

615.5

К-77

Серія докторскихъ диссертаций, допущенныхъ къ защитѣ въ
Императорской Военно-Медицинской Академіи въ
1901—1902 учебномъ году.

№ 96.

7 - НОЯ 2012

О СРАВНИТЕЛЬНОМЪ ВЛІЯНІИ МОРФІЯ

и

различныхъ его производныхъ

(ГЕРОИНА, ПЕРОНИНА, ДІОНИНА и КОДЕИНА)

на дыхательную дѣятельность и общее состояніе организма.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗСЛѢДОВАНІЕ.

ДИССЕРТАЦІЯ

НА СТЕПЕНЬ ДОКТОРА МЕДИЦИНЫ

В. И. КРАВСКАГО.

Изъ фармакологической лабораторіи проф. Н. П. Кравкова.

Цензорами диссертации, по порученію Конференціи, были профессора:
Ф. И. Пастернацій, Н. П. Кравковъ и Приватъ-доцентъ П. М. Борисовъ.

Получено
1966 г.

С.-ПЕТЕРБУРГЪ.

Паровая Скоропечатня П. О. Яблонскаго. Лештуковъ пер., № 13.
1902.

835
64641

1950

Прочитано

7 - ИЮН 2012

Печата́ть разрѣшается съ тѣмъ, чтобы по отпечатаніи было представлено въ Конференцію Императорской Военно-Медицинской Академіи 400 экземпляровъ диссертациі (125 экз. диссертациі и 300 отдѣльныхъ отгласовъ краткаго резюме (выводовъ))—въ конференцію и 275 экз. въ академическую бібліотеку.

С.-Петербургъ, 27 апрѣля 1902 г.

Ученый секретарь, ординарный профессоръ А. Давыдовъ.

ВВЕДЕНІЕ.

Рациональная терапія еще далека отъ своей конечной цѣли—сознательнаго специфическаго дѣйствія на причины тѣхъ сложныхъ и періодо темныхъ для насъ процессовъ, которые мы называемъ болѣзнями. Врачу періодо приходится подавлять лишь наиболее выдающіеся болѣзненные симптомы, среди которыхъ явленія: раздраженія и боль составляютъ одинъ изъ болѣе тягостныхъ для больного моментовъ. Неудивительно поэтому, что практическая медицина издавна старалась устранить ихъ, поскольکو возможно, путемъ ли мѣстнаго дѣйствія на болѣзненный фокусъ, или же уменьшеніемъ возбудимости центральной нервной системы, физиологическій типъ каковаго уменьшенія мы наблюдаемъ во время естественнаго сна. Но мѣстное симптоматическое леченіе оказывается возможнымъ лишь въ весьма незначительномъ количествѣ серьезныхъ случаевъ, болшею же частью намъ приходится считаться со вторымъ показаніемъ, съ необходимостью дѣйствія на центральную нервную систему. Этимъ опредѣляется и выдающаяся роль наркотическихъ средствъ въ терапіи. Мы не будемъ затрогивать вопроса объ ихъ классификаціи, скажемъ лишь, что наркотическое средство должно приблизительно удовлетворять слѣдующимъ требованіямъ: 1) оно должно обладать выдающимися седативными свойствами при наименѣе возбуждающемъ дѣйствіи на центральную нервную систему, 2) не должно нарушать функциональных отравленій тѣхъ или другихъ органовъ и прежде всего дѣятельности дыханія и кровообращенія и 3) должно быть лишено опасности привыканія къ нему.

Наибольше старым, заслуженным наркотическим является опиум вместе с главными своими компонентами—морфием и кодеином. Но, к сожалению, ни один из этих препаратов не удовлетворяет всем требованиям, какие мы можем предъявить к хорошему наркотическому. Морфий, правда, является отличным общим успокаивающим средством, но у него столь много тёмных сторон, что применять его приходится с большой осторожностью. В особенности опасна его способность вызывать привыкание: явление морфинизма столь общезвестно, что вряд ли нужно подчеркивать эту неблагоприятную сторону морфия. Кроме того, морфий обладает побочным нежелательным действием на кишечник (запоры) и последовательно вызывает неприятные ощущения в виде головной боли, тошноты, общей тяжести и пр.

Неудивительно поэтому, что врачи столь охотно прибегали и прибегают к кодеину, который лишен вышеупомянутого побочного влияния. Хотя с другой стороны кодеин, по мнению большинства фармакологов, как наркотическое средство—ниже морфия и даже по мнению Schröder'a не заслуживает названия наркотического, как препарат, обладающий преимущественно судорожными и возбуждающими свойствами. Последняя способность кодеина, встречаясь, как правило у животных, наблюдается, однако, и у людей,—что мы относим обыкновенно к так называемой идиосинкразии. Ее мне приходилось довольно часто наблюдать в практике и здесь же не могу обойти молчанием еще одного примера со слов многоуважаемого Проф. Н. П. Кравкова, который знает эту семью, где все члены (как дети так и взрослые) реагировали на малейшие приемы кодеина всевозможными признаками галлюцинаторных явлений. Что кодеин и среди практических врачей имеет большую, чем морфий, но неустановившуюся, несмотря на 70-летнее существование, симпатию и что этот успех его недостаточно прочно обоснован—на это нам указывает тот особенный интерес и увлечение, с которыми отнесся врачебный мир к полученным синтетически новым дериватам морфия:

геронину, перонину и дюнину. К сожалению, среди как фармакологов, так и клиницистов вскоре возник раскол в оценках этих новых заместителей морфия, так что даже трудно разобраться среди литературных противоречий данного вопроса. Спор идет, главным образом, о влиянии этих средств на дыхание и о целесообразности их применения в заболеваниях дыхательного аппарата, при которых находили также наиболее широкое применение морфия и, в особенности, кодеина.

В виду того, что спор этот еще не решен окончательно, я, по предложению многоуважаемого Профессора Н. П. Кравкова, занялся с 1900 г. изучением сравнительного влияния морфия и упомянутых его дериватов на дыхательную деятельность и общее состояние организма.

Постановка опытовъ.

Опыты велись на здоровыхъ кроликахъ. Этотъ видъ животныхъ избранъ потому, что кролики меньше расположены къ судорогамъ отъ наркотиковъ и вообще реагируютъ на всю группу морфийныхъ препаратовъ болѣе аналогично человѣку, чѣмъ другія животныя. Исследования производились въ слѣдующихъ направленіяхъ: изучалось вліяніе различныхъ количествъ препаратовъ—по скорости, длительности и силѣ дѣйствія—на число, ритмъ, глубину и минутный объемъ дыханія, на рефлекторную возбудимость дыхательнаго центра, на газообмѣнъ и наконецъ параллельно съ указаннымъ на общее состояніе организма.

Чтобы не повторяться мы опишемъ ходъ опытовъ въ каждомъ изъ указанныхъ направленій. Для болѣе объективности и сравнительной точности наблюдений за дыханіемъ животнаго мы остановились на измѣрительномъ и графическомъ способѣ у трахеотомированныхъ кроликовъ. Для этой дѣли кроликъ привязывался въ спинномъ положеніи за ножки къ станку, затѣмъ въ обнаженную и перебрзанную трахею вставлялась соотвѣстнаго діаметра стеклянная канюля изогнутая подъ прямымъ угломъ; канюля эта укрѣплялась тщательно при помощи лигатуры, такъ чтобы конецъ стеклянной трубки, вставленный въ трахею не могъ быть удаленъ даже при нѣкоторомъ насиліи. Рана вокругъ свободнаго торчащаго конца канюли покрывалась комкомъ ваты, смоченной физиологическимъ растворомъ поваренной соли. Такимъ образомъ оперированный кроликъ оставался въ совершенномъ покоѣ отъ $\frac{1}{2}$ до 1 часа и за это время, смотря по индивидуальности, приходилъ въ состояніе относительной и болѣе постоянной нормы дыханія, послѣ того какъ оправлялся отъ причиненной боли и привыкалъ къ неестественному положенію.

Вслѣдъ за этимъ промежуткомъ времени мы приступали къ опредѣленію нормы дыханія, т. е. опредѣляли вентиляцію легкихъ по объему воздуха выдыхаемаго въ 60 сек. и записывали кривую дыханія. Для первой дѣли (измѣреніе вентиляции) мы пользовались усовершенствованными и очень чувствительными газовыми часами, по которымъ количество проходящаго воздуха легко отсчитывалось въ вб. сант. почти по секундамъ. Оставляя въ сторонѣ общезвѣстный принципъ уст-

ройства этих часов, заметим только, что по двум изгибающимся металлическим трубкам воздух может входить и выходить из часов как в одном так и в другом направлении, т. е. при вдохе и выдохе; с целью установить движение воздуха, в одном направлении (только для выдоха) пришлось ввести в цѣпь систему затворов, устройство которых состоит в следующем: в двѣ двухгорлые стеклянные банки небольшого размера налита ртуть на $\frac{1}{4}$ высоты, в отверстия банок вставлены резиновые пробки, сквозь которые проведены стеклянные трубки — по одной короткой (вверху банки), и длинной (доходящей до поверхности ртути и слегка ее касающейся) — на каждую банку; пробки тщательно укреплены и замазаны кругом стекла менаделъевской замазкой. Свободный конец короткой стеклянной трубки одной из банок соединен резиновой трубкой с входным металлическим отверстием газовых часов; от свободных же концов длинной стеклянной трубки той же банки и короткой трубки другой банки идут резиновые трубки, которые с помощью видообразной стеклянной трубочки соединяются с резиновой трубкой меньшаго диаметра, надвѣвающейся на упомянутую канюлю трахеотомированнаго животного. Таким образом, соединив газовые часы при посредствѣ описанной системы клапановъ съ испытуемымъ животнымъ мы получаемъ следующее: при вдохѣ кролика воздухъ попадаетъ въ нему извнѣ по свободной длинной трубкѣ одной изъ банокъ со ртутью, сообщеніе же съ газовыми часами прекращается втягивающейся ртутью (на $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ сит.) въ длинную стеклянную трубку другой банки; при выдохѣ — наоборотъ: воздухъ безъ препятствій входитъ въ газовые часы и не можетъ вернуться путемъ своего поступленія извнѣ. Для опредѣленія нормы выдыхаемаго объема воздуха въ единицу времени, мы въ теченіи $\frac{1}{2}$ часа 10 разъ отсчитывали количество воздуха, выдыхаемаго кроликомъ въ каждые 30—60 сек., а затѣмъ среднее изъ полученныхъ десяти цифръ принимали за норму. Это дѣлалось для большей точности, такъ какъ кролики въ дихраѣхъ дышанія давали каждый разъ незначительныя колебанія то въ ту, то въ другую сторону.

Послѣ каждого измѣренія объема воздуха резиновая трубка снималась съ канюли и потомъ вновь надвѣвалась для того, чтобы кроликъ нѣсколько свыклся съ этой незначительной манипуляціей и по возможности короче оставался въ условіяхъ ничтожно затрудненнаго доступа воздуха.

Опредѣливъ такимъ образомъ объемъ нормально выдыхаемаго въ единицу времени воздуха, мы приступили къ графическому изображенію нормъ дышанія. На цилиндръ гнофагра Baccelli надѣвалась весьма равномерно широкая лента гладкой бумаги, которая покрывалась сплошь копотью. Послѣ того какъ заготовленный цилиндръ былъ установленъ въ аппаратъ и часовой механизмъ заведенъ, мы приставляли подъ острымъ угломъ къ нижнему отдѣлу цилиндра, еле касаясь его поверхности, — конецъ записывающаго пера (тонкій стеклянный рычажекъ) идущаго отъ верхней пластинки Мареевскаго барабаничка, укрепленнаго отдѣломъ на стативѣ; отъ этого барабаничка идетъ резиновая трубочка соединяющаяся при помощи одного конца видообразной стеклянной трубки съ кускомъ резиновой трубки, которая надвѣвается на канюлю, укрепленную въ трахѣѣ кролика. Такимъ образомъ при каждомъ выдохѣ животнаго, воздухъ, поступающій въ барабаничекъ, подымаетъ записывающій рычагъ вверх; по окончаніи же выдоха рычагъ, отчасти собственной тяжестью, отчасти, вслѣдствіе уменьшенія давленія внутри барабаничка, — падаетъ до той высоты, на какой онъ находился до опыта (линія безразличія), а затѣмъ наступаетъ вдохъ, подъ влияніемъ котораго количество воздуха въ барабаничекъ уменьшается и рычагъ падаетъ еще ниже съ тѣмъ, чтобы сообразно съ послѣдующимъ выдохомъ опять подняться на должную высоту. Такимъ путемъ образуются за все время дышанія животнаго — кривая, отдѣльные фазы которой изображены здѣсь схематически.



a) линия безразличія, б) линия выдоха, в) линия вдоха д) уголъ выхлѣт. е) уголъ выдыхат.

При болѣе быстромъ дышаніи, когда вдохъ непосредственно наступаетъ за выдохомъ линія безразличія на кривой можетъ быть совершенно незаметна.

Для записыванія времени на кривой — приспособленъ электрический счетчикъ — перо, который устанавливался на отдѣльномъ стативѣ и соединялся съ аккумуляторомъ, въ электрическую цѣпь котораго вводился обыкновенный метрономъ съ прерывателемъ, отсчитывавшій 60 ударовъ въ минуту.

Таким образом электрическое перо записывало на цилиндр кимографа секунды. Перед каждым опытом метроном проверялся и устанавливался.

Записывалось время один раз для каждого цилиндра и обыкновенно одновременно с первой кривой дыхания; записанное раз время было вполне пригодно и для всех последующих кривых, так как перед записью каждой кривой часовой механизм кимографа всякий раз заводился вновь — до предъла и таким образом скорость вращения цилиндра всегда была одна и таже и такая же как для первой кривой.

Записав изложенным путем кривую нормального дыхания и время, мы вводили под кожу кролику 1% водный раствор изучаемого средства, начиная с минимальных количеств — $\frac{1}{2}$ —1 мгт. на kilo вѣса и доходя постепенно до токсических и летальных доз. Все препараты (фабрика Мерска или Вауег'а) приобретались у Штоля и Шмита. Геронин и коденин прижались въ видѣ чистаго алколюида, остальные же въ видѣ солей (солянокислых). Съ каждой дозой измѣнилось дыханіе по объему выдыхаемаго воздуха: сначала через каждыя 1—2 минуты, а затѣм, — спустя $\frac{1}{2}$ часа, — через каждыя 5—10 мин.; наблюдѣнія продолжались, смотря по дозѣ, отъ 4-хъ до 8—10 и болѣе часовъ.

Кривыя дыхания записывались въ промежуткахъ между измѣреніями по газовымъ часамъ — через каждыя 5', 15', 30', 45', 1 ч. 1 $\frac{1}{4}$, 1 $\frac{3}{4}$, 2, 3 и т. д.; при этомъ для болѣе точности расчета объемъ выдыхаемаго въ 1' воздуха опредѣлялся непосредственно до и послѣ записи кривой, а среднее изъ этихъ двухъ количествъ принималось за соответствующее данной кривой и дѣлилось для полученія емкости каждыаго дыханія на число дыханій въ 1'; послѣднее исчислялось по той же кривой, для чего считалось соответственно записанному времени число дыханій въ теченіе двухъ минутъ и дѣлилось пополамъ; такимъ путемъ въ счетъ входило какъ начало такъ и конецъ кривой, чѣмъ достигалась возможная точность вычисленій. Каждая кривая записывалась въ продолженіи двухъ-слухомъ минутъ.

Нижеприложенныя для поясненія кривыя въ большинствѣ случаевъ представляютъ собою лишь отрывки (по 30") натуральныхъ цѣлямъ, и далеко не все, — не приложены изъ эконолическихъ соображеній. Читая эти кривыя нужно снизу-вверхъ и справа-на право.

Съ цѣлью попутно изучать вліяніе препаратовъ на общее

состояніе кролика мы пользовались наблюденіями какъ надъ привязанными (опитными), такъ и надъ свободными (контрольными) животными. Температура измѣрялась in recto — до введенія средства и черезъ 2, 3 или 4 часа послѣ того; для этой цѣли служилъ вывѣренный и точный термометръ Цельсія.

Общая чувствительность, рефлекторная возбудимость, парокитическое дѣйствіе и пр. опредѣлялось болѣе или менѣе съ помощью обычныхъ грубыхъ приемовъ — въ формѣ различныхъ раздраженій механическаго и слухового характера.

Исследование возбудимости дыхательнаго центра производилось съ помощью раздраженія нервовъ: trigemini, laryngei sup. и vagus. Раздраженіе тройничнаго нерва при посредствѣ иприскиванія въ водни иезанной струи холодной воды мы произвели только въ одномъ случаѣ, но убѣдившись въ невозможности точно градуировать величину раздраженія и соответственно тому оцѣнивая степень получаемаго эффекта со стороны выдыхательнаго рефлекса, — мы остановились на болѣе точномъ, хотя и кропотливомъ, способѣ раздраженія электричествомъ центрального конца п. laryngei sup., которыми вызывается тотъ же рефлексъ. Для выясненія же вопроса на сколько дыхательный центръ сохраняется при изучаемыхъ средствахъ свою бодрость по отношению къ другому рефлексу, именно со стороны легкыхъ и плевры — мы пользовались раздраженіемъ центрального конца vagus — съ перерѣзкой одного или обоихъ — ниже отхожденія вѣтвей его.

Въ общемъ какъ для того такъ и для другого нерва методика опыта одна и таже: послѣ предварительной привязки и трахеотоміи кролика, мы осторожно отсепаровывали тотъ или другой нервъ, брали его на нитку, записывали норму дыхания, а затѣмъ завязавъ нитку, перерѣзали нервъ и изучали отношеніе дыхания къ раздраженіямъ центр. его конца; послѣ того вводили известную дозу препарата и чрезъ опредѣленные промежутки времени ($\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, 1, 2 ч. и т. д.) наблюдали дыхательные эффекты на тѣ же раздраженія, начиная съ самыхъ слабыхъ и кончая болѣе сильными — по мѣрѣ надобности и возможности. Нервъ послѣ каждыаго перерыва укладывался осторожно на мѣсто, которое прикрывалось ватой смоченной теплымъ физиологическимъ растворомъ соли. — Начиная мы съ слабѣйшихъ раздраженій, желая этимъ путемъ уловить малѣйшія колебанія въ угнетеніи или раздраженіи дыхательнаго центра; къ сильнымъ раздраженіямъ, доводящимъ до полной остановки дыхания, мы прибгали рѣже, опасаясь

слишком возбуждать центр и таким образом, затемняя действительную картину, искусственно усилить или ослабить влияние испытуемого средства. На приложенных кривых момент раздражения нерва обозначен цифрой, показывающей силу тока в сантиметр, расстояния катушек индукт. аппарата.

Источником раздражающей и градуируемой электрической силы служил нам элемент Грене, соединенный съ обыкновенными для физиологических опытов санным аппаратом Dubois-Reymond'a съ раздвигающимися катушками на 1 метр и съ делениями на миллиметры. Аппарат работал все время весьма хорошо и точно.

Для самого раздражения нерва мы пользовались весьма простым, но удобным, электродом, устроенным из двух обыкновенных проводов, продетых для должной изоляции порознь сквозь тонкие стеклянные трубочки, которая въ свою очередь соединены при помощи ниток и менделѣвской замазки въ видѣ ручки; выступающіе изъ трубочек на 1 снт. свободные концы мѣдныхъ проводовъ могутъ быть приближены другъ къ другу на желаемое расстояние и принимать удобную для каждаго случая форму.

Для опредѣленія газообмѣна у кроликовъ подъ вліаніемъ испытуемыхъ алколовъ мы пользовались широкоизвѣстнымъ респираторнымъ способомъ проф. Пашутина. Принципъ его состоитъ въ томъ, что наружный воздухъ съ помощью воздушно-водяного насоса, проходя черезъ цѣлый рядъ поглотителей, доставляется въ герметически закрытую камеру къ животному—совершенно лишеннымъ углекислоты и водяныхъ паровъ, а отсюда, увеличенія животными газообразные продукты, поступаетъ опять въ цѣлый рядъ новыхъ поглотителей, гдѣ оставляетъ выдѣленные животнымъ CO_2 и H_2O .

Вся система приборовъ была устроена въ нашемъ случаѣ слѣдующимъ образомъ. На первомъ планѣ была поставлена бутылка, наполненная на $\frac{1}{3}$ водою; въ плотно пригнанную резиновую пробку этой бутылки были вставлены двѣ стеклянные трубки, изъ которыхъ одна, проводящая комнатный воздухъ, была погружена въ воду, а другая, вставленная нѣсколько ниже пробки, соединялась резиновой трубкой съ газовыми чашами. Назначеніе этой бутылки—насыщать водою входящій воздухъ, дабы онъ не увлекать воды изъ газовыхъ часовъ, что могло бы отразиться на вѣрности ихъ показаній.—Изъ газовыхъ часовъ воздухъ направлялся въ 4 Дрекслевскія стеклянки, соединенныя между собою гуттаперчевыми трубками. Въ каж-

дую Дрекслевскую стеклянку наливалось около 500 кб. с. раствора ѣдкаго кали (послѣдствій ѣдкаго натра) въ восходящихъ концентраціяхъ: 10%, 20%, 30% и 50%. Для совершеннаго освобожденія отъ CO_2 воздухъ проходилъ еще черезъ двѣ трехлитровыя Вульфова стеклянныя, наполненныя ѣдкимъ кали въ палочкахъ (стеклянки эти предварительно наполнялись на $\frac{1}{4}$ высоты кусочками стеклянныхъ трубочекъ съ цѣлью воспрепятствовать смачиванію и растворенію палочекъ ѣдкаго кали въ собирающемся на днѣ жидкости, которая образуется изъ проходящихъ паровъ; жидкость эта могла быть время отъ времени удалена). Затѣмъ воздухъ проходилъ черезъ двѣ 10-литровыя бутылки, наполненныя каждая на $\frac{1}{2}$ высоты концентрированной сѣрной кислотой, освобождаясь этимъ путемъ отъ водяныхъ паровъ. Изъ послѣдней бутылки съ сѣрной кислотой воздухъ—лишенный CO_2 и H_2O по резиновой трубкѣ достигалъ камеры, въ которой помѣщалась животное. Камера состоитъ изъ стекляннаго колпачка и чугунной подставки. Подставка представляетъ собою стоящую на ножкахъ массивную воронку, верхній край которой окруженъ желобатымъ ринтохъ, шириною въ 5 снт. и служащая для помѣщенія мягкой резиновой полосы, а внизу воронка переходитъ въ трубку (около 3-хъ снт. длины). Верхній диаметръ этой воронки—40 снт., а глубина ея 8 снт.—Сквозь стѣнки воронки, кромѣ описанной центральной трубки, проходятъ еще съ двухъ противоположныхъ сторонъ двѣ мѣдныя трубки, служащія для входенія и выходенія изъ камеры воздуха; наружные концы этихъ трубочекъ, длиною около 3-хъ снт., соединялись при помощи резиновыхъ и стеклянныхъ трубочекъ съ двумя сериями поглотителей, внутри же камеры трубки эти выходили вверхъ на 25 снт. (входная) и на 12 снт. (выходная).

Въ описанную чугунную воронку вставлялась сѣмная, соответствующая ей по формѣ, цинковая воронка, переходящая вверхъ въ цилиндръ (ободъ) вышиной въ 10 снт., а внизу оканчивающаяся цинковой трубкой, входящей въ центральную трубку чугунной воронки, которая при помощи толстой короткой резиновой трубки соединялась съ горлышкомъ стеклянки (емкостью въ 120 кб. с.) предназначенной для собиранія мочи.—На соответственныхъ мѣстахъ цинковой воронки припаяны къ ободу ея двѣ полныя трубки, надѣвающиеся на обѣ мѣдныя трубки чугунной воронки. Въ цинковую воронку вставлена—натянута на желѣзномъ кружѣ—частая

мѣдная сѣтка (не пропускающая казовых шариковъ) на кортор и помѣщалось животное.

Стеклый колпакъ, которымъ покрывалась подставка имѣть въ нижнемъ диаметрѣ и въ высоту около 44 смт.— Объемъ колпака равнялся приблизительно около 60.000 куб. смт., а объемъ воздуха, находящагося подъ сѣткой, равенъ около 2.000 вб. смт.— Такимъ образомъ объемъ всей камеры могъ быть опредѣленъ приблизительно въ 62.000 вб. смт.— Колпакъ помѣщался на упомянутую резиновую полосу, лежащую на рантѣ, и тремя стальными изогнутыми и соединенными сверху—полосами герметически прижимался къ чугунной подставкѣ, для чего эти полосы своими свободными концами, снабженными винтовыми наръзками продѣвались сквозь три отверстія въ выступахъ рапта и припринчивались мѣдными гайками. На всемъ протяженіи эти полосы имѣютъ подкладки въ видѣ широкихъ резиновыхъ полосъ толщиной около 1 смт.

Изъ описанной камеры воздухъ направлялся по резиновой и стеклянной трубкѣ къ 3-мѣ Дрекслевскимъ стеклянкамъ, наполненнымъ на $\frac{1}{4}$ высоты концентрированной сѣрной кислотой. Назначеніе ихъ—поглощать водные пары изъ выдыхаемого животнымъ воздуха. Такого количества стеклянокъ было вполне достаточно для названной цѣли, такъ какъ контрольные проверки показали, что третья стеклянка въ теченіе двухъ дней вовсе не прибывала въ вѣсъ; необходимо только чаще мѣнять кислоту въ первой.—Изъ стеклянокъ съ сѣрной кислотой воздухъ направляется въ обыкновенную пустую бутылъ, назначеніе которой не допустить опаснаго смѣшенія ѣдкаго калия съ сѣрной кислотой—въ случаѣ обратной тяги воздуха.—За предохранительной бутылкой находились 4 Дрекслевскія стеклянки съ растворами ѣдкаго натра въ концентраціи 10%, 20%, 30% и 50%.

Здѣсь кстати замѣтимъ, что растворъ ѣдкаго кали былъ замѣненъ послѣ нѣсколькихъ предварительныхъ опытовъ—ѣдкимъ натромъ, такъ какъ первый весьма скоро кристаллизуется у отверстій трубокъ и закупоривая ихъ, даетъ весьма неприятыя осложненія въ ходѣ опытовъ, ѣдкой же натрѣ, приходя въ негодность, только жадѣтъ и даетъ на днѣ стеклянн мелкій осадокъ, не затрудняя тока воздуха.—За этими стеклянками мы ставили 4 Вудфовыхъ банки, наполненныхъ сѣтка смоченными водою палочками ѣдкаго кали. За ними находились еще двѣ Дрекслевскія стеклянки напол-

ненныя на $\frac{1}{2}$ концентрированной сѣрной кислотой. Цѣль ихъ—поглощать воду, которая увлекается изъ предшествующихъ стеклянокъ съ ѣдкимъ натромъ.

Изъ цѣлаго ряда описанныхъ стеклянокъ воздухъ направлялся по гуттаперчевой трубкѣ въ стеклянную—изогнутую трубку, въ концѣ которой имѣлся микрометрический вѣнтъ (кранъ) для регулированія тяги воздуха въ аппаратъ, а отсюда наконецъ при посредствѣ резиновой трубки соединенной съ насосомъ воздухъ уходилъ вонъ наружу.—Воздушно-водной насосъ системы Папшутина и Серебрякова, дававшій возможность получать разрѣженія около 200 мм. ртутнаго столба, работалъ при небольшихъ разрѣженіяхъ вполне правильно и равномерно.—Все описанныя стеклянки соединялись при помощи короткихъ, средней толщины, резиновыхъ трубокъ, плотно обхватывающихся стеклянными трубками, концы которыхъ всякій разъ смазывались незначительнымъ слоемъ вазелина—для удобства и скорости разсѣденія. Резиновые пробки въ Вудфовыхъ стеклянкахъ были точно пригнаны и сверхъ того всякій разъ укрѣплялись проволокой. Точно также обтачивались проволокой и стекляныя пробки Дрекслевскихъ стеклянокъ, предварительно слегка смазанныя вазелиномъ.

Приступая къ опыту мы держались слѣдующей системы. Расставивъ поглотителей 1-ой категоріи въ описанномъ порядкѣ, мы приступали къ извѣнчиванію на точныхъ десятичныхъ вѣсахъ (посредствомъ двойнаго взвѣшванія) поглотителей 2-ой серіи (отдѣльно поглотителей CO_2 и отдѣльно поглотителей H_2O), и записавъ ихъ вѣсъ, ставили на мѣста. Затѣмъ, соединивъ все стекляныя между собой а также съ трубками камеры и воздушно-воднаго насоса, и зажавъ трубку, идущую отъ газовыхъ часовъ, мы испытывали прочность закупорки стеклянокъ, для чего открывали микрометрической кранъ и сообщали аппаратъ съ насосомъ, производя разрѣженіе до 40—50 мм. Нг.—Разрѣженіе воздуха въ камерѣ опредѣлялось манометромъ, одно колено котораго соединялось изогнутой стеклянной и резиновой трубками съ металлической трубкой (4-ое отверстие) чугунной подставки камеры. Совершенное прекращеніе образованія воздушныхъ пузырьковъ въ стеклянкахъ указывало на прочность закупорки.—Послѣ этого постепенно закрывъ кранъ насоса, снявъ зажимъ съ трубки, идущей отъ газовыхъ часовъ и разсѣдливъ резиновую трубку камеры съ поглотителями водяныхъ паровъ, мы снимали стекланный колпакъ и затѣмъ помѣщали наблюдаемое животное въ

металлическую сѣтку въ камерѣ и накрывали стекляннмъ колпакомъ, прикрѣпивъ его, насколько возможно крѣпче, къ резиновой полосѣ ранта воронки при помощи винтовъ. Соединивъ опять камеру съ поглотителями и открывал осторожно оба крана (микрометрической и отъ воздушнаго насоса), мы съ этого момента и начинали опытъ.—По окончании опыта, мы весьма постепенно—во избежаніе переизвѣнія жидкостей обратнымъ токомъ воздуха—закрывали оба крана водяногo насоса, разъединяли камеру со стекляннми съ сѣрной кислотой, снимали колпакъ и вслѣдъ затѣмъ взвѣшивали животное, а равно опредѣляли количество мочи и кала.—Послѣ того измѣряли температуру кролика и приступали къ взвѣшиванію поглотителей.

Разъединяя въ направленіи струи воздуха и самымъ тщательнымъ образомъ вытирая всѣ стеклянкі, мы взвѣшивали отдѣльно три съ сѣрной кислотой и отдѣльно всѣ прочія; по приросту въ вѣсѣхъ мы судили о количествахъ выдѣлнхъ паровъ, а по приросту въ вѣсѣхъ остальныхъ стеклянокъ мы заключали о количествахъ выдѣленной животнымъ угольной кислоты.—Въ виду кратковременности опытовъ (12—24 ч.) пища и вода въ камеру кроликамъ не давалась.—Во время опытовъ мы слѣдили за температурою окружающаго воздуха и за разряженіемъ воздуха въ камерѣ, которое обыкновенно не превышало 12—14 мм. ртутнаго столба.

Что касается замѣны реактивовъ новыми, то въ 1-й серіи поглотителей они мѣнялись только по мѣрѣ расходованія; во 2-й же категоріи ихъ приходилось мѣнять чаще: первая изъ трехъ стеклянокъ съ сѣрной кислотой обновлялась послѣ каждыхъ 3—4 опытовъ и ставилась на третье мѣсто; первая двѣ стеклянки съ растворомъ йодагo натра обновлялись черезъ 2—3 опыта; палочки йодагo кали по временамъ промывались слегка водой для удаленія съ поверхности ихъ налета углекислой щелочи и мѣнялись по мѣрѣ извѣданія ихъ; послѣднія стеклянки съ сѣрной кислотой измѣнялись въ вѣсѣ очень мало и обновлять ихъ приходилось весьма рѣдко (1—2 раза за все время).

Описавъ постановку опытовъ, здѣсь же считаемъ не лишнимъ пояснить, что такъ какъ изученіе газоваго обмена не входило въ первоначальную программу нашей работы и произведено лишь въ качествѣ дополненія къ разсматриваемому вопросу, то мы и ограничились только опредѣленіемъ количества углекислоты и водяныхъ паровъ, выдѣляемыхъ кроли-

ками подъ вліяніемъ препаратовъ — завѣдомо понижающихъ газовую вентиляцію легкихъ, именно: героина, морфія и отчасти перинала.

Исслѣдованіе велось для лучшаго сравненія на однихъ и тѣхъ же 4 кроликахъ, которые заблаговременно приучались къ лабораторной обстановкѣ и открывались до нѣкотораго равновѣсія на опредѣленномъ режимѣ.

Героинъ.

Героинъ принадлежитъ къ искусственнымъ производнымъ морфія, который въ своемъ строеніи имѣетъ двѣ гидроксильныхъ группы, при посредствѣ каковыхъ онъ можетъ реагировать съ одной стороны со спиртами, съ другой съ кислотами, давая алкогольныя и кислотныя производныя.

При замѣнѣ обычныхъ гидроксильныхъ группъ морфія эквивалентными остатками искусственной кислоты, мы получаемъ героинъ, который является, такимъ образомъ, по своей химической структурѣ диацетилморфиномъ. Такъ какъ эмпирическая формула морфія найдена равной $C_{17}H_{19}NO_3$ или $C_{17}H_{17}NO(HO)_2$, то формулъ героина мы должны придать видъ $C_{21}H_{27}NO(C_2H_3O_2)_2$ или, выражаясь чисто эмпирически: $C_{21}H_{29}NO_5$. Принимая во вниманіе молекулярный вѣсъ морфія и его диацетиальнаго производнаго, мы видимъ, что въ единицѣ вѣса героина заключается 0,799 морфійнаго начала, т. е. около 80%. Мы не будемъ здѣсь касаться вопроса о химическомъ молекулярномъ строеніи морфія и его производныхъ, такъ какъ этотъ вопросъ слишкомъ спеціальннй и пока еще не разрѣшенъ окончательно.

Героинъ, какъ химическое производное морфія, извѣстенъ уже давно, а именно съ 1874 года, но въ терапіи онъ применяется всего только нѣсколько дѣтъ, хотя въ фармакологическомъ отношеніи онъ былъ изслѣдованъ Dott'омъ и Stockmann'омъ¹⁾ уже въ 1890 году. Онъ представляетъ собою бѣлый кристаллическій порошокъ основнаго характера, горькаго вкуса и безъ запаха.

Героинъ почти нерастворимъ въ водѣ, мало растворимъ въ спиртѣ, но хорошо растворяется въ кислотахъ, хлороформѣ и бензинѣ. Изъ кислыхъ растворовъ онъ осаждается щелочами и амміакомъ. Химическую характеристику героина

11982

Харьковскій университетъ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТРЪ

Харьковскій университетъ
КАТЕДРА ФИЗИОЛОГІИ
ХЗБ

количество воздуха, при дозе же 0,001 уменьшается точно также частота дыхания и количество выдыхаемого воздуха, но на одну дыхательную фазу приходится вдвое—втрое больше воздуха, чем до приема геронина. Таким образом, в малых дозах геронин несомненно действует благотворно на вентиляцию легких. Необходимо еще заметить, что геронин в дозе 0,001 вырывается животным весом 2150—2770 грм., а 0,002 геронина вырывается кролику, в среднем меньше одного кило. Опыты ставились на трахеотомизованных животных. «Измерение выдыхаемого воздуха, — говорит автор, — производится не с помощью газовых часов, но по методу вытеснения воды, который я ввел еще в 1889 году в своей работе, касающейся лобелина (Archiv f. exp. Path. Bd. 26, s. 237); но я устроил здесь еще одно улучшение в том смысле, что выдыхаемый воздух попадал (gelangte) не в калиброванную трубку, как это было прежде, а в плоский жестяной щиток, объемом в несколько литров; вода, вытесняемая воздухом, собиралась и измерялась». Этот аппарат, по мнению автора, чувствительнее газовых часов.

Далее автор поставил опыты с целью измерить силу единичного вдоха и количество работы в граммоцентиметрах, производимое при этом инспираторными мышцами. С этой целью трахеотомическая канюля соединялась с водяным манометром (для определения силы вдоха) и с особым приспособлением для измерения количества работы. Это приспособление состояло из трубок различного диаметра, в которых при инспирации поднималась вода на различную высоту; причем количество работы вычислялось по формуле $Q \frac{H^2}{2}$, где Q = площади сечения поднимаемого столба жидкости (т. е. площади сечения просвета трубки), а H = высота этого столба.

Опыт производился на кролике весом в 1215 грм. На основании исследований оказалось, что до инъекции геронина максимальная сила, развиваемая инспирацией, равнялась 23—24 см. столба воды, максимальное же количество работы инспираторных мышц равнялось 39,38—40,2 граммоцентиметрам. После инъекции 0,002 геронина инспираторная сила поднималась до 40 сант., максимальное же количество работы до 136,9 граммоцентиметров.

Таким образом, как результат всех предыдущих опытов, автор отмечает и подчеркивает, что геронин не только

улучшает субъективное состояние, но и благотворно влияет на условия вентиляции легких.

Так как однако геронин понижает количество выдыхаемого в минуту воздуха, то спрашивается, чем обуславливается это понижение: понизился ли потребности организма в энергии дыхания или же это понижение совершается независимо от потребности организма под влиянием особого воздействия геронина на первые дыхательные центры. Из исследований автора оказалось, что после приема геронина понижается потребление кислорода. Автор приписывает это воздействию центральной нервной системы а не непосредственному воздействию геронина на респираторную протоплазму (respirierende Protoplasma), так как у кошек, на которых препараты морфия действуют возбуждающим образом и даже вызывают судороги, мы замечали значительное повышение (почти в полтора раза) потребления кислорода; этого бы не могло быть, если бы понижение потребления кислорода было следствием отравления респираторной протоплазмой. В общем под влиянием геронина в количестве 0,003 у кролика весом в 1760 грам. потребление кислорода упало до 66,5% прежнего потребления. Выделение углекислоты под влиянием 0,001 геронина также оказалось повышенным до 78,59% прежней величины—высвобождение это производилось на морской свинье, весом 683 грамма.

Далее автор разрабатывает вопрос о причинах уменьшения частоты дыхания, т. е. зависит ли это явление от понижения чувствительности дыхательного центра или же независимо от него. Автор заставлял дышать кролика весом в 2155 грм. из спирометра, наполненного кислородом и выдыхать в него, и когда, вследствие накопления в аппарате углекислоты, животное начало дышать вдвое глубже, он прерывал опыт и анализировал содержимое спирометра на содержание углекислоты. До инъекции геронина для того, чтобы вызвать удвоение глубины дыхания, необходимо было углекислоты накопиться в количестве 6,2%, после же инъекции 0,001 геронина тот же эффект обнаружился при содержании углекислоты = 5%. Это во всяком случае, по замечанию автора, говорить за то, что чувствительность дыхательного центра под влиянием геронина не понижается.

Точно также оказалось, что удвоение глубины дыхания под влиянием обильного воздуха кислородом (причем выдыхаемая углекислота поглощалась жидким кали) наступает без геронина

при уменьшении количества кислорода на $13,2\%$, а после инъекции тому же кролику $0,001$ геронна при уменьшении количества кислорода на 13% .

Таким образом, по исследованиям автора, героинь не понижает чувствительности дыхательного центра к двум нормальным его возбудителям. Что касается влияния геронна на температуру тела, то в больших дозах, нпр. в дозе $0,025$ онг вызывал у кроликов падение температуры с $38^{\circ},8$ С до $35^{\circ},9$.

Исследования Dreser'a послужили исходной точкой для других работ в этом направлении. Strube⁵⁾, экспериментирова на кошках, собаках и кроликах, нашел что в больших дозах героинь действует наркотически, подавляет рефлексы, и сильно понижает частоту дыхания; у кошек на первый план выступает возбуждение и судороги. Малы дозы геронна оказывали меньшее наркотическое действие, рефлексы сохранялись, частота дыхания понижалась у всех животных. Исследования Strube не преследовали специальный фармакологический цели и служили для автора лишь подготовкой для клинических наблюдений; кроме того, автор не приводит протоколов своих опытов, так что невозможно составить себе о них объективное представление.

В 1899 году были опубликованы исследования Winternitz'a⁴⁾ над влиянием дериватов морфия на дыхание, произведенные им на здоровых людях. Опыты производились с помощью Zuntz-Geppert'овского аппарата. Дериваты морфия применялись подкожно. Для определения возбудимости дыхательного центра применялось раздражение углекислотой, которая применялась к вдыхаемому воздуху, причем по процентному количеству углекислоты в вдыхаемом воздухе, необходимому для того, чтобы объем вдыхаемого в минуту воздуха поднялся до 6—8 метров в одних опытах и до 8—10 метров в других, можно было судить о степени возбудимости дыхательного центра.

Из исследований автора оказалось следующее:

1) Героинь уменьшает частоту дыхания: при подкожном введении человеку $0,007$ геронна⁶⁾ частота дыхания с 16—17 в минуту упало через 46 минут до 12—13, а через 4 часа 17 мин. равнялась еще 14 в минуту;

⁴⁾ В таблицах автора указано не $0,007$, а $0,07$, но в объяснительном тексте говорится о $0,007$.

2) Объем выдыхаемого в минуту воздуха под влиянием геронна повышается: до применения геронна он равнялся 5793 куб. сант., после же применения геронна в упомянутой выше дозе упал через 46 минут до 4576 куб. сант., а через 4 часа 17 мин. равнялся 5564 куб. сант.;

3) Героинь понижает возбудимость дыхательного центра: без геронна при применении к вдыхаемому воздуху углекислоты и увеличении объема выдыхаемого воздуха до 10000 куб. сант. процент углекислоты в вдыхаемом воздухе оказался равным $4,77\%$, а после инъекции геронна и при увеличении объема выдыхаемого воздуха только до 8707 куб. сант., процент углекислоты оказался равным 6% .

Исследования Winternitz'a, таким образом, противоречат выводам Dreser'ом в одном из существенных пунктов, а именно во вопросе о влиянии геронна на дыхательный центр. Относительно уменьшения частоты дыхания и объема выдыхаемого в минуту воздуха Winternitz не расходится с Dreser'ом, так как при расчете объема выдыхаемого воздуха на число дыханий в минуту оказывается, что и у Winternitz'a на одну дыхательную фазу после приема геронна приходится большее число куб. сант. воздуха, чем до приема геронна. А именно в последнем случае объем выдыхаемого воздуха, приходящегося на одно дыхание, был равен 351 куб. сант. ($5793 : 16,5$), между тем как через 46 минут после приема геронна он равнялся 366 куб. сант., а через 4 часа 17 мин.— 397 куб. сант.

Потребление кислорода, по Winternitz'у под влиянием геронна настолько уменьшается (с $202,7$ до $194,4$ в минуту через 46 минут после инъекции геронна), продукция же углекислоты остается почти без изменений ($162,2$ в минуту до приема геронна и $161,5$ через 46 минут после инъекции $0,007$ геронна).

A. Frankel⁵⁾ занимался также изучением влияния дериватов морфия на дыхание. Он экспериментировал на лягушках, кроликах и собаках, причем пришел к тем же выводам, к которым пришел и Dreser, а именно, что объем выдыхаемого воздуха, приходящегося на одну дыхательную фазу, увеличивается под влиянием геронна. Впрочем уменьшение частоты дыхания рядом с углублением его автор считает общим свойством всех производных морфия, если их давать в достаточно малых дозах. На кроликов и собак героинь действует более наркотически, чем коденин,

а на лягушек даже больше наркотически, чем морфий. Ко взглядам Dreser'a больше или менее примыкают Paulesso et Géraudel,⁸⁾ которые нашли, что после дозы героина в 0,01 дыхание у кроликов замедляется, но зато становится более глубоким; кроме того они всегда могли констатировать довольно значительное падение температуры тела.

L. Guinard⁷⁾ высказывается приблизительно в том же смысле. В его опытах над кроликами частота дыхания сильно уменьшалась, причем вдыхание удлинялось и углублялось, выдыхание же становилось более коротким.

M. Lewandowsky⁹⁾, изучая влияние героина на дыхание, пришел к совершенно другим выводам, чем Dreser. Он отрицает влияние героина на углубление выдыханий, что же касается замедления дыхания, то оно объясняется им, как следствие удлинения выдыхательной паузы. Так как, по автору, под влиянием героина уменьшается объем вдыхаемого воздуха, т. е. ухудшается вентиляция легких, а вследствие этого количество углекислоты в крови должно увеличиваться, то автор заключает из этого, что героин уменьшает возбудимость дыхательного центра.

Против взглядов Dreser'a особенно вооружился Nagpask¹⁰⁾, который на основании своих опытов над животными и на основании клинических наблюдений других авторов высказался в том смысле, что „die Uebergabe des Mittels an die Praxis eine vorschnelle gewesen und damit dem ahnungslosen Praktiker ein überaus gefährliches Gift in die Hand gegeben sei, in Betreff dessen nicht genug zur Vorsicht gemahnt werden könne; die Technik habe hier zweifellos manchen Arzt dazu verleitet, seine Patienten zu schädigen“. Автор впрочем экспериментировал на собаках, а по заявлению Impens'a¹¹⁾ собаки обнаруживают особую индифферентность к героину и не годятся для исследований. Кроме того, автор вводил героин не подкожно, а в вену femoralis в количестве 0,03. В результате Nagpask подчеркивает ослабляющее влияние героина на дыхание, которое превосходит даже таковое же влияние морфия; дыхание при этом дѣлает периодическія остановки. Автор описывает у собак дрожание и судороги, как спутников даже глубокого наркоза.

Побужденный полемикой, возникшей между Nagpask'ом и Dreser'ом, Sautesson¹⁰⁾ в том же году опубликовал результаты своих исследований, произведенных

им в фармакологической лаборатории Каролинскаго Института в Стокгольме. Прежде всего автору удалось целью выяснить влияние героина на не оперированных и не связанных животных. Съ этой целью онъ четыремъ кроликамъ вѣсомъ въ 1464, 1275, 1505 и 1716 грм. вприснулъ подкожно 0,001, 0,002, 0,005 и 0,1 героина. У перваго изъ кроликовъ частота дыхания упала со 162 resp. 215 въ минуту до инъекціи героина до 17 въ минуту черезъ 21 мин. послѣ вприскиванія героина; у втораго частота дыхания съ 114 resp. 72 уменьшилась до 24 черезъ 26 минутъ послѣ инъекціи; у третьаго со 110 resp. 91 она черезъ 31 минуту послѣ вприскиванія героина уменьшилась до 9 и послѣ этого стала весьма медленно подниматься. У четвертаго частота дыхания упала черезъ 24 минуты послѣ инъекціи съ первоначальныхъ 103 до 24. Хотя у этого послѣдняго кролика были судороги, но онъ остался живъ, а это подтверждаетъ мнѣніе, что летальная доза героина лежитъ довольно высоко сравнительно съ терапевтической. Рядомъ съ рѣзкимъ уменьшеніемъ частоты дыхания авторъ не могъ замѣтить его углубленія. Авторъ подчеркиваетъ своеобразное состояніе огрѣченныхъ животныхъ: они находились въ какомъ-то безразномъ, затѣномъ напряженіи или оцѣнѣннѣ; благодаря этому, имъ можно было придать любое перормальное положеніе безъ поштыто со стороны животнаго принять опять прежнее свойственное имъ положеніе. Иногда у животныхъ замѣчалась дрожь, какъ будто животное зябло. У втораго кролика послѣ приѣма 0,002 героина температура черезъ часъ понизилась на 1,4°. Большия дозы (0,005 и 0,1) повншали рефлексъ, а вторая изъ нихъ вызвала даже приступъ судорогъ, причемъ частота дыхания послѣ приступа увеличивалась.

Далѣе авторъ произвелъ 3 опыта на привязанныхъ и трахеотомированныхъ животныхъ, дыхание которыхъ регистрировалось съ помощью небольшого спирометра Lovén'a. Вѣсъ кроликовъ равнялся 1460, 1410 и 1220 грм. При этомъ оказалось, что параллельно съ уменьшеніемъ частоты дыхания, уменьшается также объемъ выдыхаемого воздуха; это происходитъ и при большихъ (0,02) и при малыхъ (0,001) дозахъ. Кроме того, наблюдалось замедленіе инспираторной и экспираторной фазы, причемъ замедленіе первой изъ нихъ было болѣе значительно, чемъ второй.

Такимъ образомъ, авторъ не могъ подтвердить мнѣнія Dreser'a, что параллельно съ уменьшеніемъ частоты дыха-

нія оно углубляется, а, наоборот, нашель, что оно верьдло дьаается болге поверхностньмъ. Къ сожалѣнню, авторъ не приводитъ цифрь, подтверждающихъ это его положеніе, и въ общемъ оно изложено у него нѣскольکو неопредѣленно.

Въ слѣдующихъ своихъ работахъ Santesson¹¹⁾ и¹²⁾ экспериментировалъ съ весьма малыми дозами героина, и пришелъ къ выводу, что героинъ даже въ малыхъ дозахъ не постоянно углубляетъ дыханіе, что это еще наблюдается у большихъ кроликовъ, у малыхъ же объемъ дыханія и частота его всегда понижается подъ вліаніемъ героина.

Въ 1900 году появилась работа St. Martin'a¹³⁾, производившаго свои изслѣдованія на лягушкахъ, кроликахъ, морскихъ свинкахъ, собакахъ, ослахъ и др. животныхъ. Оказалось, что не на всѣхъ животныхъ героинъ дѣйствуетъ въ одинаковой степени и въ одномъ направленіи. У однихъ животныхъ (кролики, морскія свинки, собаки) онъ вызываетъ гипнотическое состояніе, у другихъ (кошки, ослы, лошади) появляются возбужденіе и судороги безъ ясна выраженныхъ симптомовъ наркоза. Въ дозахъ, превышающихъ 0,01 на кіло героинъ не вызываетъ сна, даже у животныхъ, на которыхъ онъ дѣйствовалъ гипнотически въ меньшихъ дозахъ, а наоборотъ, вызываетъ возбужденіе и повышаетъ рефлекторную возбудимость. Въ общемъ героинъ ядовитѣ морфія и тетаническое дѣйствіе въ немъ выражено гораздо сильбѣе. Дыханіе подлѣ героина совершенно правильно и по своей ритмичности очень напоминаетъ картину морфія.

Въ томъ же году опубликовалъ свои изслѣдованія Imprens¹⁴⁾. Изслѣдованія онъ производилъ на кроликахъ, причемъ героинъ вводился имъ подкожно. Авторъ пригбнялъ малыя дозы, ближе подходящія къ терапевтическимъ, а именно 0,0005 героина на кіло животного, причемъ онъ нашель, что эта послѣдняя доза даетъ у кролика полную картину вліанія героина. Кромѣ того Imprensъ произвелъ контрольныя изслѣдованія на людяхъ и пришелъ къ выводу, что данныя, полученныя при этомъ вполнѣ аналогичны результатамъ, добытымъ экспериментальнымъ путемъ на животныхъ.

Вліаніе героина авторъ изслѣдовалъ сравнительно съ вліаніемъ морфія и другихъ его дериватовъ: кодеина, діонина и перина. Относительно героина авторъ прежде всего говоритъ, что доза его, вызывающая максимальный или терапевтической эффектъ далеко отстоитъ отъ детальной. Отношеніе этихъ дозъ равно 1:200, причемъ, какъ уже сказано, пер-

вая изъ нихъ = 0,0005 pro kilo. Подъ вліаніемъ героина, по автору, объемъ единичнаго дыханія увеличивается, хотя минутный объемъ дыханія падаетъ. Это происходитъ отъ того, что героинъ вызываетъ весьма значительное паденіе частоты дыханія (въ этомъ отношеніи онъ превосходитъ всѣ дериваты морфія) и, такимъ образомъ, на одну дыхательную фазу приходится больше воздуха; этимъ путемъ возрастаетъ прѣбѣтваніе легкихъ, нарушеніемъ уменьшеніемъ частоты дыханія. Графическое изображеніе дыханія обнаружило, что послѣ героина длина инспираціи какъ абсолютно, такъ и по отношенію къ экспираціи значительно увеличивается.

Прибавленіе опредѣленнаго количества CO² къ вдыхаемому воздуху нормально вызываетъ углубленіе дыханія; авторъ нашель, что героинъ не уменьшаетъ этого углубленія и, слѣдовательно, не поражаетъ дыхательнаго центра. Потребленіе кислорода по Imprens'у, подъ вліаніемъ героина понижается.

По опытамъ Brindi¹⁵⁾ героинъ оказался наиболѣе ядовитымъ изъ всѣхъ дериватовъ морфія и наиболѣе плохимъ замѣстителемъ послѣдняго въ отношеніи его вліанія на дыханіе.

Какъ видно изъ предшествующаго обзора въ фармакологической литературѣ нѣтъ единства взгляда относительно дѣйствія героина на животный организмъ вообще и на дыханіе въ частности. Столь же противорѣчны и клиническія наблюденія.

Первый Floret¹⁶⁾, по предложенію Dreser'a пригбнялъ героинъ на практикѣ. Взрослымъ онъ давалъ 0,005—0,01, дѣтямъ не моложе 2-хъ лѣтъ по 0,001—0,005 pro dosi. Онъ пришелъ къ весьма оптимистическимъ выводамъ относительно дѣйствія героина при заботливѣнѣмъ дыхательныхъ путей, причемъ онъ не наблюдалъ никакихъ неприяныхъ побочных дѣйствій. По наблюденіямъ Strube¹⁷⁾ героинъ представляеть весьма цѣнное терапевтическое средство при всѣхъ заботливѣнѣмъ дыхательныхъ путей. Дыханіе становится рѣже, глубже и покойнѣе, пульсъ остается полнымъ, особенно неприяныхъ осложненій не наблюдается, но больные привикаютъ къ средству и приходится повышать дозы. Пониженій¹⁸⁾ онъ не вызываетъ. Weiss¹⁹⁾ ставитъ героинъ выше морфина, поскольку дѣло касается его противовоспалительныхъ свойствъ и способности угодить боль, вызванную заботливѣнѣмъ дыхательныхъ органовъ. Неприяныхъ побочных явленій Weiss не наблюдать.

Turnauer ¹⁸⁾ также остался доволен героинном при кашле и одышке, но отказывает привыкание к средству.

Holtkamp ¹⁹⁾ применял героинъ въ 180 случаяхъ при туберкулахъ, коклюшѣ, плевритахъ и др. заболѣваніяхъ и ставитъ его выше морфія, тѣмъ болѣе, что при героинѣ онъ не наблюдаетъ неприятныхъ побочныхъ дѣйствій. Героинъ, между прочимъ, понижалъ также ²⁰⁾ у частотныхъ на 0,6° — 1,3° С.

Проф. Лео ²⁰⁾ не признаетъ, правда, особенно выдающихся противокашлевыхъ свойствъ героина, онъ даже нашелъ что откашливаніе мокроты при немъ затруднено, но получилъ столь блестящіе результаты при лечении одышки, что прямо сравниваетъ дѣйствіе героина на дыхательные органы съ компенсирующимъ вліаніемъ digitalis на сердце. Осложненія (плохое самочувствіе, головокруженіе, разъ даже обморокъ) онъ наблюдалъ рѣдко. Въ томъ же приблизительно смыслѣ высказывается и Eulenburg ²¹⁾. Къ сторонникамъ героина принадлежатъ также д-ръ Георгіевскій ²²⁾.

Другіе исследователи, напротивъ, относятся отрицательно къ героину. Hochstätter ²³⁾ предпочитаетъ отъ укачивания героинномъ, такъ какъ онъ наблюдаетъ при его примѣненіи симптомы отравленія морфіемъ. Kétly ²⁴⁾ точно также подчеркиваетъ непереносимыя побочныя явленія; при этомъ героинъ оказался недействительнымъ въ качествѣ безутоляющаго и, кромѣ того, нерѣдко повышалъ частоту дыханія, что уже идетъ въ разрѣзъ съ наблюденіями почти всѣхъ авторовъ.

Rosin ²⁵⁾ (изъ полякишки Senator'a) точно также относится отрицательно къ героину: онъ не видѣлъ отъ него почти никакой пользы при одышкѣ. Koebs ²⁶⁾ не соизвѣстуетъ примѣнять героинъ при астмѣ и эмфиземѣ.

Бекетовъ ²⁷⁾ говоритъ, что при одышкѣ сердечнаго происхожденія героинъ оказывается недействительнымъ. Bloch ²⁸⁾, напротивъ, видѣлъ уменьшеніе одышки и при сердечныхъ разстройствѣхъ. Точно также Wittauer ²⁹⁾ наблюдалъ благоприятное дѣйствіе героина при удуніи сердечнаго происхожденія, между тѣмъ при бронхіальной астмѣ, въ противоположность другимъ авторамъ, онъ оказался недействительнымъ. Штернъ ³⁰⁾, наоборотъ, считаетъ героинъ хорошимъ средствомъ, при бронхіальной астмѣ. Rawinski и Adelt ³¹⁾ отмѣчаютъ также благотворное вліаніе героина на сердечныхъ больныхъ, страдающихъ удуніемъ и бессонницей; дыханіе

больныхъ становилось рѣже и глубже. Привыканія къ героину авторы не наблюдали даже при продолжительномъ употребленіи этого средства. Точно также Nied ³²⁾ не замѣчалъ привыканія къ героину. По наблюденіямъ же Tauszka ³³⁾, Turnauer'a ¹⁸⁾, Białobrzesk'аго ³⁴⁾, Brauser'a ³⁵⁾, Чигаева ³⁶⁾ и др. наступаетъ привыканіе къ средству. Stadelmann ³⁷⁾ наблюдаетъ настоящій случай героинизма: уменьшеніе пріемовъ вызвало у больного мавякальные приступы.

Изъ книжечныхъ работъ слѣдуетъ еще отмѣтить наблюденія Jacobi ³⁸⁾. Сопоставляя результаты своихъ наблюденій, авторъ приходитъ къ выводу, что дозы въ 0,01 — 0,02 понижаютъ частоту дыханія, въ особенности если дыханіе учащено. Точно также эти дозы, видимо, иногда понижаютъ ³⁹⁾ на нѣсколько десятыхъ градуса, но, вѣроятно, лишь у лихорадящихъ больныхъ. Наркотическое дѣйствіе героина гораздо меньше такового же морфія. Авторъ отмѣчаетъ выдающееся противокашлевое дѣйствіе героина, хотя впрочемъ нѣкоторые больные жаловались въ то же время на трудности откашливанія, на большую сухость кашля. Пониженіе частоты дыханія авторъ приписываетъ уменьшенію кашля и наркотическому вліанію героина. Дѣйствіе героина на организмъ обнаруживается уже въ теченіе перваго часа послѣ пріема и держится въ продолженіе четырехъ часовъ.

Нѣкоторые авторы (Nied ³²⁾, Wiesner ³⁹⁾, Pastena ⁴⁰⁾, Клименко ⁴¹⁾ считаютъ героинъ хорошимъ общимъ болеутоляющимъ: Nied ставитъ его въ этомъ отношеніи выше морфія, Wiesner и Pastena считаютъ его равносильнымъ морфію, но предпочитаютъ его въ этомъ случаѣ, благодаря отсутствію побочныхъ неприятныхъ осложненій. Другіе авторы, и въ особенности Brauser ³⁵⁾, говорятъ, что въ качествѣ общаго болеутоляющаго средства героинъ непримѣнимъ; при невралгіяхъ, коликахъ, кардиалгическихъ и ревматическихъ боляхъ героинъ не обнаруживалъ никакого дѣйствія.

Относительно ядovitости и побочныхъ дѣйствій героина существуютъ также противорѣчивыя клиническія наблюденія. Отчасти мы ихъ уже привели выше. Wierzbicki ⁴²⁾ испытывалъ на самомъ себѣ вліаніе героина въ количествѣ 0,02 про дози, причемъ отмѣчаетъ лишь сонливость, сухость въ зѣвѣ, жажду и запоръ. Вайнциеръ ⁴³⁾ наблюдалъ случай 52-часоваго сна съ симптомами отравленія послѣ двухъ дозъ по 0,005 героина. Klink ⁴⁴⁾ съ своей стороны сообщаетъ два случая, гдѣ больная (58-лѣтняя женщина и 19-лѣтняя

дівушка) принимали по ошибкѣ въ теченіе пяти дней по 0,05 героина трижды въ день (вмѣсто 0,005) безъ всякаго вліянія на частоту и характеръ дыханія, пульса и на температуру.

Приведенной нами клинической литературы вполнѣ достаточно для иллюстраціи положенія вопроса и освѣщенія тѣхъ противорѣчій, которыя встрѣчаются на каждомъ шагѣ и въ которыхъ подчасъ даже трудно разобраться.

Теперь переходимъ къ описанію собственныхъ изслѣдованій.

Вліяніе героина на дыханіе и попутно на общее состояніе.

О П Ы Т Ь I.

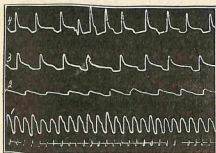
Кролики молодой вѣсомъ 1400,0.

Часъ мин.	Объемъ выдыхаем. воздуха въ 1 в. до с.	Число дыханій въ 1 в.	Емкость одного выдох. въ л. с.	Общія замѣчанія.
Средняя норма дыханія ...	540	54	10	
Послѣ впреск. героина 0,5 мгд. на каждую крышу	1 610	—	—	
— 3	510	—	—	
— 5	490	—	—	
— 7	420	—	—	
— 10	340	—	—	
— 13	310	—	—	
— 15	240	20	12	Начало наибольшаго задержанія дыханія, общаго покоя и слабой реакціи на вѣтрянныя раздраженія.
— 20	230	—	—	
— 23	250	—	—	
— 25	225	16	14	
— 30	250	—	—	
— 35	280	20	14	
— 40	270	—	—	
— 45	220	—	—	
— 50	260	—	—	
— 55	280	—	—	
1 —	270	20	13,5	
1 10	290	—	—	
1 15	290	—	—	
1 20	270	—	—	
1 25	360	—	—	
1 30	370	25	15	
1 40	400	—	—	
1 50	460	—	—	
2 —	500	30	17	

Температура до операціи (трахеономр.)..... 38,2 с.
черезъ 2 часа по введеніи героина 34,6 „

По этим цифровым данным в связи с относящейся сюда кривой дыхания (фиг. 1) и по наблюдению за животным результаты опыта резюмируются следующим образом:

Падает как скорость так и объем дыхания в 1 м. объем-же (глубина) отдыхающего дыхания увеличивается. В течение 1/4 часа (от 15 м. до 30 м.) замечается кажущаяся поверхность дыхания заисящая ибровотно от наибольшего в этом периоде замедления дыхания и покое. Сильнейший эффект действия средства на 25-й мин., когда частота дыхания упала до 3 1/2 раз, а объем дыхания в 1'—до 2 1/2 раз против нормы. Высота одного выдоха увеличена все время и к концу действия даже больше чем в начале. В период кажущейся поверхности дыхания замедляется как вдох так и выдох, а в дальнейшем—замедляется больше конец выдоха, чем вдох.



Фиг. 1 (уменьш. на 1/4).

1. Кривая нормального дыхания.
2. " " чер. 15 м. после герона.
3. Тоже чер. 25 м.
4. " " " 35 м.

О П Ы Т Ъ П.

Взят 2 кролика, оба весом по 1400,0.

Объем введен подожно по 0,001 герона на кило.

Один кролик служил для контроля влияния герона на общее состояние, другой-же трахеотомированный дал следующие результаты:

Час. мин.	Объем выдыхаем. воздуха в 1' в в.б. с.	Число дыханий в 1'.	Емкость одного выдоха в в.б.с.	Общи замечания.
Средняя норма дыхания ...	416	50	8,3	
После герона через				
— 2	220	—	—	Замедл. покров и понижение рефлекторной возбудимости
— 3	160	—	—	
— 5	130	8	16	
— 10	160	—	—	
— 15	130	—	—	
— 20	140	—	—	
— 25	130	—	—	
— 30	150	10	15	
— 40	180	—	—	
— 50	160	—	—	
1	190	14	14	По временам дрожит вследствие при-вязки. На механич. раздражении реагирует растягиванием пальцев.
1 10	190	—	—	
1 20	220	—	—	
1 30	250	20	12,5	
1 40	260	—	—	
1 50	300	—	—	
2	295	22	13,4	
2 15	330	—	—	
2 25	295	—	—	
2 30	320	24	13,3	
2 50	360	—	—	
3	355	30	11,8	
3 20	370	—	—	
3 30	360	28	13	
3 50	410	—	—	
4	400	32	12,5	
6	420	38	11	

Температура тела до опыта..... 38,5
Через 2 часа после герона 34,7

Изъ этого опыта видно, что частота дыханія и вентиляция легких значительно падает сразу, и уже спустя 30 мин. начинается постепенное восстановление деятельности, при чемъ вентиляция (колич. воздуха въ 1') восстанавливается быстрее, чѣмъ частота дыханія. Периодъ наибольшаго покоя и невыгоднаго нарушения дыханія длится около 1 часа. Кажущаяся поверхность дыханія продолжается какъ и въ предыдущемъ опытѣ около 30 мин. (первыхъ). Наиболее рѣзкое влияние наблюдается въ первые минуты послѣ инъекціи снѣдства.

Объемъ одного дыханія увеличенъ все время, но особенно въ началѣ (двое); до нормы не доходить въ теченіи 6 часовъ, соблюдая параллелизмъ съ частотой дыханія, которая въ свою очередь упала на высотѣ дѣйствія въ 5—6 разъ противъ нормы; объемъ дыханія въ 1' понизился максимумъ въ 3¼ раза. Судя по кривой (не приложена) замедленъ вдохъ—немного, гораздо-же сильнѣе и главнымъ образомъ замедленіе въ фазѣ выдоха, именно на исходѣ его, при чемъ движеніе воздуха—настолько незначительно, что записывающій рычагъ маревского барабаничка падаетъ до линіи безразличія, а въ газовыхъ часахъ этотъ моментъ не даетъ никакого эффекта. Этотъ замедленный беззвучный періодъ выдоха можно-бы приравнять къ состоянію арной.

Контрольный кроликъ черезъ пять минутъ събѣзала вялъ и малоподвиженъ; черезъ 15 м. сидитъ какъ бы въ дремотѣ, но глаза полуоткрыты; черезъ 30 м. все также поковырявъ, при осторожной попыткѣ уложить на бокъ—поднимается, на спину не лежитъ; черезъ 45 м. состояніе тоже: легкая дремота и покой; ни судорогъ, ни дрожанія не замѣчается.—Рефлексы немного понижены. Черезъ часъ кроликъ уже сталъ передвигаться, выходя повременамъ въ состояніе вѣкторатаго оглушенія; черезъ 2 часа послѣ инъекціи оны уже совсемъ оправданы, осталась лишь въкоторая вялость въ движеніяхъ.—Все время замѣтно ясно замедленіе дыханія съ усиленіемъ размаховъ грудной кѣтки. Черезъ 3 часа кроликъ исполнѣ нормаленъ.

Температура его до опыта 39,0

Черезъ 2 часа послѣ героина 37,4

О П Ы Т Ъ П І І.

Два кролика, оба вѣсомъ по 1400,0—молодые.

Объемъ введено подкожнаго опята по 0,001 гер. на кило.

Контрольный на свободѣ, у другого изслѣдовано дыханіе, давшее слѣдующее:

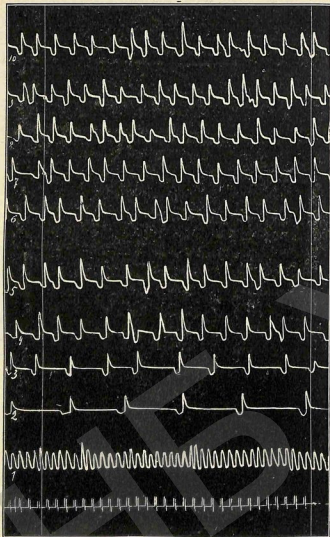
Часъ мин.	Объемъ выдыхаем. воздуха въ 1' въ вѣб. с.	Число дыханій въ 1'.	Емкость одного выдох. въ вѣб. с.	Общая замѣтания.	
Средняя норма дыханія . . .	—	460	80	5,8	При изслѣдованіи нормы все время дрожитъ.
Послѣ героина черезъ	— 2	230	—	—	
— 3	180	—	—	—	
— 5	140	10	14	—	
— 10	120	—	—	—	
— 15	100	—	—	—	
— 20	120	—	—	—	
— 25	110	—	—	—	
— 35	130	16	8,2	Полный покой и отсутствіе дрожанія.	
— 50	140	—	—	—	
1 —	160	24	7	Рефлексы понижены.	
1 10	240	—	—	—	
1 20	250	—	—	—	
1 30	300	28	10,7	—	
1 40	350	—	—	—	
1 50	340	—	—	—	
2 —	360	30	12	—	
2 10	330	—	—	—	
2 20	320	—	—	—	
2 30	370	28	13,0	—	
2 40	350	—	—	—	
2 50	350	—	—	—	
3 —	370	30	12,3	Опять небольшая дрожь.	
3 10	330	—	—	—	
3 20	340	—	—	—	
3 30	340	30	11,3	—	
3 40	350	—	—	—	
3 50	380	—	—	—	
4 —	370	30	12,3	—	

Температура тела до опыта..... 38,4°
Через 2 часа постъ геронна..... 35,2

По цифровым данным и по кривой дыхания (фиг. 2)—полная аналогия с предыдущим опытом: наибольшее замедление дыхания (в 5—8 раз против нормы) и падение объема воздуха в 1' (в 3—4 раза) наблюдается в первые 30—40 м; объем одного дыхания в этом периоде увеличен в 1½—2 раза. В течение последующих 3-х часов объем выдыхаемого воздуха постепенно увеличивается и доходит почти до нормы—в полной зависимости от постепенного ускорения дыхания при одной и той-же емкости одного выдоха (около 2-х раз больше нормального). Ритм дыхания правильный. Замедление вдоха весьма небольшое, уменьшение частоты дыхания приходится на счет замедления в конце выдыхательной фазы.

У контрольного времени наблюдалось в течение часа наклонность к дремоте, совершенный покой, неподвижность и как-бы апатия. На боку не лежит. Рефлексы немного понижены. На шум реагирует слабо. Действительного сна нет. В течение следующего часа пришел к себе. Ни дрожи ни судорог не было.

Температура тела до геронна..... 38,6°
Температура тела постъ геронна..... 37,4



Фиг. 2. (уменьш. на 1/5).

1) Кривая норм. дыхания. 2) крив. чер. 5 мин. постъ геронна. 3) чер. ½ часа. 4) чер. 1 ч. 5) чер. 1½ ч. 6) чер. 2 ч. 7) чер. 2½ ч. 8) чер. 3 ч. 9) чер. 3½ ч. 10) чер. 4 час.

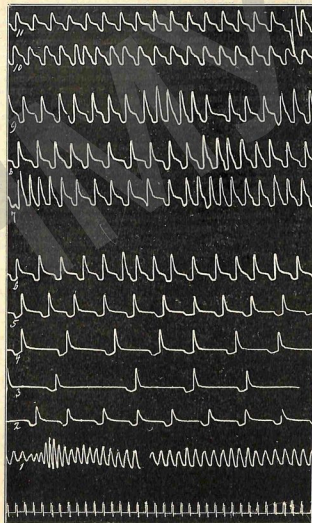
О П Ы Т Ь І V.

Кроликъ вѣсомъ 1750,0—взрослый.

Доза 0,001 геронна на кило.

Час. мин.	Объемъ выдыхаем. воздуха в 1' въ в.б. с.	Число дыханій въ 1'.	Емкость одного выдох. въ в.б. с.	Общій дыханіа.	
Средняя норма дыханія ...	—	476	52	9,15	До геронна—дрожь и побѣды подергиваніе заднихъ лапокъ.
Послѣ впривлеченія геронна черезъ	2	310	—	—	
—	3	250	—	—	Совершенный покой и пониженіе рефлексовъ.
—	5	140	14	10	
—	10	100	—	—	
—	12	120	—	—	
—	15	80	7	11,5	
—	20	90	—	—	
—	25	140	—	—	
—	30	180	14	13	
—	35	190	—	—	
—	40	180	—	—	
—	50	250	—	—	
1	—	240	18	13,3	
1	10	270	—	—	
1	20	340	—	—	
1	30	380	26	14,6	
1	40	430	—	—	
1	50	420	—	—	
2	—	450	38	11,8	Опять раздражаемость по временамъ,
2	10	430	—	—	
2	30	450	32	14	
2	40	400	—	—	
2	50	370	—	—	
3	—	415	32	13	
3	20	460	—	—	
4	—	470	34	13,8	
5	—	480	—	—	
5	30	420	—	—	
6	—	460	32	14,4	

Температура тѣла до опыта 38,0
Черезъ 3 часа послѣ геронна 34,0



Фиг. 3.

1) Кривая норм. дыханія. 2) кривая черезъ 5 м. послѣ геронна. 3) тоже чер. 1 1/2 м. 4) чер. 10 м. 5) чер. 1 ч. 6) чер. 1 1/2 ч. 7) чер. 2 ч. 8) чер. 2 1/2 ч. 9) чер. 3 ч. 10) чер. 4 ч. 11) чер. 6 час.

Въ этомъ опытѣ, какъ и въ предыдущихъ, обнаруживается то-же нарушение дыхания при героинѣ: въ первомъ періодѣ—невыгодномъ для животнаго и длящемся около 1 часа—наибольшее паденіе частоты дыханія (въ 4—8 разъ), при этомъ объемъ каждаго дыханія постепенно увеличивается (до 1½ раза больше нормъ), но не столько мало, что провѣтриваніе легкихъ отъ этого страдаетъ, такъ какъ объемъ выдыхаемого въ единицу времени воздуха падаетъ въ 3—6 разъ противъ нормъ. Со 2-го часа дѣйствія героина замѣчается уже благоприятный періодъ, который длится до конца опыта и выражается въ улучшеніи легочной вентилляціи, благодаря постоянству увеличенной емкости каждаго дыханія и нарастаю въ частоты дыханія—не доходящей даже къ концу опыта (чер. 6 ч.)—до нормъ.

Все это подтверждается и на кривой дыханія (фиг. 3). Разсматривая ее мы видимъ, что увеличеніе объема каждаго дыханія зависитъ: въ періодѣ вдоха отъ замедленія его при одной и той-же силѣ, въ фазѣ-же выдоха отъ усиленія его при той-же активной скорости, исходя изъ того основнаго понятія, что объемъ каждой дыхательной фазы есть произведеніе силы на скорость движенія воздуха. Такимъ образомъ, на кривой дыханія въ связи съ газометрическими данными мы можемъ, безъ особыхъ периметрическихъ измѣриваній грудной кѣлты судить съ положительностью о томъ, что экскурсіи кѣлты увеличиваются, при чемъ расширеніе ея увеличивается медленнѣе, сжатіе-же быстрѣе, чѣмъ нормально.

ОПЫТЪ V.

Кроликъ вѣсомъ 1700,0—взрослый.

Доза 1½ mgr. на кило.

Часъ, мин.	Объемъ выдыхаем. воздуха въ 1' въ кб. с.	Число дыханій въ 1'.	Емкость одного выдох. въ кб. с.	Общая замѣчанія.
Средняя норма дыханія . . .	— 630	56	11,25	Кроликъ спокойный нога вздрагиваетъ.
Послѣ впраск. 1½ mgr. героина на кило черезъ — 1	350	—	—	
— 2	310	—	—	Періодъ наибольшаго покоя, пониженія рефлексовъ и пониженія дыханія.
— 5	190	7	27	
— 8	90	—	—	
— 12	120	—	—	
— 15	110	4	27,5	
— 20	150	—	—	
— 25	170	—	—	
— 30	140	—	—	
— 35	100	—	—	
— 40	100	—	—	
— 45	140	8	17,5	Періодическія ускоренія дыхательнаго ритма и кратковременныя вздрагиванія. Пониженія рефлексовъ не замѣчается.
— 55	120	—	—	
1 —	140	—	—	
1 15	170	10	17	
1 30	200	—	—	
1 45	230	14	16,5	
2 —	330	—	—	
2 15	360	—	—	
2 30	360	22	16,5	
2 45	380	—	—	
3 —	430	—	—	
3 15	370	—	—	
3 30	350	20	17,5	
4 —	410	22	18,7	
Послѣ впраск. еще 1 mgr. на кило черезъ — 3	360	—	—	Опытъ совершенный покой и правильный ритмъ дыханія.
— 5	170	6	28,3	
— 10	90	—	—	
— 15	130	—	—	
— 20	110	6	18,3	
— 30	90	—	—	
— 45	150	8	18,75	
1 —	170	—	—	
1 30	220	12	18,3	

Температура тѣла до героина 39,3°
 Черезъ 2 часа послѣ впраскиванія 36,1°
 Черезъ 1½ ч. послѣ вторичн. впраскиванія 33,5°

При этой дозе героина дыхание нагиается еще сильнее, чем при предыдущих. Быстрота действия поразительная: уже через 1—2 мин. объем вентилируемого воздуха уменьшается вдвое, а через 10—15 мин. наступает максимум невыгодного влияния, т. е. падение этого объема до 6 раз ниже нормы, при чем частота дыхания уменьшается с 56 вь 1' до 4 (вь 14 раз), а объем каждого дыхания увеличивается вь 2½ раза. Спустя 30—40 мин. начинается уже обратное действие (2-й период): число дыханий постепенно и медленно увеличивается, не доходя, впрочем, даже до половины нормального по истечении 4-х часов; объем выдыхаемого воздуха параллельно сь этим тоже увеличивается, не доходя на 1/3 до нормы, емкость же каждого отдельного дыхания вь течение всего этого периода держится на одной почти цифре (около 17 куб. с. вь 1')—вь 1½ раза больше нормальной. Рассматривая вь связи сь настоящими данными кривую дыхания (не приложена) мы замечаем, что замедление и углубление дыхания происходит аналогично предыдущим опытам; особенность данного случая составляет лишь вь некоторых ритми дыхания вь смысле периодических ускорений его и одновременно незначительная подергивания вь конечностях и туловищ кролика,—что продолжалось около 2-х последних часов наблюдения.

Сь целью проверить, не есть-ли это неблагоприятная послѣдствія большей дозы героина,—сдѣлано добавочное вспрыскивание еще 0.001 гр. на кило вѣса кролика, но оказалось, что спустя уже 5 мин. послѣ этого кроликъ совершенно успокоился, ритмъ дыхания сталъ совершенно правильнымъ, качество-но-же и количество дышаніе опять измѣнилось также какъ и послѣ первого вспрыскиванія.

О П Ы Т Ь VI.

Два кролика вѣсомъ по 1420,0—молодые.

Доза 0,002 на кило обьема.

Час. мин.	Объем выдыхаем. воздуха вь 1' вь куб. с.	Число дыханий одного вь 1'.	Емкость одного вьдох. вь куб.с.	Общая замѣчанія.
Средняя норма дыхания...	750	132	5,7	Кроликъ очень раздражительный и вздрагиваетъ.
Послѣ вспрыскиванія героина черезъ...	330	—	—	
— 2	330	—	—	Успокоился и вздрагиваетъ слабо, только при механич. раздраженіяхъ.
— 3	270	—	—	
— 5	240	22	10,9	
— 10	180	—	—	
— 15	220	20	11	
— 20	200	—	—	
— 30	210	—	—	
— 35	300	—	—	
— 40	280	—	—	
— 45	330	26	12,7	
— 55	360	—	—	Опять сталъ вздрагивать самостоятельно. Рефлексы незначительны; при ударѣ по спинѣ сильнѣе вздрагиваетъ и растягиваетъ пальцы.
1 —	350	—	—	
1 15	360	26	14	
1 30	400	—	—	
1 45	380	80	12,7	
2 —	460	—	—	
2 15	390	36	10,8	
2 30	360	—	—	
2 45	380	38	10	
3 —	370	—	—	
3 15	400	—	—	
3 30	390	40	9,8	
4 —	430	42	10,2	
4 30	420	—	—	
5 —	430	—	—	
6 —	460	48	9,5	

Температура тѣла до опыта 39,0°
Черезъ 3 часа послѣ героина 34,8°

Въ этомъ опытѣ дѣйствіе героина на дыханіе сказывается менѣе резко, чѣмъ въ предыдущемъ, въ зависимости, быть можетъ, отъ индивидуальности кролика. Что касается общаго характера дѣйствія, то оное совершенно сохранилось и разниа лишь въ количественномъ отношеніи. Кривая дыханія (не приложена) показываетъ, что правильность ритма дыханія въ продолженіи всего опыта не нарушалась. Нѣсколько большая доза отразилась на длительности дѣйствія, особенно во 2-мъ періодѣ (возстановленіе дыханія), почему даже спустя 6 часовъ число дыханій достигало только $\frac{1}{3}$, а объемъ выдыхаемого воздуха—до $\frac{2}{3}$ нормальнаго.

Контрольный кроликъ черезъ 2—3 мин. послѣ героина притихъ и неподвиженъ. Спустя 5 мин. дышетъ замѣтно глубже и рѣже. Еще черезъ 5 мин. опуститъ голову и закрываетъ глаза, но не спитъ; вѣдъ и слабо реагируетъ на вѣтряннаго раздраженія. Спустя $\frac{1}{2}$ часа все также сидитъ и неохотно ходитъ; апатиченъ и часто закрываетъ глаза; при внезапномъ шумѣ—безъ малѣйшаго движенія; положенный на боку—точка садится. Черезъ часъ послѣ впрыскиванія при движеніи замѣчается какъ-будто слабость заднихъ конечностей; все сидитъ, но съ видомъ менѣе оглушеннымъ. Черезъ $\frac{1}{2}$ часа ходитъ добровольно, сонливостъ проходитъ. Черезъ 2 часа, повидимому, оправляется; на раздраженіе реагируетъ нормально; небольшая ригидность мышцъ заднихъ конечностей.

Температура до опыта..... 39,2°
Черезъ 2 часа послѣ героина..... 37,5°

О П Ы Т Ъ У П.
Кроликъ вѣсомъ 1375,0—молодой.
Доза 0,003 на вѣло.

Часъ мин.	Объемъ выдох. хем. воздуха въ 1' въ в.б. с.	Число дыханій въ 1'.	Емкость одного выдох. дохвъб.с.	Общая замѣчанія.
Среднее норм. дыханія ...	636	82	7,8	
Послѣ впрыск. героина черезъ.....				
— 1	400	—	—	} Еще сталъ покойнѣе; рефлексы и общія чувствительн. значительно понижены
— 3	220	—	—	
— 5	160	10	16	
— 10	100	—	—	
— 15	100	10	10	
— 20	90	—	—	
— 30	110	—	—	
— 35	80	—	—	
— 40	120	—	—	
— 45	140	12	12	
— 50	150	—	—	} Рефлексы возобновляются. При механическихъ раздраженіяхъ выражается съ судорожными растригиван. пальцевъ.
— 1	140	—	—	
— 1 15	135	14	11	
— 1 30	160	—	—	
— 1 45	180	18	10	
— 2	190	—	—	
— 2 15	320	26	12,3	
— 2 30	340	—	—	
— 2 45	320	30	10,7	
— 3	320	—	—	
— 3 15	340	—	—	
— 3 30	360	36	10	
— 3 45	375	—	—	
— 4	420	40	10,5	
— 4 30	430	—	—	
— 5	380	—	—	
— 5 30	420	—	—	
— 6	450	44	10,2	

Температура тѣла до опыта..... 38,0°
Черезъ 4 часа послѣ героина..... 34,0°.

При этой дозѣ дыханіе замедляется еще рѣже какъ во вдохѣ, такъ и въ выдохѣ, при чемъ по кривой (не приложена) мы видимъ, что здѣсь и въ фазѣ вдоха происходитъ нѣчто подобное фазѣ выдоха, т. е. вдохъ, замедляясь, ослабеваетъ во второй своей половинѣ на столько, что на кривой получается передъ началомъ выдоха линия безразличія. Ритмъ дыханія вѣдтъ не нарушенъ. Быстрое и прогрессивное паденіе дыханія, какъ по частотѣ такъ и по объему воздуха, длится около $\frac{1}{2}$ часа, а затѣмъ наступаетъ очень медленное возстановленіе, продолжающееся болѣе 6 часовъ.—Съ момента возстановленія рефлекторной возбудимости (спустя 2 часа) начинается и болѣе удовлетворительный для животнаго періодъ (2-й) дыханія, когда частота дыханія уменьшена втрое, а объемъ—вдвое противъ нормы. Что касается емкости одного дыханія, то она все время болѣе нормальной—въ среднемъ—въ $\frac{1}{3}$ раза.

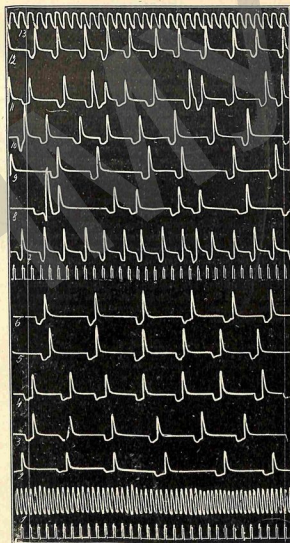
ОПЫТЪ VIII.

Два кролика.—Доза обьемъ по 0,004 на кило.

Вѣсъ опытнаго кролика. . . 1600,0 } на видъ
 „ контрольнаго кролика . 1550,0 } взрослые.

Час. мин.	Объемъ выдм-хвек. воздуха въ 1' въ об. с.	Число дыханій въ 1'.	Емкость одного выдоу. въ об. с.	Общія замѣчанія.
Среднее норм. дыханія . . .	—	742	108	7
Послѣ впраск. героина черезъ	1	430	—	—
— 2	240	—	—	—
— 3	180	—	—	—
— 4	140	—	—	—
— 5	120	10	12	—
— 7	130	—	—	—
— 10	130	—	—	—
— 12	150	—	—	—
— 15	140	12	11,8	—
— 20	180	—	—	—
— 25	200	—	—	—
— 30	220	14	15,7	—
— 40	200	—	—	—
— 45	180	12	15	—
— 50	170	—	—	—
1 —	180	—	—	—
1 15	200	12	16,6	—
1 30	210	—	—	—
1 45	220	14	15,7	—
2 —	200	—	—	—
2 15	230	—	—	—
2 30	220	12	18,3	—
2 45	240	—	—	—
3 —	260	16	16,2	—
3 30	270	—	—	—
4 —	280	20	14	—
4 30	270	—	—	—
5 —	290	—	—	—
6 —	320	22	14,5	—
7 —	340	—	—	—
7 30	350	—	—	—
8 —	380	28	13,6	—
9 —	450	—	—	—
20 —	580	60	9,7	—

Все время торопато
 покойнѣе чѣмъ нор-
 мально. Замѣчается
 нѣкоторая ригидность
 мышцъ. При подер-
 гиваніи за ханку рас-
 тягиваетъ судорожно
 пальцы.
 Общее расслабленіе
 и отсутствіе реакціи
 на сильн. раздраженіи.



Фиг. 4 (уменьш. на 1/4).

1) Тривал норм. дыхаанія. 2) черезъ 5 мин. послѣ героина. 3) чер. 15 м. 4) чер. 20 м. 5) чер. 45 м. 6) чер. 1 1/2 ч. 7) чер. 8 ч. 8) чер. 1 1/2 ч. 9) чер. 2 1/2 ч. 10) чер. 3 ч. 11) чер. 4 ч. 12) чер. 6 ч. 1 1/2 чер. 20 час.

Температура до опыта 38,7°

Через 4 часа постъ геронина 35,2°

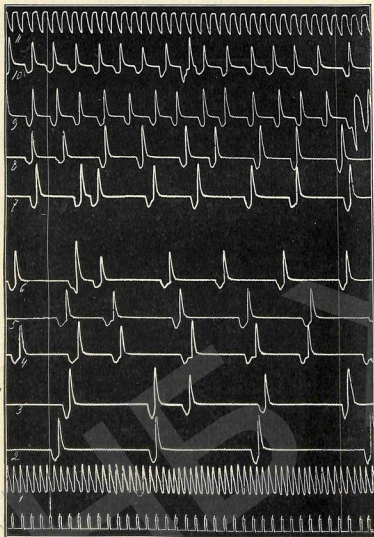
Этот опыт представляет полную аналогию съ предыдущимъ по характеру дѣйствія геронина на дыханіе, различіе лишь въ еще большемъ здѣсь замедленіи дыханія и углубленіи нѣдраго дыханія. — На приложенной кривой (фиг. 5) видны замедленіе дыханія и постепенное его учащеніе, усиленіе выдоха, а такъ-же упомянутое въ описаніи VII опыта характерное замедленіе и въ фазѣ вдоха (см. крив. 4 на фиг.).

Контрольный кроликъ черезъ 3 мин. постъ введенія геронина далъ рѣзкій спазмостонусъ, который черезъ ¼ часа сталъ проходить; осталась слабость конечностей, неподвижность, вялость и особый родъ сонливости, напоминающей катаlepsis; глаза полуоткрыты, голова опущена, заднія конечности вытянуты, полное бездѣйствіе ко всему окружающему. Такое состояніе продолжалось около 4½ часовъ. Приподнятый за уши все еще выгибается дугообразно вследствие оставшейся ригидности мышцъ. Подъ вліяніемъ механическихъ побужденій передвигается крайне вяло; походка спастически паретическая.

На 6-мъ часу ригидность мышцъ и слабость конечностей стали постепенно исчезать, а кроликъ началъ самостоятельно ходить.

Температура у него до геронина 39,1°

Черезъ 4 часа постъ геронина 36,8°



Фиг. 5.

1) Кривая норм. дыханія. 2) чер. 5 м. постъ геронина. 3) чер. 15 м. 4) чер. 45 м. 5) чер. 1¼ ч.
6) чер. 1½ ч. 7) 2½ ч. 8) чер. 4 ч. 9) чер. 6 ч. 10) чер. 8 ч. 11) чер. 21 час.

О П Ы Т Ъ Х.

Два кролика.—Объём всёмом по 1350,0.

Объём введено героина по 0,008 на кило.

Опытный показали следующее:

Час. мин.	Объём выдыхаем. воздуха в л' вь кв. с.	Число дыханий в л'.	Ёмкость одного выдыхавш.с.	Общая замечания.
Среднее норм. дыхания ... — —	800	124	6,5	Кролик спокоен.
Послѣ героина черезъ — 1	440	—	—	Полн. всего глаза; спустя 1 и. успокоился.
— 2	280	—	—	
— 3	160	—	—	
— 5	120	6	20	Зрачки сужены.
— 10	50	—	—	
— 12	100	—	—	Все время совершенно покоем.
— 15	130	7	18,6	
— 20	140	—	—	
— 25	190	—	—	
— 30	220	—	—	
— 40	200	—	—	
— 45	200	10	20	
— 50	220	—	—	
1 —	210	—	—	
1 15	180	10	18	
1 30	180	—	—	
1 45	200	12	16,7	
2 —	190	—	—	
2 30	210	—	—	
3 —	210	14	15	
3 30	220	—	—	
4 —	210	16	13,1	
5 —	220	—	—	
6 —	230	18	12,8	
7 —	220	—	—	
8 —	250	19	13,1	На раздражение опять реагируетъ въ видѣ судорожнаго вытѣженія пошея.
9 —	280	—	—	
22 —	490	58	8,5	

Температура до опыта 39,2°.

Черезъ 5 часовъ послѣ героина 34,8°.

При этой дозе замедление дыхания дошло до такой степени, что спустя 10 мин. послѣ впрысыванія наступила задержка дыхания слишкомъ 1 мин. послѣ такого анноса следовало 1—2 глубокихъ дыхания и опять задержка послѣ выдоха, при этомъ количество выдыхаемого воздуха не превышало 25—50 куб. с. вь л'. Такое замедление продолжалось не болѣе 3—4 минутъ. Въ дальнѣйшемъ—дѣйствие этой дозы проявлялось по общему типу съ разницей лишь въ количественномъ отношеніи, т. е. здѣсь дыхание, надала до крайнихъ размѣровъ, въ столько трудно (черезъ 3—4 ч.) и медленно восстанавливается, что даже спустя 6—8 часовъ частота дыхания въ 7 разъ меньше нормы, а минутный объёмъ воздуха въ 3—4 раза меньше нормального объёма. Глубина дыхания не увеличивается болѣе 2—3 разъ противъ нормы.—Ритмъ дыхания, судя по кривой (не приложена) нигдѣ не нарушается, если не считать выше описанныхъ задержекъ съ послѣдовательнымъ двукратнымъ вздохомъ.

Контрольный кроликъ, какъ и въ предыдущемъ случаѣ, спустя 5 минутъ обнаружилъ сильную ригидность мышцъ и постепенный опистотонусъ. Спустя 1/2 часа лежалъ съ вытянутыми каудъ нижними конечностями и прижатой къ полу головой: около 3-хъ часовъ не въ состояніи передвигаться, не смотря на побужденія. Въ теченіе 5 часовъ совершенно покоемъ, апатиченъ и почти не отвѣчаетъ на механическія и звуковыя раздраженія. Сна нѣтъ. На боку не лежитъ. Затѣмъ постепенно и очень медленно сталъ оправляться.

Температура до героина 39,0°.

Черезъ 5 час. послѣ героина 36,3°.

О П Ы Т Ъ X I.

Два кролика.—Доза обимъ по 0,010 на кило.

Вѣсъ контрольнаго. 1200,0
 „ опытнаго . . 1350,0 } оба молодые.

	Час. мин.	Объемъ выдыхаем. воздуха въ 1' въ куб. с.	Число дыханій въ 1'.	Емкость одного выдох. въ куб. с.	Общія замѣчанія.
Среднее норм. дыханія.	— —	550	70	7,8	Спокойный.
Послѣ геронна черезъ	1	150	—	—	На нѣсколько сек. подергиваніе всего тѣла.
	2	90	—	—	
	3	80	—	—	
	5	80	8	10	
	10	110	—	—	
	15	140	8	17,5	Регидность мышц все время.
	20	100	—	—	
	30	160	—	—	
	40	190	—	—	
	45	150	12	12,5	Въ общемъ покоеніи, но при раздраженіи раздраживаетъ и рас- тививаетъ лапки су- дорожно.
	50	180	—	—	
	1	200	—	—	
	1 15	210	10	21	
	1 30	280	—	—	
	1 45	160	12	13,3	
	2 —	180	—	—	
	2 30	200	—	—	
	3 —	210	18	11,7	
	3 30	240	—	—	
	4 —	250	20	12,5	Ригидность, мышце неохоты. Чувствительность восстановилась.
	5 —	230	—	—	
	6 —	220	18	12,2	
	7 —	260	—	—	
	—	280	22	12,8	
	2 —	500	50	10	

Температура до опыта. 38,8°.

Черезъ 4 часа послѣ геронна. 34,0°.

Идентичность этой дозы болѣе замѣтна уже и на приваиванномъ кроликѣ, выражаясь какъ въ обимѣ состояніи, такъ и въ ѣвоторой не-правильности дыханія. Вематриваясь въ полученныя цифры мы видимъ, что онъ колеблется уклонясь отъ преднаго послѣдовательнаго типа: какъ въ уменьшеніи частоты дыханія и объема его, такъ и въ увеличеніи емкости каждаго выдоха—замѣтны то повышенія то пониженія. Не смотря на большую дозу (10 mgr.) въ настоящемъ опытѣ частота дыханія понизилась максимумъ въ 8—9 разъ противъ нормы, а объемъ выдыхаемого воздуха—въ 7 разъ, тогда какъ въ предидущемъ опытѣ при меньшей дозѣ, хотя тоже токсической, (8 mgr.)—дыханіе замедлялось въ 20 разъ болѣе нормы, а объемъ воздуха уменьшался до 16 разъ противъ нормальнаго объема.—Разница здѣсь повидимому лежитъ въ индивидуальной меньшей восприимчивости посажднаго кролика къ ге-ронну, тѣмъ болѣе, что и нормально, при одинаковомъ вѣсѣ (1350,0) онъ дышалъ нѣсколько глубже и много рѣже предидущаго. —Кривая дыханія (не приложена) не даетъ никакихъ особенныхъ новыхъ дан-ныхъ.

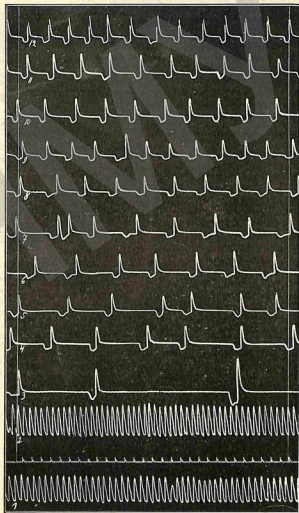
Контрольный кроликъ — весьма рѣзвый—послѣ вырскиванія геронна сразу обмеръ, притихъ, а спустя 2 мин. сдѣлалъ вѣзъ и неподвиженъ, еще черезъ 3 мин. его стало подергивать: переди, конечности, шею и лѣвую сторону тѣла, а затѣмъ присоединился сильный опистотонусъ. Такое состояніе продолжалось минутой 5 и затѣмъ исчезло, осталась лишь сильная ригидность мышце съ парезомъ конечностей. Положен-ный на бокъ — не можетъ перевернуться. Только черезъ часъ, но все таки съ трудомъ и при усиленныхъ побужденіяхъ, сталъ передвигаться съ замѣтнымъ продолгованіемъ ригидности, при чемъ каждая попытка подняться оказывалась неудачной и онъ падать.—Черезъ 2—3 часа все еще также вѣзъ, апатиченъ и сонливъ, но не спитъ. Рефлексы замѣтно понижены.—Черезъ 6 часовъ сталъ оправляться.

О ПЫ Т Ъ XII.

Два кролика.—Доза обьемъ по 0,015 на кило.

Вѣсъ контрольнаго. 1200,0
 „ опытнаго . . 1250,0 } оба молодые.

Час. мин.	Объемъ выдыхаем. воздуха въ 1' въ кб. с.	Число дыханий въ 1'.	Емкость одного выдоха въ кб. с.	Общія замѣчанія.	
Среднее норм. дыхания	— —	650	100	6,5	Спокойный.
Послѣ героина черезъ	— 1	260	—	—	Небольшія судорож- ния подергиванія всего тѣла.
— 2	110	—	—	—	
— 3	100	—	—	—	
— 5	100	6	17	—	
— 10	130	—	—	—	
— 15	180	12	15	—	
— 20	170	—	—	—	
— 30	180	—	—	—	
— 40	180	—	—	—	
— 45	190	14	13,6	—	
— 50	180	—	—	—	Все время совер- шенно бодрость.
1 —	170	—	—	—	Чувствительн. при- туплена.
1 15	190	14	13,6	—	
1 30	180	—	—	—	Ригидность мышц сильная.
1 45	180	16	11,3	—	
2 —	170	—	—	—	Начало восстанов- ленія рефлекторной дѣятельности.
2 30	200	—	—	—	
2 45	190	—	—	—	
3 —	210	18	11,7	—	
3 30	210	—	—	—	
4 —	210	18	11,7	—	
4 30	220	—	—	—	
5 —	220	—	—	—	
6 —	230	18	12,8	—	
7 —	240	—	—	—	
8 —	250	20	12,5	—	При раздраженіи су- дорожно растаи- ваетъ налицы.
10 —	300	26	11,6	—	



Фиг. 6 (уменьш. на 1/4 натур.).

1) Кривая норм. дыхания накануне опыта. 2) Тоже передъ опытомъ. 3) чер. 5 м. послѣ героина. 4) чер. 15 м. 5) чер. 45 м. 6) чер. 1 1/2 ч. 7) чер. 1 1/2 ч. 8) чер. 3 ч. 9) чер. 4 ч. 10) чер. 6 ч. 11) чер. 8 ч. 12) чер. 10 час.

Температура до опыта..... 39,0°
через 5 час. постъ геронна..... 34,1°

Въ этомъ опытѣ общій типъ дѣйствія геронна ясно сохраненъ. Доза въ 15 мгг. повидимому понижаетъ дыханіе также, какъ и доза 6 мгг. (см. оп. IX), разница лишь въ длительности дѣйствія и скорости возстановленія дыханія: въ то время какъ при 6 мгг. объемъ дыханія спустя 9 часовъ достигъ $\frac{2}{3}$ нормальнаго, при дозѣ настоящаго опыта даже черезъ 10 часовъ этотъ объемъ не доходитъ до половинны норм.— Ритмъ дыханія какъ видно по кривой (фиг. 6) и при этомъ количествѣ не страдаетъ въ правильности.

На этой-же фигурѣ мы имѣемъ двѣ кривыя нормальнаго дыханія; изъ нихъ одна (нижняя) снята накануне—за 18 часовъ до опыта, а другая за $\frac{1}{4}$ часа до введенія геронна; полное сходство этихъ кривыхъ указываетъ на то, что дыханіе нисколько не измѣняется отъ длительной прививки и неудобнаго положенія животнаго.

У контрольнаго кролика черезъ 2 мин. постъ впрыскиванія появились небольшія общія судороги тоническаго характера, продолжавшіяся около 3-хъ минутъ; затѣмъ судороги прошли и остался лишь сильный онистотонусъ съ ригидностью мышцъ, поднимъ безучастіемъ къ окружающему, притупленіемъ рефлекторной возбудимости и наклопностью ко спу.—Все недвижно лежитъ съ вытянутыми внизъ конечностями и поникшею головою съ полуоткрытыми глазами; изъ этого полудоглушеннаго, полусоннаго, полурасслабленнаго состоянія выводится довольно лѣтливо. Спустя 30—40 мин. поднятый за уши выгибается онистотонически, какъ акробатъ. Черезъ 3 часа положенный на бокъ стремится повернуться, но съ большимъ трудомъ это удается.— Движенія вследствие слабости и ригидности мышцъ на столько затруднены, что спустя 5 часовъ еле можетъ проволочить ноги.—Зрачки все время немного сужены.—Черезъ 8 часовъ уже оправился и сталъ бѣгать, но не особенно живо и охотно.

О П Ы Т Ъ Х ИИ.

Два кролика.

Контрольному вѣсомъ 1500,0 введено 0,030 гер. на кило.
Опытному " 1350,0 " 0,025 " " "

Час. мин.	Объемъ выдыхаем. воздуха въ 1' въ куб. с.	Число дыханій въ 1'.	Емкость одного выдох. въ куб. с.	Общія замѣчанія.
Среднее норм. дмх.....	— — 450	74	6,1	Кроликъ спокойный и весьма выдал.
Постъ геронна черезъ.....	— 1 120	—	—	
	— 2 60	—	—	Самостоят. судороги и онистотонусъ съ незначит. промежутокми.
	— 5 140	12	12	
	— 12 160	—	—	
	— 16 190	16	11,8	
	— 25 220	—	—	каки.
	— 38 210	—	—	
	— 45 250	16	14,3	Рефлексы понижены
	1 — 260	—	—	
	— 15 240	18	13,3	все время. При малѣйшемъ шумѣ или дѣйствіи шумѣ или
	3 — 200	—	—	
	4 — 180	16	11,2	жесточка раздражена
	5 — 190	18	10,6	
	6 — 200	—	—	они опять судороги и онистотонусъ.
	7 — 200	18	11	
	8 — 160	—	—	
	9 — 140	18	7,7	

Температура до опыта..... 38,5°
Черезъ 5 часовъ постъ геронна..... 38,2°

При этой адонитной дозѣ черезъ 2 мин. дыханіе у кролика остановилось на выдохъ почти на $\frac{1}{2}$ мин., постъ этого наступило 2—3 рядкихъ дыханія и кратковременная общія судорога; спустя 5 мин. судороги на столько стали сильными, что измѣренія дыханія стало затруднительно и возможно только въ теченіе краткихъ промежутковъ. Самостоятельными судороги продолжались около $\frac{1}{2}$ часа, все-же остальное время

наблюдения они возобновлялись, сначала чаще а потом все реже,— только под влиянием малейших раздражений.— Дыхание все время неправильное как по частоте так и глубине.— На кривой (не приложена) мы видим как замедления сменяются учащениями (расстройством дыхательного центра) и на сколько отдельных фазы разнятся между собою.— На исходе 9 часа наблюдения дыхание стало настолько неправильно и слабо, что можно было ожидать летального исхода. Снятый со станка он просидел еще 10 часов и погиб при явлениях угнетения дыхания и общего состояния.

Что касается контрольного, то спустя 2 мин. после инъекции героина у него явились внезапно сильнейшие судороги тонического характера; кролика прямо бросало во все стороны. Через 1/2 часа судороги стали немного слабее, но все же повторялись каждую 1/2—1 мин.— Еще спустя 10 мин. судороги прекратились и остались только по временам спазматические сокращения дыхательных мышц, особенно выдыхательных. Через 25 мин. кролик успокоился: лежить неподвижно, апатичен и сонлив; рефлекторная возбудимость понижена. Это состояние продолжалось около 5 часов, при чем фактического наркоза не было. Постепенно стал оправляться и двигаться.— К утру пришел к себе, но впасть некоторая все еще замечалась. Температура до героина 39,5°. Через 5 час. постъ—38,6°.

О ПЫ Т Ь XIV.

Съ целью определения понутно приываемости организма къ героину взять кролика, который въ течение 3-хъ недѣль получалъ ежедневно по 4—6 mgr. героина на kilo вѣса.— Животное за это время стало не много вяло и потеряло аппетитъ, почему и потеряло въ вѣсѣ около 120 граммъ.— Последній разъ, за сутки до опыта, кролику введено было 4 mgr. героина на kilo.—Въ день опыта вприснуто столько же. Вѣсъ его 1300,0.—Взятъ на станокъ и трахеотомированъ. Исслѣдоване дыхания показало:

	Час. мин.	Объемъ выдых. воздуха въ 1' въ куб. с.	Число дыханій въ 1'.	Емкость одного выдох. въ куб. с.	Общая замѣчанія.
Среднее норм. дх.	—	400	66	7	Очень спокойный.
Послѣ героина черезъ:	1	380	—	—	Небольшая рѣгидность мышц.
	2	320	—	—	
	3	220	—	—	
	5	150	8	18,7	
	10	130	—	—	
	12	100	—	—	
	15	80	4	20	
	20	120	—	—	
	25	100	—	—	
	30	120	8	15	
	40	130	—	—	Самостоят. судороги исчезли. Рефлексы повышены. При возбужден. раздраженіяхъ судорожныя вытѣженія возмоз.
	45	140	8	17,5	
	1	140	—	—	
	15	130	10	13	
	30	150	—	—	
	45	190	12	16	
	2	240	—	—	
	30	270	—	—	
	3	290	18	16	
	30	300	—	—	
	4	310	18	17,2	Опытъ вполнѣ и жако возбужден.

Температура до опыта 37,8°
Черезъ 3 часа постъ героина 36,5°

Изъ этого опыта, какъ по цифровымъ даннымъ такъ и по кривой. (фиг. 7) можно заключить, что вліяніе героина на дыханіе отъ продолжительнаго его примѣненія не ослабѣваетъ. Даже напротивъ на частоту дыханія эта доза въ данномъ случаѣ оранилась сильнѣе понижавшимъ образомъ, чѣмъ въ случаѣ съ свѣжимъ кроликомъ (см. оп. VIII). Измѣненія объема выдыхаемого воздуха и единичнаго дыханія колеблются и здѣсь въ предѣлахъ, присущихъ данному количеству препарата.

ОПЫТЪ ХУ.

Такъ какъ 30 мгрт. героина на кило въса кролика оказалось количествомъ сильно токсическимъ, то для опредѣленія детальной дозы съ возможной точностью—взято 3 кролика одного помета, въсомъ въ 1200,0, 1280,0 и 1320,0. Первому изъ нихъ вприсунуто 0,040, второму 0,045 и третьему 0,050—на кило въса. Первые два пость описанныхъ уже раньше обычныхъ судорогъ и опистотонуса, продолжавшихся съ промежутками около 2-хъ часовъ,—постепенно опрощались, третей же черезъ 1½ часа пость введенія препарата—погибъ при являвшихся судивъйныхъ тоническихъ судорогахъ.

Желая убѣдиться действительно-ли доза въ 50 мгрт. на кило является детальной, мы взяли кролика побольше, въсомъ въ 1850 гр. и ввели ему такое же количество героина. Черезъ минуту у него сдѣлался рывокъ опистотонуса, а затѣмъ присоединились общія судороги, не прекращавшіяся минутой; пость этого на 1 мин. покой, въ течение котораго наблюдалось только значительное вытяжение головы и шеи вверхъ и влѣво; вскорѣ опять судороги, которая повторалась периодически на нѣсколько минутъ, но уже все слабѣе и слабѣе. Такъ продолжалось около 50 мин. и можно было ожидать, что кроликъ останется живъ; но вдругъ, пость вѣкотораго покоя, судороги и опистотонусъ повторились съ такой силой, что онъ, закинувъ назадъ голову, вытянулся и околѣлъ.

Выводъ.

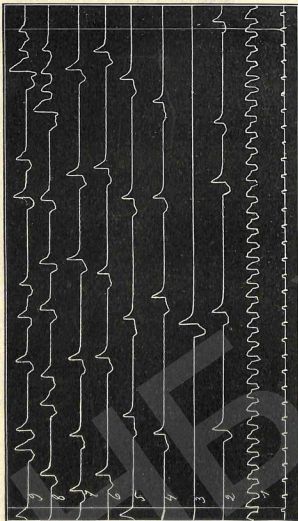
Подводя итоги результатамъ описанныхъ опытовъ приходимъ къ слѣдующимъ выводамъ.

Дѣйствующія дозы героина для кролика (на кило): минимальная—ниже 0,5 мгрт.; малая—отъ 0,5 мгрт.—до 2 мгрт., средняя 2—4, и большія—токсическія отъ 5 до 50 мгрт.

Дѣйствіе героина при подкожномъ введеніи наступаетъ поразительно быстро—черезъ 1—2 мин. и наиболее рѣзкое его вліяніе—какъ на общее состояніе, такъ и на дыханіе обнаруживается въ течение первыхъ 5—20 мин. (смотря по дозѣ).

Продолжительность этого вліянія не одинакова: на общее состояніе героинъ дѣйствуетъ по меньшей мѣрѣ вдвое короче, чѣмъ на дыханіе; на послѣднее оно дѣится 6—10 час. и болѣе (при малыхъ и среднихъ дозахъ).

Дыханіе сильно измѣняется. Оно быстро и значительно падаетъ, какъ по частотѣ, такъ и по объему воздуха—въ первыхъ 5—15 мин.; остается въ такомъ положеніи $\frac{1}{2}$ —1 ч. (1-й періодъ) и затѣмъ медленно и постепенно начинаетъ восстанавливаться (2-й періодъ).



Фиг. 7 (Уменьш. на $\frac{1}{4}$ натур.).

1) Норма. 2) 5 мин. пость введенія. 3) 15 м. 4) 20 м. 5) 30 м. 6) 45 м. 7) 1 ч. 8) 1 ч. 9) 2 ч. 10) 3 ч. 11) 4 ч.

Замедление дыхания чрезвычайно внезапно и резко: при малых дозах в 3—8 раз, при средних в 8—12 раз и при больших до 20 раз. — В период восстановления дыхания частота его крайне медленно и незначительно усиливается, так что даже иной раз через сутки она не доходила больше $\frac{1}{2}$ — $\frac{2}{3}$ нормы; восстановления до нормальной скорости не наблюдалось ни разу. — Замедление дыхания выражается удлинением паузы между выдохом и вдохом; пауза эта, судя по наблюдению за животным и по графическим данным — является, пость стремительного выдоха, как бы недыхательным, неизбиранным (по объему воздуха) продолжением его в вид мышечного отдыха животного (апноэ), длящегося до тех пор, пока угнетенный, (повидимому) центр не даст нового дыхательного импульса. Сам выдох в качестве дыхательной фазы — вовсе не замедлен, в противоположность фазе вдоха, которая, как видно по кривым, явно замедляется (особенно в 1-м период действия героина).

В связи с замедлением дыхания увеличивается и глубина его, но далеко не пропорционально: при меньших дозах до $1\frac{1}{2}$ —2 раз, при больших до 3 раз больше нормальной, при чем в 1-м период действия величина одного дыхания (по объему выдыхаемого воздуха) незначительно колеблется, в дальнейшем же (2-м) период она больше или меньше устанавливается, оставаясь все время в $1\frac{1}{2}$ —2 раза больше нормальной, — что отражается, конечно, и на усилении размахов грудной клетки.

Несоответствие между замедлением и глубиной дыхания служит причиной значительного уменьшения провентриляции легких, которое на высоту действия героина способно падать в 3—4 раза (при малых доз.) и в 5—6 (при средних) — против нормы. — Уменьшенная таким образом вентиляция по количеству потребляемого в единицу времени воздуха — может восстанавливаться до нормальных своих предельных — только через 6 часов — при малых дозах, при средних же она не восстанавливается спустя даже 10 часов. Для наглядности цифровые данные изменений скорости и глубины дыхания при героине выведены из описанных опытов в общую таблицу № 1.

Правильность ритма дыхания под влиянием героина не является или весьма мало нарушается и только при больших дозах, как один из признаков расстройства дыхательного центра.

Наркотическое действие в смысле сна — незначительно, так как животное не спит, а находится в каком-то особом состоянии угнетения — в род паралитической вялости и оглушения.

Общая рефлекторная возбудимость понижена все время — при малых дозах (до 2 мг.), при больших она понижена только в начале (1— $1\frac{1}{2}$ часа), а затем даже повышается.

Идовитая доза для кролика начинается, повидимому, с 4 мг. на kilo (оп. VIII). Привязные кролики реагируют слабее и для них первая токсическая доза начинается с 6 мг. С этой доз начинается токсическое действие на общее состояние животного, на дыхание же ядовитое влияние (в смысле расстройства его) начинается только с 20—25 мг. Общие отравляющие признаки выражаются в быстром оростотонусе, судорогах, оплывающей мышце и в втором парезе конечностей. Летальная доза для кролика (см. оп. XV) 50 мг. на kilo, она превышает наименьшую, действующую на дыхание, в 100 раз.

Отношение начальной действующей дозы к первой токсической, как 1 : 10.

Температура понижается при малых дозах на 1° — $1,5^{\circ}$ C, при средних на 2° — $2,5^{\circ}$ и при больших на 3° — 4° .

Привыкание организма к героину по единичному нашему опыту не обнаружилось. Конечно, чтобы решить этот вопрос — одной проверки недостаточно, тем не менее, факт сохранения (если не усиления) реакции героина на дыхание после 3-недельного его применения — заслуживает упоминания.

Табл
Г е р о

№ № опыта	длительность в мин до отдыха	Пирама																
		через 5 м. ходьбы	через 10 м. ходьбы	через 15 м. ходьбы	через 20 м. ходьбы	через 30 м. ходьбы	через 35 м. ходьбы	через 40 м. ходьбы	через 45 м. ходьбы									
I	1/2	54	20	16	—	20	20	—	25	30	—	—	—	—	—	—	—	—
		10	—	12	14	—	14	—	13,5	—	15	17	—	—	—	—	—	—
II	1	50	8	—	—	10	—	—	14	—	20	—	22	—	24	—	—	—
		8,3	16	—	—	15	—	—	14	—	12,5	—	13,4	—	13,3	—	—	—
III	1	80	10	—	—	—	—	16	—	24	—	28	—	30	—	28	—	—
		5,8	14	—	—	—	—	8,2	—	7	—	10,7	—	12	—	18	—	—
IV	1	52	14	7	—	—	—	—	18	—	26	—	38	—	32	—	—	—
		9,15	10	11,5	—	13	—	—	13,3	—	14,6	—	11,8	—	14	—	—	—
V	1 1/2	56	7	4	—	—	—	—	8	—	10	—	14	—	22	—	—	—
		11,25	27	27,5	—	—	—	—	17,5	—	17	—	16,5	—	16,5	—	—	—
VI	2	132	22	20	—	—	—	—	26	—	26	—	30	—	36	—	38	—
		5,7	10,9	11	—	—	—	—	12,7	—	14	—	12,7	—	10,5	—	10	—
VII	3	82	10	10	—	—	—	—	12	—	14	—	18	—	26	—	30	—
		7,8	16	10	—	—	—	—	12	—	11	—	10	—	12,3	—	10,7	—
VIII	4	108	10	12	—	—	—	—	14	—	12	—	14	—	12	—	—	—
		7	12	11,8	—	15,7	—	—	15	—	16,6	—	15,7	—	—	18,3	—	—
IX	6	92	6	8	—	—	—	—	10	—	10	—	10	—	12	—	—	—
		6,7	18	15	—	—	—	—	20	—	20	—	22	—	18,3	—	—	—
X	8	124	6	7	—	—	—	—	10	—	10	—	12	—	—	—	—	—
		6,5	20	18,6	—	—	—	—	20	—	18	—	16,7	—	—	—	—	—
XI	10	70	8	8	—	—	—	—	12	—	10	—	12	—	—	—	—	—
		7,8	10	17,5	—	—	—	—	12,5	—	21	—	13,3	—	—	—	—	—
XII	15	100	6	12	—	—	—	—	14	—	14	—	16	—	—	—	—	—
		6,5	17	15	—	—	—	—	13,6	—	13,6	—	11,3	—	—	—	—	—
XIII	25	74	12	16	—	—	—	—	16	—	18	—	—	—	—	—	—	—
		6,1	12	11,8	—	—	—	—	14,3	—	13,3	—	—	—	—	—	—	—
XIV	4	66	8	4	—	—	—	—	8	—	8	—	10	—	12	—	—	—
		7	18,7	20	—	15	—	—	17,5	—	13	—	16	—	—	—	—	—

ица I.
и нъ.

через 3 часа.	через 3 1/2 часа.	через 4 часа.	через 6 часов.	через 8 часов.	через 10 час.	через 20—22 ч.	Пирама за время до отдыха	
							число дыханий в 1'	емкость выдоха в л.
—	—	—	—	—	—	—	число дыханий в 1'	21,8
—	—	—	—	—	—	—	емкость выдоха в л. в сб. снт.	14,25
—	—	—	—	—	—	—	число дыханий в 1'	22,6
11,8	13	12,5	11	—	—	—	емкость выдоха	13,25
—	—	—	—	—	—	—	число дыханий в 1'	25,1
12,3	11,3	12,3	—	—	—	—	емкость выдоха	11,2
—	—	—	—	—	—	—	число дыханий в 1'	25,7
13	—	13,8	14,4	—	—	—	емкость выдоха	12,9
—	20	22	—	—	—	—	число дыханий в 1'	18,4
—	17,5	18,7	—	—	—	—	емкость выдоха	19,8
—	—	—	—	—	—	—	число дыханий в 1'	32,8
—	9,8	10,2	9,6	—	—	—	емкость выдоха	11,2
—	—	—	—	—	—	—	число дыханий в 1'	24,0
—	10	10,5	10,2	—	—	—	емкость выдоха	12,3
—	—	—	—	—	—	—	число дыханий в 1'	14,4
16	—	20	22	28	—	60	емкость выдоха	15,0
16,2	—	14	14,5	13,6	—	9,7	число дыханий в 1'	11,3
—	—	18,6	15,5	13,4	—	10	емкость выдоха	14,7
—	—	—	—	—	—	—	число дыханий в 1'	11,6
14	—	16	18	19	—	58	емкость выдоха	16,8
15	—	13,1	12,8	13,1	—	8,5	число дыханий в 1'	13,3
—	—	—	—	—	—	—	емкость выдоха	13,8
—	—	—	—	—	—	—	число дыханий в 1'	14,5
18	—	18	18	20	26	—	емкость выдоха	13,3
11,7	—	11,7	12,8	12,5	11,6	—	число дыханий в 1'	16,0
—	—	—	—	—	—	—	емкость выдоха	12,3
—	—	—	—	—	—	—	число дыханий в 1'	10,8
18	—	18	—	—	—	—	емкость выдоха	16,7
16	—	17,2	—	—	—	—	число дыханий в 1'	—
—	—	—	—	—	—	—	емкость выдоха	—

Вліяніе героина на возбудиности дыхательнаго центра.

ОПЫТЪ XVI.

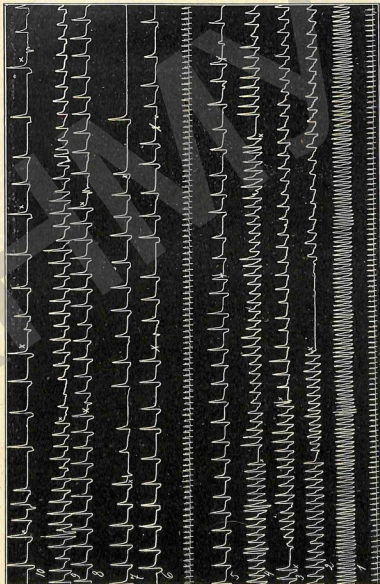
Раздраженіе nervi trigemini.

Кроликъ вѣсомъ 1750,0 взятъ на станокъ и трахетомированъ; записана кривая нормальнаго дыханія (1 крив. фиг. 8). Давъ на $\frac{1}{2}$ часа отдыхнуть кролику, мы вырвынули ему внезапно въ поздри струю холодной воды, отъ чего получилась рѣзкая остановка дыханія въ выдохѣ (крив. 2). Желая убѣдиться будетъ-ли центръ сохранять свою способность реагировать на такіа раздраженія и съ теченіемъ времени въ одинаковой степени, мы повторили эти раздраженія, спустя $\frac{1}{2}$ ч. и 3 часа, при чемъ получили остановки дыханія, но вѣсколько короче и не въ такой рѣзкой степени какъ первый разъ. (Начало раздраженія обозначено на каждой строкѣ кривой крестикомъ).

Послѣ этого вырвынуть подкожно кролику 0,001 героина на кило, мы, спустя 5 минутъ, вызывали по прежнему раздраженія trigemini, но получили эффектъ, еле замѣтный — безъ всякой остановки дыханія (крив. 5); тоже самое получилось и черезъ 15', 30', 1 ч. и 2 $\frac{1}{2}$ ч. — центръ реагировалъ и коротко и слабо. Желая узнать на сколько повторная доза будетъ угнетать центръ, мы вырвынули еще разъ 0,001 на кил. героина и спустя 10 мин. опять вызывали раздраженія, но полученные эффекты указываютъ на существованіе ослабленной реакціи со стороны центра (—крив. 10).

Въ общемъ изъ этого грубого опыта мы вынесли впечатлѣніе, что подъ вліяніемъ героина дыхательный центръ Немного угнетается. Но съ другой стороны быть можетъ, что въ недостаточной ясности эффектовъ здѣсь играетъ роль неопредѣленности и непостоянства силы раздражителя, механическаго вліянія и пр.

Поэтому въ дальнѣйшихъ опытахъ мы отказались отъ этого способа и предпочли изучать аналогичный дыхательный рефлексъ со стороны верхняго гортаннаго нерва путемъ раздраженія центральнаго его конца индуктивн. токомъ, какъ объ этомъ уже сказано въ описаніи методики опытовъ.



Фиг. 8 (умоюши. въ 2 разѣ). 1) крив. дыханія послѣ трахетомии. 2) послѣ ервыт. $\frac{1}{2}$ ч. — рѣзкая остановка. 3) послѣ ервыт. $\frac{1}{2}$ ч. послѣ трахетомии. 4) послѣ ервыт. 3 ч. 5) послѣ ервыт. $\frac{1}{2}$ ч. 6) послѣ ервыт. 1 ч. 7) послѣ ервыт. 2 ч. 8) послѣ ервыт. 3 ч. 9) послѣ ервыт. 3 ч. 10) послѣ ервыт. 3 ч. послѣ повторнаго раздраженія гермина.

О П Ы Т Ъ XVII.

Кроликъ вѣсомъ 1490,0—молодой.

Лѣвый laryngeus sup. взятъ на нитку и перерѣзанъ.
Раздраж. центр. конца его.

Кривая не приложена.

Время час. мин.	Расстояние катушекъ въ мм.	Результаты.	Замѣчания.	
Норма...	800, 700, 600, 500, 480, 450	слабѣйшая задержки на выдохахъ.	на кривой дышанія никакого дѣйствія.	
	420			
	400			
	370			
Вырыснуто $\frac{1}{2}$ mgr. на кито герони- на.		ясныя задержки (кашле- вые точки) на выдо- хахъ.		
Послѣ этого черезъ...	10	400	безъ результатовъ.	
	—	370		
	—	350	слабѣйшая задержка на одномъ (изъ 4 хъ) вы- дохъ.	
	—	25	350	безъ результата.
	—	300	слабая эффектъ.	
	—	200	задержки не слѣдъ соот- вѣтствуютъ нормѣ.	
	—	45	350	нѣтъ отвѣта.
	—	300		
	—	250		
	—	200	слабая задержка въ вы- дохъ на 1 сек.	

По сравнению слабѣйшихъ и равносилныхъ съ нормой эффектвъ—
дыхательный центръ при этой дозѣ геронина понижаетъ свою возбудимость
въ теченія часа съ 420 мм. до 350, 300 и 200 мм. расстоянія катушекъ
нидутъ аппарата, т. е. на $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ противъ нормы.

О П Ы Т Ъ XVIII.

Кроликъ 1620,0—взрослый.

Раздраженіе лѣваго laryngeus super.

Кривая не приложена.

Время час. мин.	Расстояние катушекъ въ мм.	Результаты.	Замѣчания.	
Норма...	700—600	не реагируетъ.		
	550—500	слабыя задержки выдо- ховъ.		
	450—100	болѣе и болѣе ясныя задержки въ выдохахъ, но остановки дышанія не даетъ.		
Вырыснуто $\frac{1}{2}$ лгт. те- ррина на ки- то.		ясныя задержки (кашле- вые точки) на выдо- хахъ.		
Послѣ этого черезъ...	10	500—400	нѣтъ эффекта.	
	—	350—300	очень слабая реакція.	
	—	250—200	ясныя задержки выдо- ховъ.	
	—	25	350—300	нѣтъ эффекта.
	—	250		
	—	200—150	слабыя непостоянныя за- держки выдоха.	
	—	100	ясныя задержки (кашъ при 450 въ нормѣ).	
	1	250—200	нѣтъ реакціи.	
	—	150—100	болѣе или менѣе ясныя задержки въ выдохахъ.	

При этой дозѣ какъ и въ предыдущемъ опытѣ обнаружилось
пониженіе возбудимости дышат. центра съ 500 мм.—до 350, 200 и 150 мм.
расстоянія катушекъ, т. е. на $\frac{1}{2}$ — $\frac{2}{3}$ нормальной возбудимости.

О П Ы Т Ъ Х И Х.

Кроликъ вѣсомъ 1237,0.

Раздраженіе праваго laryngeus sup.

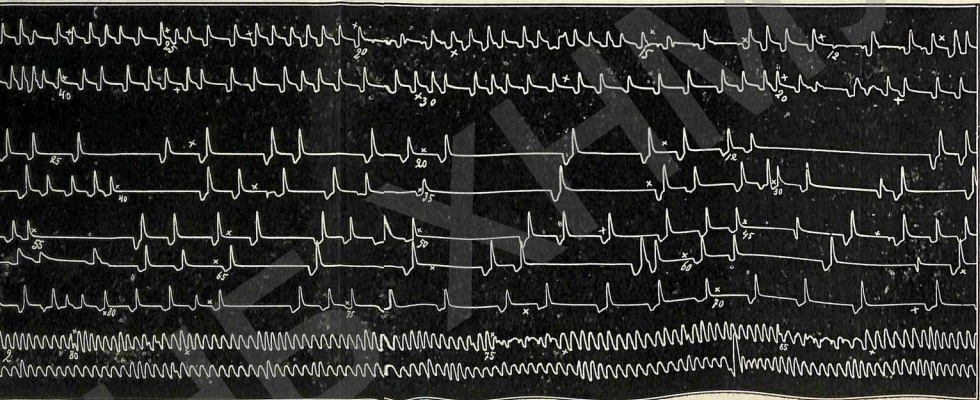
Кривая не приложена.

Время час. мин.	Расстояние катушекъ въ мм.	Результаты:	Замѣчания.
— —	850	безъ эффекта.	Кроликъ очень раз- дражитель- ный.
Норма.....	800—750	слабая задержки въ вы- дохѣ.	
Впрыснуто 2 mgr. героин- на на киле. Послѣ того черезъ.....	700—500	болѣе сильныя, но оста- новки дыханія нѣтъ.	
— 10	800—700	безъ реакціи.	Кроликъ очень по- коенъ.
— —	650—600	замедленіе дыханія вдвое	
— —	500	тоже.	
— 25	800—750	не отвѣчаетъ.	
— —	700—500	замедленіе рѣзкое ды- ханія.	
1 —	800—700	ничего.	Рефлектор- ная возбу- димость на вѣшнія раздраже- нія возвра- тилась и даже не- много выше нормы.
— —	650—600	замедленіе дыханія.	
— —	550	слаб. задержка въ выдохѣ (кашлевой толчокъ).	
2 1/2 —	800—750	безъ эффекта.	
— —	700	слабая задержка въ вы- дохѣ.	
— —	650—600	болѣе сильныя.	
3 1/2 —	800—700	ничего.	
— —	650—600	даетъ задержки въ родѣ того какъ при 750 въ нормальномъ состояніи.	

Пониженіе возбудимости дыхательнаго центра не такъ явно какъ въ прежнихъ случаяхъ, но несомнѣнно есть: съ 800—750 мм.—до 700—650 мм. расстоянія катушекъ.

О П Ы Т Ъ Х Х.

Кривая не приложена.



Фиг. 9 (уменьш. въ 2 раза). 1) крив. дыхания послѣ перерѣзки п. laryng. sup.
 2) раздраж. нерва до геронна, 3) и 4) раздраж. нерва чер. 15 м. послѣ инъекци геронна.
 5) и 6) тоже чер. 30 м., 7) чер. 45 м. 8) чер. 2 ч. 9) чер. 3 ч.

О П Ы Т Ъ XXI.

Кролик весом 1320,0. Перерезаны оба нерва lagung. sup.

Раздражение lagungeus sup. sin.

Кривая не приложена.

Время час. мин.	Расстояние лагушек в мм.	Результаты:	Замечания.
— —	850—820	не отвечает.	
— —	800	слабый эффект.	
— —	750—700	явная задержка на выдохе.	
Впрыснуть героний 0,003 на выдох. После того через...	— 10	800	никакой реакции.
— —	750—700	удлинение дышат. паузы и небольшие задержки на выдохе.	} полный покой.
— 30	800—500	при всех раздражениях только усиление замедления дыхания (вдох и выдох) — второе.	
1 —	800—500	тоже — сморк; кашлевых задержек нет.	
2 —	800—750	замедление дыхания слабое.	
— —	700—600	есть небольшие задержки в выдохе.	} рефлексы вообще немного повышены.
3 —	850—800	есть эффект выдыхат. задержек.	

В настоящее время изучать повышение возбудимости дыхательного центра также наблюдается, но только в течение первых часов, а затем она восстанавливается и даже в конце 3-го часа как бы незначительно повышается (в связи с повышением общей рефлекторной возбудимости). Замечательно, что в течение первого часа всякое даже относительно сильное раздражение нерва вызывало не выдыхательный рефлекс, а такое замедление дыхания (как во вдохе так и особенно в фазе действительного выдоха), какого не получалось ни при каких, даже сильнейших в нормальных условиях. Всегда за таким апноэ — наступающим после выдоха и составляющим кат-бы продолжение его — животное делало 3—4 дыхания — сильные предшествовавших — второе, как по экскурсиям грудной клетки, так и по объему выдыхаемого воздуха.

О П Ы Т Ъ XXII.

Взъс кролика 1270,0. Отсепарованы оба нерва.

Раздражение центр. конца lagungeus sup. sin.

Кривая не приложена.

Время час. мин.	Расстояние лагушек в мм.	Результаты:	Замечания.
— —	900	не отвечает.	
— —	850—800	слабая задержка выдоха.	
— —	750	ясная кашлевая понижения выдоха.	
Впрыснуть героний 0,003 на выдох. После того через...	— 10	850—800	нет задержек;
— —	750—700		замедление дыхания по прежнему.
— 30	650—550	500—400	} задержек нет; только замедление дыхания с последоват. передышками.
1 —	650—600		
— —	550—500		без реакции.
— —	450		тоже; замедление дыхания слабое.
— —	450		есть задержки на выдохе.
2 —	850—800		ничего.
— —	750—700		даёт слабые задержки, lagung. sup.
3 —	850		без реакции.
— —	800—750		весьма слабый эффект.
— —	700—600		явная задержка на выдохе.

Понижение возбудимости центра и здесь нет сомнений. Къ 3-му часу возбудимость возвращается къ нормѣ.

О П Ы Т Ъ XXIII.

Желая убедиться не впадает ли продолжительное раздражение нерва и ненормальное его пребывание на усиление или понижение его проводимости, мы в течение 6 часов подвергали (через 1/4 ч.—1 часть) верхний гортанный нерв слабейшим — одинаковым раздражениям индуктивным током (800—700 мм. расстояния лагушек); при чем убедились, как видно на кривой (фиг. 10), что центр реагирует все время въ одной и той-же степени, а следовательно и чувствительность нерва не повышается.

После этого переходимъ къ описанію опытовъ съ раздраженіями центрального конца блуждающаго нерва при одно и двухсторонней перерезкѣ его.

О ПЫТЪ XXIV.

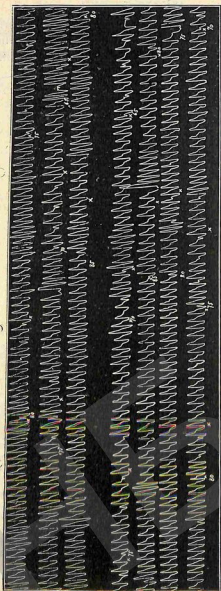
Раздраженіе центр. конца п. Vagus sin.

Кривикъ вѣсомъ 1400,0—молодой

Кривая не приложена.

Время час. мин.	Расстояние катушки въ см.	Результаты	Замѣтныя.
Норма.....	— — 800—700	не даетъ эффекта.	
	— — 650—600	паденіе дыханія (поверх- ностно).	
	— — 550	задержка дыханія почти до остановки.	
Впрыснуть герония 0,001 на като.			
Потомъ че- резъ.....	—10—15	600—650	безъ реакціи.
	— —	550—500	слабый эффектъ, оста- новки нѣтъ.
	— 30	650—600	безъ переменъ.
	— —	550	небольш. замедленіе ды- ханія.
	— —	500	слабая задержка дыханія
	1 —	650—600	ничего.
	— —	550	ослабленіе дыханія.
	— —	500	кратковременная оста- новка.
	2 —	650—600	нѣтъ ничего.
	— —	550	пониженіе дыханія.
	— —	500	остановка дыханія нѣше
	3 —	650	ничего.
	— —	600—550	дыханіе поверхности съ краткими остановками.

По разницѣ эффектовъ раздраженія, какъ на кривой такъ и въ цифрахъ, необходимо замѣтить, что возбудимость дыхательнаго центра и на рефлексъ съ блуждающаго нерва—вѣсколько понижена—при давной дозѣ геронія. Это особенно замѣтно въ теченіе перваго часа дѣйствія, когда для равной реакціи—раздраженіе требуется усилить на 50—100 мм. расстоянія катушки.



Фиг. 16 (увелич. въ 2 раза).

Врем. дыханія при раздраж. п. Vagus sin. — безъ геронія въ час. 6'4; между кривыми промежутки около 1 м.

ОПЫТЪ XXV.

Раздражение центр. конца n. Vagus d.

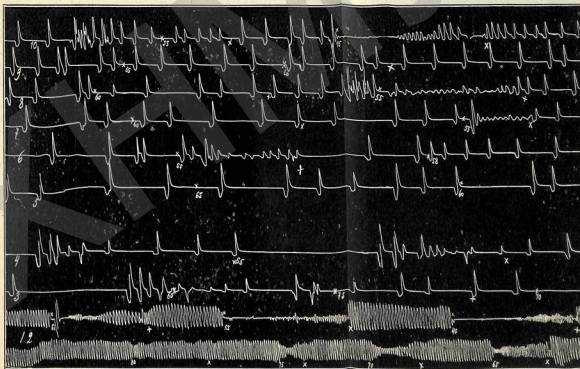
Кроликъ вѣсомъ 1503,0 — молодой.

Время час. мин.	Расстояние электродъ въ мм.	Результатъ	Замѣчаніе.	
— —	800	безъ эффекта.		
Норма.....	— —	750—650	падение дыханія (поверх- постность).	
	— —	600—400	больше или меньше силь- ныя остановки дыханія	
	Вырѣзнуть героний 0,002 на кило.			
Потомъ че- резъ.....	— 45	700—750	ничего не дасть.	
	— —	650	неская реакція.	
	— 30	650	рѣзкое замедленіе ды- ханія.	
	1 —	650—600	ничего нѣтъ.	
	— —	580	тоже.	
	— —	550	эффектъ неясный, оста- новки нѣтъ.	
	1½ —	600	нѣтъ ничего.	
	— —	550	учащеніе и поверхност- ность дыханія.	
	2 —	600	показано въ предыду- щемъ.	
		550		
	3 —	650—600	никакого эффекта.	
550				
— —	450	дасть остановку дыханія.		

Назъ приложенной кривой (фиг. 11) въ связи съ этими цифрами не трудно замѣтить, что возбудимость дыхательнаго центра явно понижена. Для равнаго эффекта силу тока пришлось усилить въ общемъ почти на 100 мм., т. е. приблизительно на $\frac{1}{3}$ нормальной силы.

ОПЫТЪ XXVI.

616.61
11



Фиг. 11 (кумачинъ, въ 2 ряда). 1) и 2) норм. дыханіе съ размахомъ n. vagus—20 героний. 3) размахомъ норма чер. 15 н. лоскѣ героний. 4) тоже чер. 30 н. 5) и 6) чер. 1 с ч. 7) чер. 1½ с ч. 8) чер. 2 ч. 9) и 10) чер. 3 ч.

ОПЫТЪ XXV.

Раздраженіе центр. конца п. Vagus d.

ОПЫТЪ XXVI.

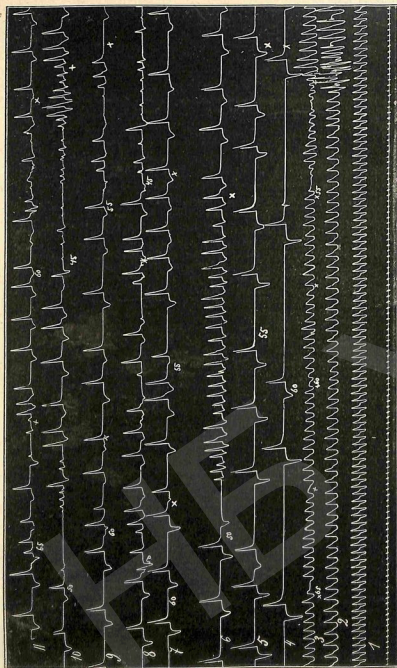
Кроликъ 1240,0—молодой.

Раздраж. п. Vagus. s.

Кривая не приложена.

	Время час. мин.	Расстояние катюшекъ въ мм.	Результаты:	Замѣчанія.
	— —	850	безъ реакціи.	
Норма	— —	800—750	слабый эффектъ.	Кроликъ очень чувстви- тельный
	— —	700	наклонность къ оста- новкѣ.	
Послѣ ге- рорина 0,003 на катю.				
Черезъ	— 15	—	не изслѣдов. въ виду безпокойства кролика.	
	— 30	750—700	не даютъ эффекта.	} успокоился.
	1 —	700—650	ничего.	
	— —	630—600	ускореніе дыханія и по- верхность.	
	2 —	600	остановка дыханія.	
	— —	700—750	есть слабая реакція.	
	3 —	700	эффектъ учащенія.	
	— —	750—800	слабая, неясная реакція.	

Сравнивая силу реакціи раздраженія нерва приходится опять признать пониженіе возбудимости центра на высотѣ дѣйствія этой дозы герорина, именно въ теченіе первыхъ 1—2 часовъ. Пониженіе на $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{3}$ противъ нормы.



Фиг. 12 (продолж. вт. 2 разд.). 1) первая норма, дыхание; 2) первая замедл. постъ. раздраж. ободка; 3) первая замедл. постъ. раздраж. до герония; 4) раздвиг. нерва через 15 м. постъ. герония; 5) и 6) через 30 м. и 7) и 8) через 45 м. 9) через 1 час. 10) и 11) через 2 часа. 12) через 3 ч. 3 ч.

О П Ы Т Ь ХХVII.

Кролик 1300,0 — молодой.

Перерезаны оба блуждающие нервы.

Раздражение центр. конца одного.

Время час. мин.	Расстояние катушки вь мн.	Результаты:	Замечания.
Норма.....	650—600	незначит. эффект.	
	550	почти остановка дыхания.	
Постъ геронид 0,002 на пило.			
Через.....	15	600	рѣзко усиливает замедление дыхания.
	30	550	никакого эффекта
	—	500	ускорение дыхания постъ остановки на вдохъ.
	1	600—550	ничего.
	—	500	эффектъ неопредѣленный
	—	450	наклонность къ остановкѣ.
	2	600	ничего
	—	550	наклонность къ остановкѣ
	—	500—450	остановка дыхания.
	3	650—600	эффектъ сильнѣе нормального.

Эти данныя и кривая дыхания (фиг. 12) показываютъ, что понижение возбудимости центра вмѣстѣ мѣсто и при такой постановкѣ дѣла, но только въ теченіе первыхъ 2-хъ часовъ, постъ того возбудимость приближается къ нормѣ, а въ исходѣ 3-го часа даже немного повышается.

Выводъ.

Изъ этихъ опытовъ усматривается, что при героинѣ дыхательный центръ угнетается. Центральный рефлексъ понижается какъ съ тройничнаго нерва, такъ съ верхняго гортаннаго и блуждающаго нервовъ. Понижение это болѣе рельефно и постоянно при дозахъ $\frac{1}{2}$ —2 mgт на kilo, чѣмъ при 0,003; при послѣдней дозѣ къ концу дѣйствія, даже замѣчается вѣроятная наклонность къ повышенію возбудимости, что вѣроятно находится въ связи съ повышеніемъ общей чувствительности въ этомъ періодѣ при болѣе большихъ дозахъ. Понижение рефлекторной возбудимости дыхательнаго центра обнаруживается гораздо рѣзче по кашлевому рефлексу съ п. laryngeus sup. (на 200—600 mm ниже норм.), чѣмъ съ п. vagus (на 100—150 mm.). Раздраженія центра при героинѣ, какъ съ одного такъ и съ другою нерва, показали намъ, что свойственный героину эффектъ замедлять дыханіе—еще болѣе усиливается подъ вліяніемъ даже относительно слабыхъ раздраженій (оп. XXI и др.). Убѣдившись съ помощью чувствительныхъ (обонянь) раздраженій въ угнетеніи дыхательнаго центра на таконья, мы можемъ на основаніи факта значительнаго замедленія въ наступленіи вдоха съ болѣею увѣренностью предположить, что при героинѣ этотъ центръ понижаетъ и на раздраженіе Co^2 ; сопутствующее же замедленію—рѣзкое паденіе дыханія (въ смыслѣ вентиляціи) указываетъ на уменьшенное потребленіе кислорода. Имѣеть-ли этотъ послѣдній фактъ причину и связь съ замедленіемъ дыханія или является только послѣдствіемъ его, а также на сколько героинъ отражается вообще на окислительныхъ процессахъ организма—на это съ положительностью отвѣтить трудно. Только изслѣдованіе газоваго обмена у животнаго можетъ намъ дать какаія-либо указанія въ этомъ направленіи.

Вліяніе героина на газообмѣнъ.

О ПЫТЬ XXVIII.

Кролики № 1.

Опытъ состоятъ изъ трехъ 9-часовыхъ періодовъ: нормальный, съ героинемъ и послѣдовательный. Промежутки между ними—около 1 часа.

Что измѣрялось.	Нормальный періодъ.	Героинный при 4 mgт. на kilo.	Послѣдовательный періодъ.
Вѣсъ кролика передъ посылкой въ аппаратъ	1782 гр.	1745 гр.	1734 гр.
Вѣсъ кролика по вынутіи изъ него	1760 „	1739 „	1722 „
Потера въ вѣсѣ за время опыта....	22 „	6 „	12 „
Собрано за 9 часовъ:			
Углекислоты	24 „	13 „	19 „
Водяныхъ паровъ	15 „	7 „	14 „
Кала и мочи	н е б ы л о.		
Всего	39 „	20 „	33 „
Предполагаемое количество поглощеннаго кислорода—по разности между суммой выдѣленныхъ веществъ и потерей въ вѣсѣ	17 „	14 „	21 „
Отношеніе кислорода выдѣленнаго въ формѣ Co^2 къ поглощенному O	1 : 0,9	1 : 1,5	1 : 1,4
Температура кролика передъ началомъ опыта.....	39,3° C.	39° C.	38,2° C.
Температура кролика точася послѣ опыта.....	38,9° C.	37,1° C.	39° C.
Средняя тага воздуха вентилярующаго камеру—въ 1 мин.....	2,4 литр.	2,5 л.	2,5 л.
Разрѣженіи воздуха въ камеру	—10—12 mm.	—12 mm.	—12 mm.
Температура окружающ. воздуха ...	13° R.	13° R.	13° R.

Что измѣрялось	Газообмен нормальный.			Газообмен съ геронномъ.			
	1 период 12 ч.	2 период 12 ч.	3 период 12 ч.	Среднее	1 период 2 мѣт. на 2 мѣт. на кило.	2 период 2 мѣт. на 3 мѣт. на кило.	3 период Среднее
Вѣсъ кролика передъ посадкой въ аппаратъ	1551 гр.	1489 гр.	1478 гр.	1506 гр.	1465 гр.	1384 гр.	1349.5 гр.
по вынуть изъ него	1529	1474	1466	1486.7	1456	1375	1340.5
Потери въ вѣсъ за время опыта	22 гр.	13 гр.	12 гр.	16.3 гр.	9 гр.	11 гр.	9 гр.
Собрано за 12 часовъ:							
углекислоты	12	19	14	18.7	15	13.5	16
водяныхъ паровъ	13	12	12	12.3	10	15	10
кала	2	—	—	0.7	—	—	—
мочи	—	—	—	0	—	—	—
Всего	38 гр.	31 гр.	26 гр.	31.7 гр.	25 гр.	26.5 гр.	26 гр.

Предполагаемое количество поглощенного кислорода—по разности между суммой выдыхаемыхъ веществъ и потерей въ вѣсъ.

Отношение кислорода выдыхаемаго въ формѣ CO_2 къ поглощенному

Температура кролика передъ опытомъ

Средняя тяга воздуха въ камеру (въ 1 мин.)

Разрѣженіе воздуха въ камерѣ

Температура окружающаго воздуха

Температура воздуха въ камерѣ

Температура окружающаго воздуха

Температура воздуха въ камерѣ

Температура окружающаго воздуха

Температура воздуха въ камерѣ

Температура окружающаго воздуха

Температура воздуха въ камерѣ

Температура окружающаго воздуха

Температура воздуха въ камерѣ

Температура окружающаго воздуха

Температура воздуха въ камерѣ

Температура окружающаго воздуха

Температура воздуха въ камерѣ

Температура окружающаго воздуха

Температура воздуха въ камерѣ

Температура окружающаго воздуха

Температура воздуха въ камерѣ

Температура окружающаго воздуха

Температура воздуха въ камерѣ

Температура окружающаго воздуха

Температура воздуха въ камерѣ

Температура окружающаго воздуха

Температура воздуха въ камерѣ

Температура окружающаго воздуха

Температура воздуха въ камерѣ

Температура окружающаго воздуха

Температура воздуха въ камерѣ

Температура окружающаго воздуха

Температура воздуха въ камерѣ

Температура окружающаго воздуха

Температура воздуха въ камерѣ

Температура окружающаго воздуха

Температура воздуха въ камерѣ

Температура окружающаго воздуха

Температура воздуха въ камерѣ

Температура окружающаго воздуха

Температура воздуха въ камерѣ

Температура окружающаго воздуха

Температура воздуха въ камерѣ

Температура окружающаго воздуха

Температура воздуха въ камерѣ

Температура окружающаго воздуха

Температура воздуха въ камерѣ

Температура окружающаго воздуха

Температура воздуха въ камерѣ

Температура окружающаго воздуха

Температура воздуха въ камерѣ

Температура окружающаго воздуха

Температура воздуха въ камерѣ

Температура окружающаго воздуха

Цифровыя данныя этого опыта наиболее согласуются съ результатами первыхъ двухъ опытовъ на газообменъ.—Изъ этихъ вѣсъ опытовъ мы узнаемъ какъ влияетъ на газообменъ героннъ—въ дозахъ сравнительно большихъ. Съ цѣлью убедиться такъ-ли дѣйствуютъ малыя дозы и зная, что длительность вліянія этихъ дозъ—около 6—7 часовъ, т. е. весьма слишкомъ недостаточное для изслѣдованія газообмена, мы задумали въскольکو видоизмѣнить опытъ, именно ввести кролику героннъ въ два приема (по $1\frac{1}{2}$ мѣт.)—первый разъ въ началѣ опыта и второй въ средній 12-часовой періодъ, для чего понадобится—бы сдѣлать перерывъ минутъ на 5, открыть камеру и съ вынимаемъ оттуда кролика вырѣзнуть ему вторую дозу препарата; съ другой же стороны, во избежаніе ошибки—сдѣлать такой же перерывъ въ опытѣ при изслѣдованіи предвѣрительно нормальнаго газообмена.

Результаты этой постановки дѣла выражены въ слѣдующемъ и поступимъ.

О П И Т Ь XXXII.

Кролики № II.

Доза геронна: по $1\frac{1}{2}$ мѣт. на кило 2 раза.

Что измѣрялось.	Нормальный периодъ за 12 ч. съ перерывомъ на 5 мин.		Геронновый периодъ за 12 ч. съ перерывомъ на 5 мин.	
	2285 гр.	2257	2221 гр.	2205
Вѣсъ кролика передъ посадкой въ аппаратъ	2285 гр.	2257	2221 гр.	2205
по вынуть изъ него	2257	2205	2205	2205
Потери въ вѣсъ за время опыта	28	16	16	16
Собрано за 12 часовъ:				
Углекислоты	27	23	23	23
Водяныхъ паровъ	24	13	13	13
Кала	—	—	—	—
Мочи	—	—	—	—
Всего	51	38	38	38
Предполагаемое количество поглощеннаго кислорода—по разности между суммой выдыхаемыхъ веществъ и потерей въ вѣсъ	23	22	22	22
Отношение кислорода выдыхаемаго въ формѣ CO_2 къ поглощенному	1 : 1.2	1 : 1.3	1 : 1.3	1 : 1.3
Температура кролика передъ опытомъ	39.2° C.	39.1° C.	39.1° C.	39.1° C.
» » тотчасъ послѣ опыта	38.6° C.	38.1° C.	38.1° C.	38.1° C.
Средняя тяга воздуха вентилярующаго камеру (въ 1 мин.)	3.7 литр.	3.5 л.	3.5 л.	3.5 л.
Разрѣженіе воздуха въ камерѣ	—12 мм.	—12 мм.	—12 мм.	—12 мм.
Температура окружающаго воздуха	13.5° R.	13.5° R.	13.5° R.	13.5° R.

Выводъ.

Чтобы нагляднѣе представить связь между всѣми данными добытыми нами при изслѣдованіи газообмѣна у кроликовъ подъ вліяніемъ героина, мы изложили ихъ въ общей таблицѣ, которая приложена въ концѣ.

Просматривая эту таблицу и подводя итоги результатамъ, ихъ можно резюмировать слѣдующимъ образомъ:

1) Абсолютное выдѣленіе CO_2 и водяныхъ паровъ подъ вліяніемъ героина замѣтно понижается: CO_2 на 9%—40%, а H_2O —на 12%—50% (minimum и maximum).

2) Относительное выдѣленіе тѣхъ же веществъ, т. е. CO_2 и H_2O , приходящихся на 1 кило вѣса животнаго въ сутки, удерживая въ общемъ характеръ абсолютнаго (выдѣленія)—отличается лишь нѣскольکو меньшими величинами: CO_2 падаетъ отъ 5%—32%, а H_2O на 4%—40% нормальнаго количества.

3) Количество поглощеннаго животнымъ кислорода подвергается незначительнымъ колебаніямъ то въ ту, то въ другую сторону, такъ что въ общемъ оно почти не мѣняется.

4) Количество поглощаемаго кислорода безусловно превышаетъ надъ тѣмъ (его количествомъ), которое выдѣляется за то же время животнымъ въ формѣ CO_2 ; такъ, принимая это послѣднее за 1, а первое, т. е. поглощаемый кислородъ за переѣнную величину мы изъ всѣхъ опытовъ получимъ въ среднемъ такіа отношенія: въ нормальномъ состояніи какъ 1:1,1, а при героинѣ какъ 1:1,4.

И такъ пониженіе газообмѣна (CO_2 и H_2O) при героинѣ намъ отчасти указываетъ на паденіе окислительныхъ процессовъ въ организмѣ, отсюда и пониженіе температуры тѣла можно было бы объяснить уменьшеніемъ теплопроизводства. Далѣе—пониженіе въ сказанномъ направленіи газообмѣна идетъ совершенно обрѣнку съ найденнымъ уже ранѣе паденіемъ дыханія вообще, но съ другой стороны — фактъ значительнаго (по объему воздуха) пониженія дыханія какъ бы противурѣчитъ найденной намъ по газообмѣну неизмѣняемости количества поглощаемаго кислорода. Конечно, если бы это было на самомъ дѣлѣ такъ, то пришлось бы въ одномъ или другомъ случаѣ допустить ошибку; однако, если вникнуть въ сущность дѣла, то выходитъ, что противурѣчіе это только кажущееся, такъ какъ, опредѣляя величину поглощеннаго кислорода по потерямъ организма, мы даемъ не равенство количества кислорода, находя-

щагося во вдыхаемомъ воздухѣ, какъ при героинѣ, такъ и безъ него, — а только выводимъ равныя цифры кислорода потребляемаго—успываемаго организмомъ изъ объема вдыхаемаго воздуха. Отсюда слѣдовательно изъ нашихъ опытовъ надъ газообмѣномъ мы извлекаемъ весьма цѣнный фактъ для характеристикъ героина, а именно, что и при рѣзко уменьшенномъ объемѣ вдыхаемаго воздуха организмъ ассимилируетъ достаточное и почти нормальное количество кислорода, который повидимому дѣйствуетъ вяло въ смыслѣ полности окислительныхъ процессовъ, о чемъ можно было бы заключить изъ значительнаго паденія температуры и пониженнаго выдѣленія CO_2 и H_2O ; это ослабленіе тканеваго дыханія, надо полагать, есть прямое послѣдствіе угнетенной функціи мозговыхъ центровъ—по аналогіи съ доказаннымъ пониженіемъ возбудимости (рефлекторной) дыхательнаго центра. Такимъ образомъ наши данныя газообмѣна заставляютъ думать, что при героинѣ количество свободнаго кислорода въ крови должно быть не меньше, а количество CO_2 —не больше нормальнаго.

Дрезеръ единичнымъ изслѣдованіемъ на газы крови подтверждаетъ этотъ фактъ, но не входитъ въ толкованіе его. И такъ, предполагая нѣкоторыми авторами накопленіе CO_2 въ крови, какъ слѣдствіе паденія дыханія, не имѣетъ строгаго говора основаній еще и потому, что дыхательный центръ въ періодъ восстановленія (самостоятельно) общей и рефлекторной возбудимости, долженъ былъ бы тѣмъ болѣе скоро оживляться подъ вліяніемъ такого специфическаго для него раздражителя какъ CO_2 въ избыткѣ, а между тѣмъ мы видимъ обратное: доза, при которой общее состояніе и кашлеваго центра восстанавливаются черезъ 3 часа, продолжаетъ вліять угнетающе на дыханіе, которое не приходитъ въ норму даже черезъ 6—8 часовъ. Словомъ по совокупности всѣхъ изложенныхъ соображеній приходится заключить, что пониженіе дыханія (замедленіе и уменьшеніе вентилляціи) при героинѣ надо разсматривать какъ результатъ не только угнетенія дыхательнаго центра на раздраженія CO_2 , но вѣроятно и какъ послѣдствіе ослабленія окислительныхъ процессовъ (тоже центральнаго прохожденія) уменьшающихъ потребность въ энергіи дыханія. Такъ ли на самомъ дѣлѣ—это составляетъ вопросъ, который ждетъ своего рѣшенія въ будущемъ съ помощью изученія общаго обмѣна веществъ въ организмѣ и газоваго анализа крови.

Резюме всѣхъ изслѣдованій въ связи съ литературными данными о героинѣ.

1. Дѣйствіе героина поразительно быстро (черезъ 1—2 минуты); наибольшее вліяніе обнаруживается въ первые 5—20 минутъ (смотря по дозѣ); продолжительность дѣйствія неодинакова: на общее состояніе — вдвое короче, чѣмъ на дыханіе; на послѣднее оно длится 8—10 час. и болѣе (малая и средняя дозы).

Выводы наши относительно скорости дѣйствія согласуются съ таковыми же тѣхъ авторовъ, которые ее опредѣляли, но нѣсколько расходятся съ данными Santesson'a, опредѣляющаго границу максимальнаго дѣйствія около 30 минутъ, только на основаніи 4-хъ своихъ опытовъ. Продолжительность дѣйствія героина въ нашихъ опытахъ не осаривается литературными данными, такъ какъ почти никто изъ авторовъ этой стороны дѣла не интересовался, нѣмѣ же вели наблюденія слишкомъ коротко (около 2-хъ часовъ).

2. Дыханіе рѣзко измѣняется: падаетъ ad maximum въ первые 5—20 минутъ, остается на послѣдней высотѣ $\frac{1}{2}$ —1 часъ (первый періодъ), а затѣмъ постепенно и гораздо медленнѣе восстанавливается (при большихъ дозахъ не восстанавливается до нормы даже въ теченіе сутокъ). Замедленіе дыханія чрезвычайно внезапно и рѣзко: при малыхъ дозахъ въ 3—8 разъ, при среднихъ въ 8—12 разъ и при большихъ до 20 разъ; замедленіе происходитъ въ самой фазѣ вдоха и въ ея наступленіи (выдыхательная пауза удлинена).

Въ литературѣ мы встрѣчаемъ одну лишь работу Lewandowsky'а, въ которой подчеркивается удлинненіе выдыхательной паузы (замедленіе наступленія вдоха); всѣ прочіе авторы (Dreser, Imprens, Santesson и др.) отмѣчаютъ исключительно значительное замедленіе самой фазы вдоха, а Dreser основываетъ даже на этомъ только послѣднее вліяніе свою теорію благотворнаго дѣйствія героина при бронхитахъ. Весьма вѣроятно, впрочемъ, что замедленіе наступленія вдоха многими авторами принималось какъ его удлинненіе, между тѣмъ на основаніи анализа нашихъ кривыхъ это замедленіе въ наступленіи вдоха слѣдуетъ скорѣе считать выдыхательной фазой выдоха, выдыхательной паузой наконецъ, но никакъ не удлинненіемъ вдоха; вдохъ удлинненъ, но не настолько, чтобы являть однимъ факторомъ объясненія столь значительное замедленіе дыханія.

Что касается причинъ замедленія дыханія при героинѣ, то по этому поводу, какъ мы видѣли, авторы стараются наискать какую нибудь причину этому явленію, причемъ ни къ какому опредѣленному результату прийти не могутъ.

3. Въ связи съ замедленіемъ дыханія увеличивается и глубина его (объемъ одного дыханія) при всѣхъ дозахъ: при меньшихъ до 1 $\frac{1}{2}$ —2 разъ, при большихъ до 3 разъ болѣе нормальной, причемъ въ первомъ періодѣ цифры этого объема незначительно колеблются, въ дальнѣйшемъ же періодѣ онѣ становятся болѣе постоянными.

Выводы наши относительно глубины дыханія вполнѣ подтверждаютъ мнѣніе большинства авторовъ (Dreser, Paulesco, Guinard, Imprens), что оправдалось и на людяхъ согласно нашихъ вычисленій изъ цифровыхъ данныхъ Winternitz'a. Противоположнаго мнѣнія держится Lewandowsky и Santesson, который между прочимъ придаетъ значеніе въ этомъ направленіи величинѣ resp. возрасту животнаго. Наши однако наблюденія безъ этого различія дали во всѣхъ случаяхъ аналогичные результаты углубленія.

4. Минутный объемъ выдыхаемаго воздуха значительно падаетъ въ 3—6 разъ противъ нормы (малая и средняя дозы). Такое уменьшеніе легочной вентиляціи происходитъ отъ несоотвѣстнаго между замедленіемъ дыханія и увеличеніемъ его глубины.

Dreser, и въ особенности Imprens, находившіе, что углубленіе почти вполнѣ соотвѣтствуетъ замедленію дыханія, компенсируя такимъ образомъ вентиляцію, основывались исключительно на результатахъ, получаемыхъ отъ минимальныхъ дозъ, которыя и на самомъ дѣлѣ могутъ давать отчетливыя поводъ для подобныхъ заключеній, но вообще о героинѣ безъ различія дозъ этого сказать нельзя, такъ какъ, наоборотъ, при среднихъ и большихъ дозахъ это несоотвѣтствіе выступаетъ крайне рѣзко (см. табл. I).

5. Правильность ритма дыханія подъ вліяніемъ героина не мѣняется, а если нарушается, то только при большихъ дозахъ, какъ признакъ разстройства дыхательныхъ регуляторовъ.

Другіе авторы почти не затрагиваютъ этого вопроса, кромя Martin'a который считаетъ героинѣ въ этомъ отношеніи равнозначимымъ морфінъ.

6. **Общая рефлекторная возбудимость** при малых дозах понижена все время, при больших только в начале (1—1½ часа), а затѣм даже повышается.

Нѣчто подобное отмѣчаетъ и Santesson.

7. **Рефлекторная возбудимость дыхательнаго центра** понижается сильно: съ верхняго гортаннаго нерва на 200—600 мп. разстоянїи катушекъ, а съ блуждающаго около 150 мп. (при дозахъ ½—2 mgr.); интересно, что всякое раздраженіе токомъ центральнаго конца нерва еще болѣе замедляетъ дыханіе.

Никто изъ цитированныхъ авторовъ рефлекторной возбудимости дыхательнаго центра при героинѣ не изслѣдовалъ. Наученію подвергалась только автоматическая дѣятельность центра (за CO₂), которая по Dreser'у и Impreny отъ героина не понижается, по Lewandowski'ю же и Winternitz'ю (на лядахъ) несомнѣнно угнетается. Замѣтимъ кстати, что всѣ упомянутые авторы различными путями ставятъ это состояніе центра въ причинную связь съ замедленіемъ дыханія. Съ своей стороны допускаю, что аналогичн съ замедленіемъ дыханія. Съ своей стороны допускаю, что замедленіе дыханія зависитъ отъ особаго состоянїя угнетеннаго центра, реагирующаго понижавшимъ образомъ на дыханіе. Фактъ, что раздраженіе токомъ центральнаго конца нерва еще болѣе понижаетъ дыханіе, даетъ намъ право предположить, что на большой организмъ, гдѣ уже существуетъ раздраженіе въ дыхательныхъ путяхъ, героинъ долженъ дѣйствовать еще сильнѣе въ смыслѣ замедленія дыханія. Съ другой стороны тотъ же фактъ косвенно проливаетъ свѣтъ на давнѣйшїй вопросъ о причинѣ паденія дыханія, такъ какъ указываетъ на тѣсную связь между состоянїемъ дыхательнаго центра и замедленіемъ дыханія. Dreser, доказывая сохраненіе автоматической возбудимости центра, исключаетъ его участіе въ дѣлѣ замедленія и пониженія дѣятельности центра, видимо склоняетъ искать причину послѣдняго явленія въ общемъ уменьшеніи потребности организма къ дыханію, основываясь на своихъ изслѣдованїяхъ газообмѣна, который у него сильно падаетъ (CO₂ и O).

Оставляя въ сторонѣ спорный вопросъ о пониженіи автоматической возбудимости центра и принимая во вниманіе неточность метода изслѣдованія газообмѣна (только на CO₂ и O) съ помощью аппарата Regnault-Reiset, который имѣетъ свои недостатки, мы находимъ однако возможнымъ допустить при героинѣ пониженіе окислительныхъ процессовъ въ организмѣ (resp. тепловаго дыханія) на основанїи цифръ и соображеній, наложенныхъ въ на-

шемъ изслѣдованїи газообмѣна. То-же пониженіе или по крайней мѣрѣ замѣненіе окислительныхъ процессовъ можетъ, конечно, уменьшитъ потребность въ дыханїи, но суть въ томъ, что потребность эта выражается не столько въ объемѣ воздуха, сколько въ способности извлечь нужное количество кислорода изъ уменьшеннаго даже объема воздуха; количество же поглощаемаго кислорода, какъ мы уже видѣли по нашимъ изслѣдованїямъ не уменьшается при героинѣ. Отсюда пониженіе дыханія (замедленіе и паденіе минутнаго объема) зависитъ не отъ одного только уменьшенія потребности въ дыханїи и безъ вліянїя возбудимости дыхательнаго центра, какъ предполагаетъ Dreser, а очевидно отъ того особаго угнетенія дыхательнаго центра, въ какомъ находится при героинѣ, повидимому, и другіе центры, регулирующие окислительные и тепловые процессы въ организмѣ.

8. **Газообмѣнъ при героинѣ понижается:** количество CO₂ и H₂O какъ безотносительно, такъ и на кило вѣса уменьшается (на 1/6—1/8 противъ нормы) количество же поглощаемаго кислорода почти не измѣняется.

Dreser, изслѣдовавшїй также газообмѣнъ, какъ мы уже замѣтили, пришелъ къ другимъ выводамъ, что можно объяснить методикой его изслѣдованія, такъ какъ онъ пользовался опредѣленіемъ только выдѣленія CO₂ и поглощенія O, притомъ разными для каждаго изъ этихъ газовъ способами и на различныхъ животныхъ (кроликъ и морской свинка); въ тому же, какъ уже сказано, аппаратъ Regnault-Reiset по своему устройству даетъ неточности. Impreny, производившїй изслѣдованіе газообмѣна, какъ и Dreser, — пришелъ къ тому-же заключенію, т. е. что при героинѣ потребленіе кислорода понижается.—Надо замѣтить, что авторы эти производили наблюденія кратковременно и только въ начальномъ періодѣ дѣйствія героина, т. е. тогда когда дыханіе почти внезапно и рѣзко падаетъ. Такимъ образомъ они повидимому изслѣдовали только одинъ небольшой фазисъ газообмѣна при героинѣ.

9. **Наркотическое дѣйствіе въ смыслѣ сна** — незначительно, такъ какъ животное не спитъ, а находится въ какомъ-то особомъ состоянїи угнетенія — въ родѣ паралитической слабости и оглушенія.

Подобное же состояніе животныхъ отмѣчается и Santesson'омъ, который сравниваетъ это состояніе съ болѣзненнымъ напряженіемъ травленнаго ящерицы. Нѣкоторые авторы (St. Martin) отмѣчаютъ, что наркотическое дѣйствіе героина находится въ зависяности отъ рода животнаго и дозы препарата, другіе же изслѣдователи совсѣмъ не касаются этого вопроса.

10. Действующие дозы для кролика (на كيلو): малы—0,5—2 mgr., средняя—2—4 mgr., и большая, токсическая—5—50 mgr. Летальная доза для кролика—50 mgr на كيلو. Отношение первой действующей дозы к первой токсической, какъ 1 : 10, первой действующей к летальной, какъ 1 : 100.

Тренс дает ту же абсолютную величину для первой действующей дозы, т. е. 0,5 mgr. на كيلو, но отношение ее к летальной у него равно 1:200. Dreyer на основании одного опыта полагает, что смертельная доза геронина также лежит около 100 mgr. на كيلو. Чемъ объяснить это противорѣчье съ нашими результатами, рѣшить съ полной уверенностью довольно трудно мы должны однако отмѣтить, что наши опыты производились съ постепенно увеличивающимися дозами препарата, вліаніе каждой дозы всесторонне изучалось въ предѣлахъ той задачи, которую мы себѣ поставили, и смертельная доза устанавливалась повторнымъ изслѣдованіемъ. Въ изслѣдованіяхъ же вышеупомянутыхъ авторовъ дѣло той постепенности въ изученіи вліанія все увеличивающихся дозъ, а Dreyer прямо ограничивается двумя опытами: однимъ въ 0,5 mgr., а другимъ въ 100 mgr на كيلو; по крайней мѣрѣ только о двухъ этихъ опытахъ онъ упоминаетъ въ своей работѣ. Такимъ образомъ, мы въ правѣ отнестись къ заявленію Dreyer'a съ некоторымъ скептицизмомъ.

11. Температура понижается при малыхъ дозахъ на 1° — $1^{\circ},5$ C., при среднихъ на 2° — $2^{\circ},5$ C. и при большихъ на 3° — 4° C.

Результаты эти согласны съ литературными данными. Такъ Dreyer при дозѣ въ 25 mgr. нашелъ, что $^{\circ}$ понижалась на 3° , а Santesson отмѣчаетъ пониженіе температуры на $1^{\circ},4$ отъ 2 mgr геронина.

12. Привыканія къ геронину, повидимому, не обнаруживаются.

По этому вопросу имеются въ литературѣ лишь клиническія наблюденія. Одинъ авторъ (Strube, Чигаевъ, Turbauer) замѣтилъ привыканіе къ геронину, другіе (Rawinski, Nied) не констатировали привыканія, несмотря на продолжительное употребленіе этого препарата.

Перонинъ.

По своей химической природѣ перонинъ представляетъ солинокислый бензилморфинъ, формула котораго $C_{21}H_{23}NO_2$, $O_2C_6H_5$, CH_2 , $NCI + H_2O$, или эмпирически: $C_{21}H_{22}NO_2$, NCI . При расчетѣ на молекулярный вѣсъ мы находимъ, что въ перонинѣ имѣется 0,693 части морфина начала.

Перонинъ имѣетъ видъ грязновато-бѣлаго, объемистаго порошка, состоящаго изъ кристаллическихъ иголъ, безъ запаха, горькаго вкуса. При медленномъ и осторожномъ нагреваніи до 200° онъ не разлагается, при быстромъ же нагреваніи и при $^{\circ}$ выше 200° онъ разлагается и обугливается, причемъ выделяются пары съ запахомъ бензойной смолы. Онъ весьма трудно растворимъ въ холодной водѣ (1 : 133), въ кипящей водѣ растворяется въ количествѣ 1 : 10, причемъ при охлажденіи раствора онъ осаждается въ видѣ блестящихъ кристаллическихъ иголъ. Въ 95° спиртѣ и хлороформѣ растворяется еще труднѣе, чѣмъ въ холодной водѣ; въ эфирѣ и разведенныхъ минеральныхъ кислотахъ почти нерастворимъ. Въ концентрированной серной кислотѣ онъ растворяется съ выдѣленіемъ NCI и образуетъ жидкость желтоватаго цвѣта, которая при нагреваніи принимаетъ постепенно красную окраску. Растворъ изъ 0,075 желѣзистоокислаго кали + 199,0 воды + 1,0 хлораго желѣза уд. вѣса 1,28 отъ прибавленія перонина окрашивается въ коричневый цвѣтъ, отличающійся этимъ отъ морфия, который въ этихъ условіяхъ даетъ сильное окрашиваніе. Останавливаться на болѣе детальную химическую характеристикъ перонина мы считаемъ излишнимъ. Между прочимъ замѣтимъ, что она дана въ Pharmaceut. Centralhalle für Deutschland, 1897, S. 252^a.

Болѣе или менѣе систематическія изслѣдованія фармакологическихъ свойствъ перонина начинаются съ 1898 года, хотя въ практику онъ былъ введенъ еще въ 1897 году. А. Мауер⁴⁵⁾ изслѣдовалъ вліаніе перонина на теплокровныхъ животныхъ (кроликовъ и морскихъ свинокъ) и нашелъ, что по своему дѣйствію перонинъ довольно близко стоитъ къ кодеину. Наркотическое дѣйствіе перонина при малыхъ дозахъ ничтожно, при большихъ оно не увеличивается, но, наоборотъ вызываетъ у опытныхъ животныхъ короткія тетаническія судороги. Смертельная доза перонина для кроликовъ вчетверо меньше смертельной дозы кодеина и равна приблизительно

0,0225—0,0250 на кило животного. Чувствительность слизистой оболочки трахеи и бронхов сильно понижается: раздражение напатырным спиртом не вызывает у трахеотомированного животного кашлевого рефлекса, хотя одновременно все рефлексы сильно повышены.

Mering ⁴⁶⁾ замечает, что перонинг действует на лягушек подобно морфию, а человека обнаруживает хорошие противокашлевые свойства, и лишь незначительная растворимость и острый вкус составляют его тьневую сторону.

Meltzer ⁴⁷⁾ приводит наблюдения, произведенные им над самим собою. Он принимал 0,04—0,08 перонина, причем отмьчает умренное и переходящее ускорение дыхания и сердцебиения, сужение зрачков, усталость, сонливость и в результате сон.

Picard ⁴⁸⁾ экспериментирал на собаках, говорить, что под влиянием перонина дыхание в началь ускоряется, но затьм наступает замедление дыхания.

Наконец, в 1900 году появилась работа Imprens'a ⁴⁾, который, как уже отмьчено нами, исследовал сравнительно фармакодинамические свойства морфия и четырех его дериватов, между прочим и перонина. Относительно дозы, дающей полный эффект влияния перонина, автор говорит, что она в 2—30 раз превышает дозу героина, которая равна 0,0005 про кило животного (кролика). Отношение этой dosis efficax к dosis letalis остается поэтому мало определенным. Перонинг понижает частоту дыхания не особенно значительно — на 14%. Углубление дыхания при перонингь наблюдается далеко непостоянно, а именно в 1/5 всех случаев. Что же касается влияния перонина на дыхательные центры, то оно, подобно героину, не оказывает на них парализующаго действия: нормальное повышение объема единичнаго дыхания под влиянием прижсьи углекислоты кь вдыхаемому воздуху от перонина не уменьшается. Перонинг, даже в малых дозах, действует возбуждающим образом и увеличивает потребление кислорода.

По опытам Brindi ⁴⁵⁾ перонинг является весьма несовершенным заместителем морфия; хуже его в этом отношении лишь один героинг.

Клиническая наблюдения над действием перонина были впервые опубликованы в 1897 году.

Schröder ⁴⁹⁾ остался вполне доволен перонингом, как противокашлевым средством, причем он имьбеть, по его

мьбнию, то важное преимущество передь морфием, что не вызывает никаких осложнений.

Но вскорь появились заявления о том, что перонинг вызывает нередко весьма неприятныя осложнения. Такъ Gram ⁵⁰⁾ в особенности отмьчает головныя боли и поэтому считает перонинг противопоказанным у лиц, страдающих головною болью.

Stampfl ⁵¹⁾ говорить, что перонинг оказался весьма действительным при симптоматической головной боли, но онь наблюдать нередко усиление пототдьблений у чахоточных и поэтому считает перонинг противопоказанным при туберкулезь и вообще у истощенных лиц.

Eberson ⁵²⁾ думает, что перонинг, как средство успокаивающее кашель, может вполне замьнить морфию и считается его показанным при туберкулезь и бронхитах; по наблюдениям этого автора, перонинг уменьшает кашель и облегчает отхаркивание мокроты.

Nowak ⁵³⁾ также остался доволен противокашлевыми свойствами перонина при туберкулезь, бронхитах и эмфиземь, но побочное его действие выражается, между прочим в том, что онь затрудняет отхаркивание.

Клименко ⁴¹⁾ считает перонинг не хуже других дериватов морфия. Кроме заболванй дыхательнаго аппарата, перонинг примьнялся еще съ большим или меньшим успехом при истерии, невралгиях, ревматических болях, у раковых больных, (Враун ⁵⁴⁾ а также, как мьбстное обезболивающее, в глазной практикь. (Bufalini, ⁵⁵⁾ Смирновъ ⁵⁶⁾ и др.).

Какъ видим, литературныя данныя относительно перонина помимо своей противорьчивости указывают вообще на малое еще и не точное изучение этого препарата.

Вліяніє перонина на диханіє и общее состояніє.

ОПЫТЪ ХХХШ.

Кроликъ вѣсомъ 1570,0 на видѣ взрослый.

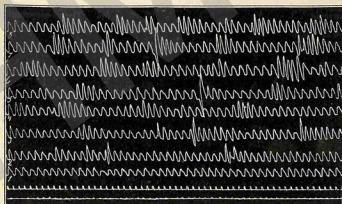
Доза 0,001 на кило.

	Час. мин.	Объемъ выдых. воздуха въ 1' въ куб. с.	Число дыханій въ 1'.	Емкость одного выдых. долей вѣс.	Общиє замѣчанія.
Среднее норм. дыханіе	— —	456	48	9,5	
Послѣ перонина черезъ	1	480	—	—	Кроликъ все время ведетъ себя какъ нормально.
— 2	460	—	—	—	
— 3	450	—	—	—	
— 5	430	—	54	8	
— 7	450	—	—	—	
— 10	400	—	—	—	
— 12	430	—	—	—	
— 15	410	—	54	7,6	
— 20	420	—	—	—	
— 25	450	—	—	—	
— 30	500	—	52	9,6	
— 35	470	—	—	—	
— 40	440	—	—	—	
— 45	410	—	48	8,6	
— 50	430	—	—	—	
1 —	420	—	—	—	
1 15	480	—	52	9,2	
1 30	450	—	—	—	
1 45	480	—	—	—	
2 —	510	—	54	9,6	
2 15	460	—	—	—	
2 30	440	—	—	—	
2 45	440	—	—	—	
3 —	450	—	52	8,7	

Температура до опыта 38,7° С.

Черезъ 3 часа послѣ перонина 34,9° С.

При этой дозѣ перонина дыханіє какъ видно на кривой (фиг. 13) периодически ускоряется противъ нормы, — что отражается незначительно на уменьшеніи глубины отдельныхъ дыханій; легочная вентиляция почти не измѣняется.



Фиг. 13 (уменьш. въ 2 раза).

1) крив. норм. дыханія. 2) крив. дых. черезъ 5 м. послѣ перонина. 3) тоже чер. 15 м. 4) чер. 30 м. 5) чер. 45 м. 6) чер. 1½ ч. 7) чер. 2 ч. 8) чер. 3 часа.

ОПЫТЪ XXXIV.

Два кролика. Объемъ доза по 0,002 на кило.

Вѣсъ контрольного 1410,0. } на видъ
 „ опытного 1570,0. } взросле.

Опытный показалъ:

Час. мин.	Объемъ выдых. воздуха въ 1' въ куб. с.	Число выдых. въ 1'.	Емкость одного выдых. дох. въ куб. с.	Общая замѣчан.
Среднее норм. дыхания	526	98	5,4	Очень спокойный.
Послѣ перерыва черезъ				
— 1	490	—	—	
— 2	460	—	—	
— 3	480	—	—	
— 5	470	60	7,8	
— 7	460	—	—	
— 10	410	—	—	
— 12	440	—	—	
— 15	400	50	8	
— 20	380	—	—	
— 25	420	—	—	
— 30	400	50	8	
— 35	440	—	—	
— 40	420	—	—	
— 45	420	50	8,4	
— 50	410	—	—	
1 —	400	—	—	
1 15	390	44	8,8	
1 30	420	—	—	
1 45	380	—	—	
2 —	450	52	8,6	
2 15	440	—	—	
2 30	460	—	—	
2 45	450	—	—	
3 —	440	62	7,1	

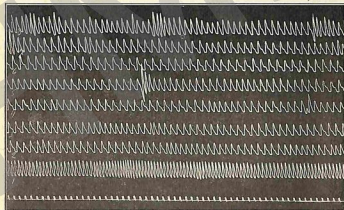
Въ этомъ опытѣ крѣк. по цифровымъ даннымъ, такъ и по кривой (фиг. 14) видно, что эта доза уже не много вліяетъ на дыханіе: скорость его и минутный объемъ немного повышаются, а глубина соответственно этому увеличивается въ 1 1/2 раза. Измѣненія эти наступили довольно скоро

(черезъ 5 м.) и длился до 2 часовъ, послѣ чего наступилъ періодъ восстановления дыханія. До часу дыханіе совершенно правильно, со 2-го часа начинаютъ опять (дакъ въ 1-мъ случаѣ) периодически ускоренія дыханія.

Температура до опыта 33,7° С.
 Черезъ 2 часа послѣ перерыва 36,3° С.

У контрольного кролика при этой дозѣ—кромѣ кратковременнаго покое, наступившаго черезъ 1/2 часа послѣ впрыскиванія,—ничего большаго не замѣчалось.

Температура его до перерыва 39,1° С.
 Черезъ 2 часа послѣ 38,8° С.



Фиг. 14 (уменьш. въ 2 раза).

1) норм. дыханіе. 2) крѣк. дѣл. черезъ 5 м. послѣ введенія перерыва. 3) тоже чер. 15 м.
 4) чер. 20 м. 5) чер. 45 м. 6) чер. 1 1/2 ч. 7) чер. 2 ч. 8) чер. 3 часа.

ОПЫТЪ ХХХУ.

Два кролика. Обиѣ дозы по 0,004 на кило.

Вѣсь контрольнаго 1335,0
 „ опытнаго 1300 0 } оба молодые.

Кривая не приложена.

Час. мин.	Объемъ выдыхаем. воздуха въ 1' въ об. с.	Число дыханій въ 1'.	Емкость одного выдох. въ об. с.	Обица замѣчанія.
Среднее норм. дыханія	730	124	5,9	
Послѣ перонина черезъ	720	—	—	
— 2 —	600	—	—	
— 3 —	580	—	—	
— 5 —	560	88	6,4	
— 8 —	560	—	—	
— 10 —	500	—	—	
— 12 —	560	—	—	
— 15 —	570	84	6,8	
— 20 —	520	—	—	
— 25 —	500	—	—	
— 30 —	450	80	5,7	} Рефлексы незначи- только повышены.
— 35 —	480	—	—	
— 40 —	460	—	—	
— 45 —	510	84	6,1	
— 50 —	480	—	—	
1 —	450	—	—	
1 15 —	400	82	5,7	
1 30 —	420	—	—	
1 45 —	530	—	—	
2 —	580	76	7,6	
2 30 —	600	—	—	
3 —	620	80	7,7	

При этой дозѣ объемъ минутнаго дыханія и частота немного падаютъ (на 1/3), причѣмъ паденіе это наступило довольно скоро (черезъ 5 м.) и держалось съ небольшими колебаніями все время; только къ концу замѣтна наклонность къ восстановленію. Периодическія учащенія дыханія и при этой дозѣ замѣтны на кривой, но уже выражены слабѣе чѣмъ при прежнихъ дозахъ. Объемъ отдѣльнаго выдоха все время колеблется въ обѣ стороны.

Температура кролика до опыта 38,8° С.

Температура кролика послѣ опыта 34,9° С.

Контрольный кроликъ особенной реакціи не обнаружилъ. Черезъ 15 м. онъ немного успокоился и присѣлъ, закрывая во временахъ глаза, но спустя 1/2 часа это прошло и онъ опять пришелъ въ норму.

Температура его до перонина 38,6° С.

Черезъ 3 часа послѣ 38,1° С.

ОПЫТЪ ХХХХУІ.

Два кролика. Доза обиѣмъ по 0,006 на кило.

Вѣсь контрольнаго 1170,0
 „ опытнаго 1370,0. } молодые.

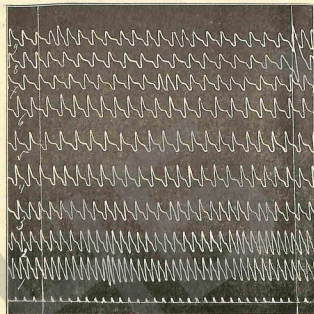
Час. мин.	Объемъ выдыхаем. воздуха въ 1' въ об. с.	Число дыханій въ 1'.	Емкость одного выдох. въ об. с.	Обица замѣчанія.
Среднее норм. дыханія	562	72	7,8	
Послѣ перонина черезъ	520	—	—	
— 2 —	500	—	—	
— 3 —	400	—	—	
— 5 —	460	60	7,7	
— 7 —	400	—	—	
— 10 —	470	—	—	} Общая возбужденность нервного аппарата.
— 12 —	400	—	—	
— 15 —	420	48	8,8	
— 20 —	400	—	—	
— 25 —	300	—	—	
— 30 —	360	40	9	
— 40 —	340	—	—	
— 50 —	330	—	—	
1 —	310	36	8,6	
1 15 —	300	—	—	
1 30 —	360	—	—	
1 45 —	390	—	—	
2 —	410	36	11,4	
2 30 —	400	—	—	
3 —	330	36	9	
3 30 —	290	—	—	
4 —	300	32	9,4	
5 —	340	—	—	
6 —	320	38	8,4	

Эта доза дает уже понижение скорости и минутного объема дыхания до 2-х раз (maximum) против нормы. При этом характерно (как и в прежнем опыте), что число дыханий постепенно и правильно падает, объем же выдыхаемого воздуха несколько колеблется в зависимости от колебаний в объеме отдышного выдоха. Падение дыхания очень продолжительно — почти все 6 часов. На кривой (фиг. 13) мы видим: правильность ритма и замедление вдохов; к концу дыхания (7—9 крив. на фигуре) заметно некоторое замедление в выдохах.

Температура до опыта 39° С.
Через 4 часа постъ перонина 35,9° С.

Контрольный кролик под влиянием этой дозы пришел в началъ въ состояние некоторой возбужденности—въ смыслъ оживления, но это продолжалось недолго—около 20 мин.; затѣмъ онъ успокоился. Спусти частота уже не двигается добровольно съ мѣста и по временамъ закрываетъ глаза. На шумъ и раздраженія реагируетъ правильно и ходитъ свободно. Такой покой наполнѣтъ съ дремотой продолжался около 2 часовъ. Постъ того кролика пришелъ въ себя.

Температура его до перонина 38,7° С.
Черезъ 3 часа постъ 38,1° С.



Фиг. 15 (уменьш. на 1/2 натур.).

1) крив. норм. дыхания, 2) крив. дмх. черезъ 5 м. постъ перонина. В тоже чер. 15 м. 4) тоже чер. 20 м. 5) чер. 1 ч. 6) чер. 2 ч. 7) чер. 3 ч. 8) чер. 4 ч. 9) чер. 6 часовъ.

О П Ы Т Ъ XXXVII.

Два кролика. — Объемъ дозы по 0,008 на кило.

Вѣсъ контрольнаго 2130,0
" опитнаго 1750,0 } оба взрослые.

Кривая не приложена.

Час. мин.	Объемъ выдыхаем. воздуха въ 1/2 куб. с.	Число дыханий въ 1.	Емкость одного выдоха въ сс.	Общая замѣтка.
Среднее норм. дыханій.....	608	68	9	Спокойный.
Постъ перонина черезъ.....	1 — 960	—	—	Повышеніе рефлекторной возбудимости на малѣйшіе раздраженія.
— 2 — 530	—	—	—	
— 3 — 510	—	—	—	
— 5 — 620	—	66	9	
— 8 — 530	—	—	—	
— 10 — 590	—	—	—	
— 12 — 620	—	—	—	
— 15 — 600	—	68	8,8	
— 20 — 520	—	—	—	
— 25 — 580	—	—	—	
— 30 — 570	—	72	8,0	
— 40 — 530	—	—	—	
— 50 — 530	—	—	—	
— 1 — 300	—	54	9,3	
— 15 — 510	—	—	—	
— 30 — 470	—	—	—	
— 45 — 440	—	—	—	
— 2 — 480	—	50	9,6	
— 30 — 480	—	—	—	
— 3 — 480	—	44	10,9	
— 80 — 520	—	—	—	
— 4 — 380	—	50	11,6	
— 30 — 560	—	—	—	
— 5 — 590	—	48	12,3	

Температура до опыта..... 38,8°
черезъ 4 ч. постъ перонина. 35,3°

Эта доза сначала (около 1/2 ч.) дѣйствуетъ возбуждающе на частоту дыхания, но объемъ дыхания не увеличивается, т. е. каждое дыханіе немного тогда падаетъ; кривая показываетъ въ этомъ періодѣ не большую сбивчивость въ ритмѣ.—Къ концу перваго часа началось некоторое замедленіе дыхания и уменьшеніе минутнаго объема воздуха, но не на столько, какъ въ малыхъ дозахъ.—Скорость дыхания упала немного (меньше чѣмъ на 1/2); на столько же увеличился объемъ каждого выдоха. Ритмъ дыхания къ концу опять съ перерывами въ правильности.

Контрольный кроликъ въ теченіе перваго часа очень возбужденъ; пугливъ бѣгаетъ, сажется, уши все время торчатъ; рефлексъ рѣзко повышенъ. Во второмъ часу дѣйствія успокоился и сталъ дремать поминуту пугливо открывающъ глаза. Въ теченіе третьяго часа уже лежалъ (не на боку) и спалъ около 10 мин.; положенный на бокъ—быстро повернулся.—Къ концу 4-го часа оправился.—Температура его до перонина 39,1°, постъ—38,1° С.

О П Ы Т Ъ XXXVIII.

Два кролика. — Доза обоньм по 0,012 на кило.

Весь контрольного 1280,0 — молодой.
 „ опытного 1760,0 — взрослый.

Кривая не приложена.

Час. мин.	Объем выдыхаем. воздуха в 1' в об. с.	Число выдыханий в 1'.	Емкость одного выдох. в об. с.	Общи замечания.
Среднее норм. дыхания	— — 650	64	10	Спокойный.
После перерыва на черств.	— 1 660	—	—	Повышение рефлекторной возбудимости. Зрачки сужены.
— 2 560	—	—	Стал значительно спокойнее, реагирует на раздражения слабее.	
— 3 600	—	—		
— 5 520	58	9		
— 8 560	—	—		
— 10 500	—	—		
— 12 460	—	—		
— 15 500	60	8,3		
— 20 520	—	—		
— 25 540	—	—		
— 30 620	52	10		
— 40 520	—	—		
— 50 380	—	—		
1 — 600	50	12	Успокоился.	
— 15 590	—	—		
— 30 600	—	—		
— 45 560	—	—		
2 — 570	42	13,6		
— 30 620	—	—		
3 — 680	44	15,5		
— 30 650	—	—		
4 — 670	42	16		
— 30 670	—	—		
5 — 690	44	15,7		

Температура до опыта 38,9°
 через 4 часа постъ перон. 34,8°

При этой дозе дыхание не совсем правильно: неравномерность отдельных выдыхательных фаз и сбивчивость ритма. По минутному объему воздуха замечается сначала некоторое падение, а затем в течение двух часов восстановление до нормы и немного выше. Частота дыхания постепенно все время понижается, но не больше чем на 1/2, объем же каждого выдыхания сначала немного уменьшается, а со 2-го часа уже увеличивается — максимум на 50%—60%.

Контрольный кролик постъ предварительного кратковременного возбуждения — успокоился. Через час постъ вырывается оид, уже сонлив и слабее отвечает на раздражения. Через 1 1/2 часа оид уснул на 10 мин., проснувшись все еще по временам закрывает глаза и лежит на животъ; положенный осторожно на бок — возвращается въ прежнее положение. Къ концу 4-го часа совсем оправился. Судорог не было.

Температура его до перонина 39,0°
 через 3 часа постъ 37,4°

О П Ы Т Ъ XXXIX.

Два кролика. — Обоньм доза по 0,015 на кило.

Весь контрольного 1600,0
 „ опытного 1620,0 } оба взрослые.

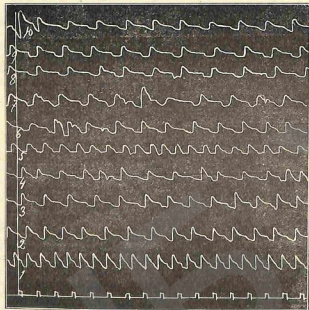
Час. мин.	Объем выдыхаем. воздуха в 1' в об. с.	Число выдыханий в 1'.	Емкость одного выдох. в об. с.	Общи замечания.
Среднее норм. дыхания	— — 792	80	9,9	Никотораг возбужденность въ сферѣ обонятельной чувствительности.
После перерыва на черств.	— 1 560	—	—	
— 2 600	—	—	Успокоился.	
— 3 560	—	—		
— 5 590	54	10,9		
— 8 590	—	—		
— 10 610	—	—		
— 12 540	—	—		
— 15 500	46	10,9		
— 20 440	—	—		
— 25 430	—	—		
— 30 380	50	7,6		
— 40 430	—	—		
— 50 530	—	—		
1 — 560	66	8,5	Дыхание во временно неправльно. Рефлексы оидъ немного понижены. Дыхание нормализовалось по ритму. Возбудимость понижена немного.	
— 15 530	—	—		
— 30 560	—	—		
— 45 540	—	—		
2 — 590	44	12,0		
— 30 470	—	—		
3 — 400	38	10,5		
— 30 520	—	—		
4 — 460	36	11,1		
— 30 420	—	—		
5 — 480	36	13,3		
6 — 500	—	—		
7 — 550	—	—		
8 — 560	42	13,3		

Температура до опыта 39°
 через 6 ч. постъ перон. 36,7°

При этой дозе какъ уже замчено дыхание на 2 и 3 часу дьбитъ немного сбивается въ ритмъ и силъ (фиг. 16). Объемъ выдыхаемого воздуха все время немного понижень (на 1/2); скорость дыхания несте-

ленно падает (съ небольшими колебаниями) в течение 8 часов и минимум на половину против нормы. Глубина дыхания сначала колеблется, а во второй половине действия увеличивается на $\frac{1}{2}$. — Замедление дыхания одинаково как во вдохе так и в выдохе.

Контрольный кролик. Через 5 мин. после введения препарата стали обнаруживать пугливость, беспокойство, незначительные вздрагивания, повышенную возбудимость, рефлексы. Телес. продолжалась около $\frac{1}{2}$ часа. Затем успокоился и стал сонливым, ложился на живот, и но временами внезапно открывает глаза как-бы со страхом; реагирует на шум и раздражения слабо. Сонливость продолжается около 2 часов, но твердого сна не было. Затем постепенно стал оправляться и к концу 4-го часа действия пришел в себя.



Фиг. 16 (уменьш. на $\frac{1}{4}$ натур.).

1) норм. ритм дыхания. 2) криз. д-х. через 5 м. посл. перерыва. 3) тоже чер. 15 м. 4) тоже чер. 30 м. 5) пер. 1 м. 6) пер. 2 ч. 7) пер. 3 ч. 8) пер. 4 ч. 9) пер. 5 ч. 10) пер. 8 ч.

О П Ы Т Ь Х Л.

Два кролика. — Объем дозы по 0,020 на кило.

Весь контрольного 1700,0 — взрослый.
и опытного 1270,0 — молодой.

Час. мин.	Объем выдыхаем. воздуха в 1' в. в. в. с.	Число дыханий в 1'.	Емкость одного выдох. в. в. с.	Общая замечания.
Среднее норм. дыхан.	776	128	6	Кролик нормальный.
Посл. перерыва через:				
— 1	730	—	—	
— 2	610	—	—	
— 3	620	—	—	
— 5	570	96	6	
— 8	520	—	—	
— 10	580	—	—	
— 12	520	—	—	
— 15	550	92	6	
— 20	480	—	—	
— 25	500	—	—	
— 30	480	92	5,2	Рефлексы повышены; при наибольшем раздражении (стук, дуновение) — вздрагивает.
— 40	500	—	—	
— 50	460	—	—	
— 1	480	82	5,8	
— 15	460	—	—	
— 30	400	62	6,5	Слабы судорож. подергивания самостоятельн.
— 45	450	—	—	
— 2	440	54	8	
— 30	430	—	—	
— 3	410	58	7	Стал спокойнее; вздрагивания итд.; рефлекс все еще немного повышен.
— 30	400	—	—	
— 4	440	42	10,5	
— 30	540	—	—	
— 5	550	50	11	
— 6	500	—	—	
— 7	600	—	—	Рефлекс не повышен.
—	580	56	10,4	

Температура до опыта 38,9°

« через 3 часа посл. перер. 37,0°

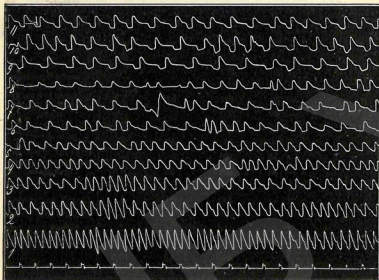
Этот опыт показывает: объем минутного дыхания съ первых же моментов падает (на $\frac{1}{2}$) и в таком виде съ небольшими колебаниями остается все время (8 часов); частота же дыхания постепенно

все понижается (максимум на 60%—70%); объем одного дыхания первые 4 часа колеблется в границах нормы, а во второй половине действия немного увеличивается (на 2/3).— В течение первых 1 1/2 часа—при обидей повышенной возбудимости и падении дыхания по объему воздуха— ритм дыхания правильный; в последующие же 2 1/2 часа как показывается кривая (фиг. 17)—дыхание заметно расстраивается: оно становится неправильным по силе, скорости и ритму. С 5-го часа дыхание опять правильное и наиболее замедлено.

У контрольного кролика при этой дозе реакция, сохраняя общий свой тип, выразилась много слабее, чем у предыдущего контрольного—что, при увеличенной дозе, и прочих, равных условиях,—указывает на индивидуальную меньшую восприимчивость к перонину.

Температура кролика до выписывания . . . 39,1°

Через 3 часа после . . . 37,8°



Фиг. 17 (уменьш. на 1/4 натур.).

1) крив. норм. дыхания, 2) крив. через 5 м. после перонина, 3) чер. 15 м. 4) чер. 30 м.
5) чер. 1 ч. 6) чер. 1 1/2 ч. 7) чер. 2 ч. 8) чер. 3 ч. 9) чер. 4 ч. 10) чер. 5 ч. 11) чер. 6 ч.

О П Ы Т Ь Х Л I.

Два кролика.—Объем дозы по 0,025 на крог.

Весь контрольного 1900,0 — взрослый.

„ опытного 1350,0 — молодой.

Кривая не приложена.

Час. мин.	Объем выдых. воздуха в 1' вь куб. смт.	Число дыханий вь 1'	Емкость одного выдыха вь куб. с.	Общая замечания.
Средняя норма дмх.	572	86	6,7	
После перонина через				
— 1	500	—	—	Общее возбуждение.
— 2	570	—	—	
— 3	520	—	—	
— 5	500	80	6,25	
— 8	530	—	—	
— 10	560	—	—	Общая судорога через 2—3 мн.
— 12	580	—	—	
— 15	540	82	6,6	
— 20	480	—	—	
— 25	320	—	—	
— 30	500	72	6,9	Сразу носой, угнетение возбудимости и понижение рефлексов.
— 40	540	—	—	
— 50	500	—	—	
— 1	440	52	8,5	
— 1 15	490	—	—	
— 1 30	330	24	13,7	Опять по временам легкая подергивания мизинца головы и конечностей.
— 1 45	240	—	—	
— 2	240	24	10	
— 2 30	300	—	—	
— 3	330	24	13,7	
— 3 30	360	—	—	
— 4	380	28	13,6	
— 4 30	360	—	—	
— 5	350	28	12,5	
— 6	380	—	—	
— 7	400	32	12,5	

Температура до опыта 38,7° С.; через 5 час. после перонина 34,7° С. При этой токсической дозе дыхание сначала—в период судорожного состояния почти не изменилось, спустя 1—1 1/2 часа—быстрое падение объема выдыхаемого воздуха (в 2—3 раза) и частоты (в 4 раза) дыхания—при одновременном усилении глубина дыхания (до 2 раз). В таком роде дыхание продолжается все время опыта (около 6 час.).

Контрольный кролик дал реакцию слабее: через 15 м. у него явилось беспокойство и угнетение (на глаза) дыхания; через 30 м. уже сидит неподвижно и слегка весь вздрагивает, рефлексы сильно повышены; через 1 час закрывает по временам глаза, опустит голову спокойно и неподвижно; сонливость с пониженным возбудимости продолжалось около 2 часов, при чем твердого сна не замечалось даже на 10 мн.—На 4-мь часу действия перонина кролик уже начал оправляться и ходить. Во время периода сонливости, застававшийся ходить, передвигается вяло и как-бы с тяжестью (царетическая походка).

Температура его до перонина 38,8°, а через 3 часа 37,9° С.

ОПЫТЪ XLII.

Два кролика; доза обьемъ по 0,030 на кило.

Весь контрольного 1600,0
" опытного 1950,0 } взрослые.

Кривая не приложена.

Час.	Объемъ выдыхаемаго воздуха въ 1' въ в.б. сант.	Число дыханій въ 1'	Емкость одного выдоха въ в.б. с.	Общая замѣтка.
Среднее норм. дмх.	—	1464	224	6,5
Послѣ перерыва черезъ	—	1	1400	—
—	—	2	1140	—
—	—	3	1100	—
—	—	5	1120	204
—	—	8	940	—
—	—	10	1000	—
—	—	12	1120	—
—	—	15	1020	190
—	—	20	900	—
—	—	25	870	—
—	—	30	920	184
—	—	40	900	—
—	—	50	920	—
1	—	880	148	6
1 15	—	980	—	—
1 30	—	1000	—	—
1 45	—	900	—	—
2	—	780	120	6,5
2 30	—	620	—	—
3	—	580	52	11
3 30	—	600	—	—
4	—	640	34	12

Резкая возбудимость рефлексовъ. Все время судороги черезъ каждыя 5—10 мин.
Рефлекторно стали покойнѣе, судороги, рѣдко и вѣзо. Небольшой опистотонусъ.

Этотъ опытъ показывать резко токсическое дѣйствіе на дыханіе, которое въ общемъ повторяетъ циклъ явленій и наименѣй предъидущихъ опытовъ.

Температура до опыта 39,1° С.
" черезъ 4 часа 38,6° С.

Контрольный кроликъ послѣ предварительнаго возбужденія, черезъ 20 м. обнаружилъ единичныя отрывистыя подергиванія мышцъ тѣла и конечностей. Черезъ 40 м. онъ уже лежитъ на животѣ съ вытянутыми ногами и мало реагируетъ на раздраженія. Черезъ 50 м. начались вѣдуть судороги съ сильными опистотонусомъ (до опрокидыванія навачить); мышцы всѣ участвуютъ въ судорогахъ. Приступы этихъ судорогъ стали чаще и сильнѣе. Черезъ 1/4 почти непрерывныя судороги въ боковомъ положеніи и срежеть зубовъ (trismus); усложнился на 5 м., при чемъ дыханіе явно замедлено. Черезъ 1/2 часа судороги уже представляли рядъ постоянныхъ и неиррациональных подергиваній и при этихъ явленіяхъ кроликъ околѣлъ, спустя 1 ч. 40 м. послѣ введенія перонина.

ОПЫТЪ XLIII.

Для провѣрки вліянія перонина на дыханіе въ малѣйшей дозѣ и въ теченіе болѣе продолжит. времени.

Кроликъ вѣсомъ 1250,0 введено 0,0005 на кило.

Кривая не приложена.

Час. мин.	Объемъ выдыхаемаго воздуха въ 1' въ в.б. сант.	Число дыханій въ 1'	Емкость одного выдоха въ в.б. с.	Общая замѣтка.
Среднее норм. дмх.	—	554	52	10,7
Послѣ перерыва черезъ	—	1	340	—
—	—	2	360	—
—	—	3	360	—
—	—	5	330	82
—	—	8	340	—
—	—	10	380	—
—	—	12	500	—
—	—	15	520	50
—	—	20	300	—
—	—	25	510	—
—	—	30	340	54
—	—	40	520	—
—	—	50	520	—
1	—	330	32	10,2
—	—	15	320	—
—	—	30	380	—
—	—	45	340	—
2	—	330	50	10,6
—	—	30	340	—
3	—	550	48	11,4
—	—	30	540	—
4	—	500	52	10,8
—	—	30	320	—
5	—	330	—	—
—	—	30	300	—
6	—	330	50	10,6

Температура до опыта 39,0° С.
" черезъ 3 часа послѣ перонина 37,8° С.
И такъ доза въ 1/2 мгт. на кило не оказываетъ никакого вліянія на дыханіе кролика. Даже періодическiе учащенія не замѣчаются на кривой.

ОПЫТЪ XLIV.

Такъ какъ въ послѣднемъ контрольномъ опытѣ (XLI) доза въ 30 мгт. на кило оказалась для кролика смертельной, то съ цѣлью болѣе точнаго опредѣленія границъ летальной дозы перонина, мы выдѣли два кролика, вѣсомъ въ 1800 гр. и 1280 гр. и ввѣрили обомъ вѣсколко больше количество перонина, именно по 0,032 на кило.

Первый кроликъ вѣсколко минутъ спустя—возбужденъ и шугливъ; черезъ 1/4 часа уже притихъ и сонливъ; черезъ 1/2 часа сонливъ

силы, положенный на бок не мѣняетъ положенія, черезъ 40 м. незначительная подергиванія мышцъ шеи и головы и затѣмъ везикулярный опистотонусъ, къ которому спустя 5 м. присоединились общія клоническія судороги; судороги постепенно усиливаясь стали къ концу непрерывными, причѣмъ кролика бросало во всѣхъ направленіяхъ. Спустя 1 ч. 25 м. послѣ введенія средства наступила смерть, при явленіяхъ столбняка.

Второй кроликъ: черезъ 10 м. притихъ и успокоился, черезъ 20 м. начались первая клоническія судороги, которая исчезла на 5 м., при чемъ кроликъ сталъ безпокойно двигаться; черезъ 30 мин. (отъ начала) лежать съ вытянутыми конечностями и засыпаетъ. Черезъ 35 мин. опять судороги особенно тяжелой и шеи (раскрываетъ ротъ, скрежетъ зубами, подергиванія ушей); спустя еще 5 м. судороги все чаще и сильнее, наконецъ стали непрерывны; черезъ 1 часъ послѣ выписыванія кроликъ окочнѣлъ. Передъ смертью два раза сильнѣе опистотонусъ и расширеніе зрачковъ.

Такимъ образомъ доза въ 30—32 mgr. на kilo можетъ быть принята за летальную для каждого кролика.

Выводъ.

Соединяя въ одно всѣ результаты описанныхъ опытовъ мы находимъ слѣдующее:

Перонинъ въ минимальныхъ дозахъ $\frac{1}{2}$ —1 mgr. на kilo почти совсѣмъ не дѣйствуетъ на кроликовъ ни въ общемъ смыслѣ, ни въ частности на дыханіе; послѣднее незначительно лишь мѣняется по колебаніямъ въ ритмѣ дыханія (оп. XXXIII и XLIII) оставаясь ненарушеннымъ въ количественномъ отношеніи. Дѣятельная (на дыханіе) доза для перонина начинается съ 2 mgr на kilo. Дѣйствіе его на дыхательную сферу въ дозахъ такъ слава терапевтическихъ (до 15 mgr.) сохраняетъ свой общій характеръ, который можетъ быть определенъ такъ: дыханіе очень слабо и постепенно замедляется въ теченіе большихъ промежутковъ времени (6—8 часовъ), достигая наибольшаго эффекта къ концу дѣйствія (противоположность героину), но не болѣе чѣмъ вдвое противъ нормы. Объемъ отдѣльныхъ дыханій въ началѣ (въ періодѣ общаго возбужденія) или остается нормальнымъ или немного понижается (поверхность дыханія), со второй-же половины дѣйствія или къ концу его объемъ этотъ увеличивается, но не болѣе чѣмъ на 20%/о—50%/о. Соответственно этимъ величинамъ страдаетъ и газовая вентиляция легкихъ: сначала минутный объемъ воздуха колеблется съ наклономъ уменьшаться, а затѣмъ (во второй половинѣ)

остается все время въ такомъ нѣсколько уменьшенномъ количествѣ (на $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{8}$). Замедляется обѣ фазы какъ выдыхательная, такъ и выдыхательная. Возстановленіе дыханія начинается очень поздно.

Величина дозы (2—15 mgr. на kilo) мало вліяетъ на количественную разницу описанныхъ измѣненій дыханія (Ср. оп. XXXIV, XXXVIII, XXXIX), только лишь моментъ наибольшаго замедленія дыханія—при высшихъ дозахъ наступаетъ позже и само дѣйствіе длится дольше.

Что касается токсическихъ дозъ перонина, то при нихъ (15—30 mgr.) повмненная общая возбудимость, противо-дѣйствующая повидному угнетающей силѣ на дыханіе,—длится нѣсколько болѣе продолжительное время (1 $\frac{1}{2}$ —2 ч.),—что отражается на маломъ замедленіи и поверхности дыханія въ начальномъ періодѣ; но зато послѣ этого частота дыханія и легочная вентиляция вдругъ падаетъ (въ 2—3 раза), не мѣняясь до конца и въ этой стадіи уже наблюдаются явленія начинающагося расстройтва дыхательнаго центра въ видѣ неправильности дыханія по ритму, силѣ и характеру отдѣльныхъ фаз.—Цифровые доводы опытовъ, собранные въ прилагаемой таблицѣ (№ II) поясняютъ эти факты.

На общ. с состояніе перонинъ дѣйствуетъ не постоянно и неравномерно—независимо отъ величины (вѣсъ и возрастъ) кроликовъ.

Рефлекторная возбудимость въ общемъ сначала повышается, продолжается отъ $\frac{1}{2}$ до 1 $\frac{1}{2}$ часа (по дозѣ). Послѣ этого наступаетъ небольшая сонливость въ связи съ возстановленіемъ или кратковременнымъ пониженіемъ рефлексовъ. Малая доза (до 4 mgr.) въ этомъ направленіи не дѣйствуютъ. Спокойнаго правильнаго сна перонинъ не даетъ даже на короткое время, если же и получается нѣчто подобное, то только въ дозахъ ядовитыхъ, при которыхъ такой сонъ прерывается судорожными явленіями.

Летальная доза для кролика 30—32 mgr. на kilo. Смерть наступаетъ черезъ 1—1 $\frac{1}{2}$ часа при явленіяхъ общихъ клоническихъ судорогъ. Отношеніе наименьшей дѣйствующей дозы къ токсической какъ 1:7, а къ летальной какъ 1:15.

Что касается температуры, то о ней мы можемъ говорить лишь какъ о попутномъ наблюденіи, но не строго определенномъ. По видимому она понижается и при перонинѣ: отъ малыхъ количествъ—на 0,3—0,4° С, отъ среднихъ и большихъ—на 0,6—1,2° С.

Таблица II.
П е р о н и н ь.

№ опыта.	Возраст на начало опыта.	Возраст на конец опыта.	Пер. 13 м.					Пер. 15 м.					Пер. 5 м. north north north	Возраст на начало опыта.	Возраст на конец опыта.	Среднее число плодков на 1 кв. дм.	Число плодков на 1 кв. дм.		
			Пер. 1 м.	Пер. 1 1/4 м.	Пер. 1 1/2 м.	Пер. 2 м.	Пер. 3 м.	Пер. 4 м.	Пер. 5 м.	Пер. 6 м.	Пер. 8 м.								
XXXIII 1	48	54	54	52	48	—	52	—	54	52	—	—	—	—	—	—	Число плодков на 1 кв. дм.	52,3	0%
XXXIV 2	9,5	8	7,6	9,6	8,6	—	9,2	—	9,6	8,7	—	—	—	—	—	—	Число плодков на 1 кв. дм.	8,8	19%
XXXV 4	98	60	50	50	50	—	44	—	52	62	—	—	—	—	—	—	Число плодков на 1 кв. дм.	52,6	20%
XXXVI 6	5,4	7,8	8	8	8,4	—	8,8	—	8,6	7,1	—	—	—	—	—	—	Число плодков на 1 кв. дм.	8,1	33%
XXXVII 8	124	88	84	80	84	—	82	—	76	80	—	—	—	—	—	—	Число плодков на 1 кв. дм.	82,0	8%
	9,9	6,4	6,8	5,7	6,1	—	5,7	—	7,6	7,7	—	—	—	—	—	—	Число плодков на 1 кв. дм.	6,6	
	72	60	48	40	—	36	—	—	36	36	82	—	38	—	—	—	Число плодков на 1 кв. дм.	41,1	
	7,8	7,7	8,3	9	—	8,6	—	—	11,4	9	9,4	—	8,4	—	—	—	Число плодков на 1 кв. дм.	9,1	
	68	66	68	72	—	54	—	—	50	44	50	48	—	—	—	—	Число плодков на 1 кв. дм.	56,5	
	9	9	8,8	8	—	9,3	—	—	9,6	10,9	11,6	12,3	—	—	—	—	Число плодков на 1 кв. дм.	10,0	

XXXVIII 12	64	58	60	52	—	50	—	—	42	44	42	44	—	—	—	—	Число плодков на 1 кв. дм.	49,0	4%
	10	9	8,3	10	—	12	—	—	13,6	15,5	16	15,7	—	—	—	—	Число плодков на 1 кв. дм.	12,5	
XXXIX 15	80	54	46	50	—	66	—	—	44	38	36	36	—	42	—	—	Число плодков на 1 кв. дм.	46,2	39%
	9,9	10,9	10,9	7,6	—	8,5	—	—	12	10,5	11,1	13,3	—	13,5	—	—	Число плодков на 1 кв. дм.	10,7	
XL 20	128	96	92	92	—	82	—	—	62	54	58	42	50	—	56	—	Число плодков на 1 кв. дм.	69,8	34%
	6	6	6	5,2	—	5,8	—	—	6,5	8	7	10,5	11	—	10,4	—	Число плодков на 1 кв. дм.	7,3	
XLI 25	86	80	82	72	—	52	—	—	24	24	25	25	25	—	32	—	Число плодков на 1 кв. дм.	46,0	19%
	6,7	6,25	6,6	6,9	—	8,5	—	—	13,7	10	13,7	13,6	12,5	—	12,5	—	Число плодков на 1 кв. дм.	10,2	
XLII 30	224	204	190	184	—	148	—	—	120	52	54	—	—	—	—	—	Число плодков на 1 кв. дм.	166,0	32%
	6,5	5,5	5,4	5	—	6	—	—	6,5	11	12	—	—	—	—	—	Число плодков на 1 кв. дм.	7,3	
XLIII 1/2	52	52	50	54	—	52	—	—	50	48	52	—	50	—	—	—	Число плодков на 1 кв. дм.	51,1	4%
	10,7	10,2	10,4	10	—	10,2	—	—	10,9	11,4	10,8	—	10,6	—	—	—	Число плодков на 1 кв. дм.	10,5	

Вліяніє перонина на рефлекторную возбуди- мость дихательнаго центра.

О П Ы Т Ъ XLV.

Кроликъ вѣсомъ 1780,0—взрослый.

Раздраженіе центр. конца лѣв. laryng. sup.

Кривая не приложена.

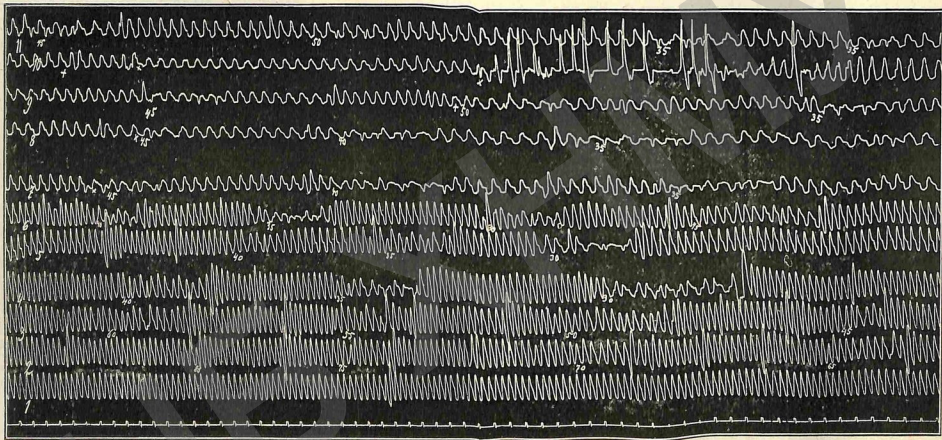
Час. мин.	Расстояние катушек Индукт. аппарата въ см.	Результаты.	Замѣчанія.	
Норма	— —	800—650	не отвѣчаетъ.	Кроликъ нервный.
—	—	600	очень слабый эффектъ.	
—	—	550—500	явные задержки въ выдохахъ, но безъ остановокъ дыханія.	
Послѣ перон. 0.008 на языкъ черезъ 1/2	—	550—500	явныя задержки, даже лучше чѣмъ нормально.	Рефлексы повышены.
1 —	—	550 —	нѣтъ остановки дыханія.	
—	—	600—650	тоже есть эффектъ задержекъ.	
2 —	—	650 —	слабо, но есть задержки.	
—	—	600—550	тоже, но яснѣе.	
—	—	500 —	наклонность къ остановкѣ.	
3 —	—	650—600	нѣтъ эффекта.	
—	—	550—500	равносилно нормѣ.	

Этотъ опытъ показываетъ, что возбуди-
мость центра не понижена,
а даже въ первые два часа—соотвѣственно периоду повышения общей
рефлекторной возбуди-
мости при геронинѣ—дыхательный (кашлевой)
центръ становится чувствительнѣе.

О П Ы Т Ъ XLVI.

Кроликъ вѣсомъ 1700,0—взрослый.

даже небольшія повышенія, судя по степени эффектовъ въ сравненіи съ
нормой, напр. черезъ 1 ч. и 2 ч. послѣ введенія препарата (на кривой
7) и 9) лин.).



Фиг. 18 (уменьш. въ 2 раза).

- 1) Крив. дыханія постѣ перерѣзки обонхъ п.п. lagung. sup. 2) 3) 4) крив. дѣх. при раздраженіи одного до перонна. 5) крив. дѣх. съ раздраж. нерва чер. 15 м. постѣ инъекціи перонна.
 6) тоже чер. 30 м. 7) тоже чер. 1 часъ. 8) чер. 1½ часа, 9) и 10) чер. 2 часа 11) чер. 3 часа.

**Вліяніє перонина на рефлекторную возбуди-
мость дыхательнаго центра.**



низведені перонина.

О П Ы Т Ъ XLVI.

Кроликъ вѣсомъ 1700,0 — взрослый.

Перерѣзаны оба *lagung. sup.*

Раздраженіе центр. конца дѣв.

Час. мин.	Расстояние катушекъ в. мж.	Результаты.	Замѣчанія.		
Норма	800—650	безъ малѣйш. успѣха.			
	600—400	почти тоже безъ эффекта.			
	350—300	болѣе явная замедленія и задержки дѣв. выдохъ.			
Послѣ перон. 0,008 на катодъ черезъ	15	400	не отвѣчаетъ.	рефлексы	
	—	350	слабѣе, чѣмъ нормально.		
	—	300	есть задержки.		
	—	30	400		почти нѣтъ.
	—	350—300	явная задержки выдохъ.		
	—	450	ничего не даетъ.	повышены.	
	1	450	нѣтъ.		
	—	400	небольшія задержки выдохъ.		
	—	350	тоже, но яснѣе.		
	1 30	400—350	дають нормальный эффектъ.		
	2	450—500	слабыя задержки выдохъ.		
	—	350	эффектъ сильнѣе нормы.		
	3	450—500	есть успѣхъ, небольшой.		
	—	350	явная задержки въ выдохъ.		

Приложенная кривая (фиг. 17) иллюстрируетъ полученные результаты раздраженія п. *lagung. sup.* при этой средней дозѣ перонина. Здѣсь опять мы не видимъ пониженія возбудимости дыхат. центра, а скорѣе даже небольшія повышенія, судя по степени эффектовъ въ сравненіи съ нормой, напр. черезъ 1 ч. и 2 ч. послѣ введенія пренората (на кривой 7) и 9) лин.).

ОПЫТЪ XLVII.

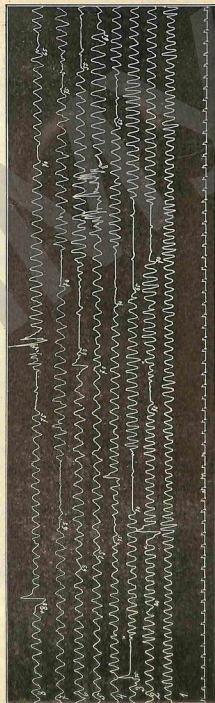
Раздраженіе центр. конца прав. latung. super.

Кроликъ вѣсомъ 1910,0—взрослый.

Кривая не приложена.

Час, мин.	Расстояние катушекъ въ мм.	Результаты.	Замѣчанія.
Норма	800—650	дастъ короткія задержки на одномъ выдохѣ.	
— —	600—500	такія-же задержки на 3—4 выдохахъ.	
Послѣ перер. 0,010 на вѣду черезъ	800	никакого измѣненія.	
— —	750—650	единичныя задержки на выдохѣ.	} Рефлект. обшая возбудимость повышена.
— —	600—550	задержки на 2—3 выдохахъ.	
1 —	800—700	задержки такія же какъ въ нормѣ, но незначит. слабѣе.	} Кроликъ успокоился, какъ-бы вѣлъ.
1½ —	800—700	эффектъ равносилъ нормальному.	
2 —	800—750	задержки сильнѣе.	
— —	700	наклонность къ остановкѣ дыханія.	
3 —	850	ничего.	
— —	800—750	задержки болѣе сильныя чѣмъ въ нормѣ, сост.	
— —	700—650	остановка дыханія.	
4 —	850	намекъ на реакцію.	
— —	800—700	рѣзкія задержки выдохомъ.	

Этотъ опытъ аналогично съ прежними показываетъ, что въ первые два часа возбудимость центра не повышается, но и не понижается: въ послѣдующіе же часы она немного даже повышается, если судить по степени реакціи сравнительно съ нормой.



Фиг. 19 (узеньшія вѣт. 2 раза).

1) опытъ, послѣ перерыва 0,010 на вѣду; 2) опытъ, послѣ раздраженія центра—по порядку; 3) кривая такъ же, какъ и кривая 1, но послѣ перерыва; 4) опытъ чер. 20 м. 3) и 0) опытъ чер. 1 часъ; 5) чер. 2 часъ; 6) чер. 3 часъ; 7) чер. 4 часъ; 8) чер. 5 часъ; 9) чер. 6 часъ; 10) чер. 7 часъ.

О П Ы Т Ъ XLVIII.

Раздражение центр. конца n. vagus sin.

Кролик вѣсомъ 1250,0—молодой.

Час. мин.	Разстояние катушекъ въ мм.	Результаты.	Замѣчания.
Норма	800	никакого эффекта.	Кроликъ очень смирный.
— —	750—700	явные задержки на выдохахъ.	
Послѣ перер. 0,006 на кило черезъ	15	750—700	} эффектъ равенъ нормальному или, пожалуй, сильнѣе.
— —	650	— —	
— 30	750	реакція слабѣе, чѣмъ въ нормѣ.	} Рефлексы новышевскыя.
— —	700—650	эффектъ ясный.	
1 —	750—700	нѣтъ реакціи.	
— —	650	неловкость къ остановкѣ дыханія.	
— —	600	остановка дыханія.	
— —	550	тоже.	
— —	650—750	тоже.	
3 —	800	ничего.	
— —	750—650	явныя остановки дыханія.	

Разсматривая кривую (фиг. 19) и цифровыя данныя этого опыта мы убѣждаемся, что перерывъ почти не влечетъ на дыхательный центръ въ смыслѣ его угнетенія; небольшое кратковременное повышение возбудимости центра (чер. 1 ч.) быстро сдвигается—даже нѣкоторымъ повышеніемъ ея (чер. 2—3 часа).

О П Ы Т Ъ XLIX.

Раздражение центр. конца vagus, dextr.

Кроликъ вѣсомъ 1470,0—на видѣ взрослый.

Кривая не приложена.

Час. мин.	Разстояние катушекъ въ мм.	Результаты.	Замѣчания.
Норма	800	реакціи нѣтъ.	Кроликъ спокойный.
— —	750—700	наклонность къ остановкамъ дыханія на вдохъ.	
Послѣ перер. 0,008 на кило черезъ	15	800	} ничего,
— —	750—700	эффектъ слабѣе, чѣмъ въ нормѣ.	
— 30	800	нѣтъ ничего.	} Незначит.
— —	750—700	реакція равносильна нормальной.	
1 —	800	не отъвѣчаетъ.	} общее безпокойство.
1 —	750—700	остановка дыханія яслѣе, чѣмъ въ нормальномъ состояніи.	
2 —	800	нѣтъ реакціи.	
2 —	750—700	остановки дых. реакціи.	
3 —	800	есть слабая наклонность къ остановкѣ.	
3 —	750—700	длительныя и самыя сильныя остановки на вдохъ.	

Настоящій опытъ показываетъ, что на сколько возбудимость дыхательнаго центра въ началѣ (1-я часть) незначительно ослаббеваетъ, на столько же къ концу она повышается.—Разница улавливается въ силѣ эффектовъ на одинъ и тѣ-же раздраженія.

О П Ы Т Ъ I.

Раздражение центр. конца п. *vagus. dexter.*

Кролик весомъ 1980,0—взрослый.

Кривая не приложена.

Час. мин.	Расстояние катушекъ въ мм.	Результаты.	Замѣчания.
Норма	— —	800	нѣтъ эффекта.
— —	— —	750	значит. пониженіе дыханія (поверхность).
— —	— —	700	остановка дыханія на вдохѣ.
Послѣ перерыва 0,010 на языкъ черезъ	— 15	800	не отвѣчаетъ.
— —	— —	750—700	эффектъ равенъ нормальному.
— 30	— —	800	ничего.
— —	— —	750—700	наклонность къ остановкѣ, но слабѣе, чѣмъ въ нормѣ.
1 —	— —	800	нѣтъ реакціи.
— —	— —	750	почти нѣтъ.
— —	— —	700	наклонность къ остановкѣ.
1½ —	— —	800	} то-же.
— —	— —	750—700	
2 —	— —	800	нѣтъ эффекта.
— —	— —	750	} равносильно нормальному.
— —	— —	700	
3 —	— —	800	еще замѣтн. замедленіе.
— —	— —	750	остановка дыханія.
— —	— —	700	очень рѣзк. остановка.

Повыженіе возбудимости дыхательнаго центра при этой дозѣ, если и есть, въ теченіе первыхъ 2 часовъ, то настолько незначительно, что сказать возмозительно трудно, наоборотъ къ концу изслѣдованія наблюдается опять маленькое пониженіе чувствительности центра.

О П Ы Т Ъ II.

Кроликъ весомъ 1870,0—взрослый.

Перерѣзаны оба блуждающіе нерва.

Раздраженіе центр. конца лѣваго.

Кривая не приложена.

Час. мин.	Расстояние катушекъ въ мм.	Результаты.	Замѣчания.
Норма	— —	800	не отвѣчаетъ.
— —	— —	750	очень слабый эффектъ въ видѣ замедленія и поверхности дыханія.
— —	— —	700	остановка дыханія.
Послѣ перерыва 0,008 на языкъ черезъ	— 15	800	безъ успѣха.
— —	— —	750	есть слабая реакція.
— —	— —	700	не рѣзкаго остановка дыханія.
— 30	— —	800	ничего.
— —	— —	750	почти ничего нѣтъ.
— —	— —	700	остановка есть.
1½ —	— —	800	нѣтъ реакціи.
— —	— —	750	тоже нѣтъ.
— —	— —	700	остановка дыханія.
2½ —	— —	800	есть слабый эффектъ.
— —	— —	750	} остановка дыханія.
— —	— —	700	

При перерѣзкѣ обоихъ блуждающихъ нервовъ раздраженіе одного изъ нихъ даетъ тѣ-же результаты со стороны дыхательнаго центра, какъ и въ предыдущихъ опытахъ.

О П Ы Т Ь LIII.

Кролик № II.—Доза 0,008 на кило.

Два 12 часовых периода: нормальный и пероцинный.

ЧТО ИЗМЕРЯЛОСЬ.	Нормальный период.	Период съ пероцином.
Взвѣс кролика передъ посадкой въ аппаратъ...	2347,5 гр.	2259,5 гр.
„ „ по вынутн изъ него.....	2321 „	2237 „
Потера въ взвѣс за время опыта.....	26,5 „	22,5 „
Собрано за 12 часовъ:		
углекислоты.....	29 „	22 „
водяныхъ паровъ.....	23,5 „	17 „
мочи.....	—	—
кала.....	—	4,2 „
Всего.....	52,5 гр.	43,2 гр.
Предполагаемое количество поглощенного кислорода—по разности между суммой выделенныхъ веществъ и потерей въ взвѣс.....	26 „	21,7 „
Отношенiе кислорода, выделеннаго въ формѣ CO^2 къ поглощенному.....	1,1,2	1,1,36
Температура кролика передъ опытомъ.....	39,1° C.	38,8° C.
„ „ тотчасъ послѣ опыта.....	38,6° C.	38,1° C.
Средняя тяга воздуха, проходящаго черезъ камеру (въ 1 м.).....	3,4 литр.	3,5 литр.
Разрѣженiе воздуха въ камерѣ.....	— 12 м.м.	— 12 м.м.
Температура окружающаго воздуха.....	14° R	14° R

О П Ы Т Ь LIV.

Желая узнать какъ измѣнится газообмѣнъ подъ влиянiемъ двукратнаго введенiя препарата въ теченiе 12 часового периода мы поступили такъ, какъ это уже было сказано при героннѣ (оп. XXXI).

Кролик № IV.—Доза пероцина 2 раза по 0,002 на кило.

ЧТО ИЗМЕРЯЛОСЬ.	Нормальный периодъ 12 ч. съ перерывомъ на 5 м.	Периодъ съ пероциномъ 12 час. съ перерывомъ на 5 мин.
Взвѣс кролика передъ посадкой въ аппаратъ...	1434 гр.	1390 гр.
„ „ по вынутн изъ него.....	1420 „	1309 „
Потера въ взвѣс за время опыта.....	14 „	11 „
Собрано за 12 часовъ:		
углекислоты.....	16,5 „	13,5 „
водяныхъ паровъ.....	12 „	10,0 „
мочи.....	—	—
кала.....	0,3 „	—
Всего.....	28,8 гр.	23,5 гр.
Предполагаемое количество поглощеннаго кислорода—по разности между суммой выделенныхъ веществъ и потерей въ взвѣс.....	14,8 „	12,5 „
Отношенiе кислорода, выделеннаго въ формѣ CO^2 къ поглощенному.....	1,1,2	1,1,3
Температура кролика передъ опытомъ.....	38,4° c.	38,6° c.
„ „ тотчасъ послѣ опыта.....	38,0° c.	38,1° c.
Средняя тяга воздуха, проходящаго черезъ камеру (въ 1 м.).....	3,6 литр.	3,6 литр.
Разрѣженiе воздуха въ камерѣ.....	— 12 м.м.	— 12 м.м.
Температура окружающаго воздуха.....	14,5° R	14,5° R

В Ы В О Д Ъ.

И такъ при изслѣдованн газообмѣна мы пользовались такими дозами пероцина, которыя даютъ полную и почти равную (какъ это уже говорилось) реакцию на дыханiе.

По полученнымъ даннымъ нельзя сказать, чтобы пероцинъ замѣтно понижалъ или нарушалъ газообмѣнъ, наоборотъ мы видимъ, что количество CO^2 и H^2O какъ абсолютное такъ и относительное (на 1 кило вѣса въ сутки) чрезвычайно мало понижается и совершенно на столько-же, на сколько эти

видичины падають при сравненіи двухъ нормальныхъ двѣнадцати-часовыхъ періодовъ у кролика безъ всякаго препарата, въ чемъ мы воочию убѣдились предѣлавъ аднос такой контрольный опытъ съ газообмѣномъ. Пониженіе это не превышаетъ 15%—18%, какъ для CO_2 такъ и для H^2O . Въ тѣхъ-же совершенно предѣлахъ—понижается и количество поглощеннаго кислорода. Отношенія поглощеннаго кислорода къ выдѣленному въ формѣ CO_2 тоже почти не мѣняются (1:1,2 и 1:1,3).

Такимъ образомъ мы можемъ принять, что газообмѣнъ подъ вліяніемъ перонина не нарушается, а только по цифрамъ весьма незаметно и во всѣхъ направленіяхъ понижается, — что въ такихъ-же предѣлахъ бываетъ и въ нормальныхъ условіяхъ.

Резюме изслѣдованій въ связи съ литературными данными о перонинѣ.

1) Дѣйствіе наступаетъ медленно, достигаетъ наибольшаго развитія постепенно (черезъ 2—4 часа) и длится за 8 часовъ: въ общемъ перонинъ дѣйствуетъ непостоянно какъ по силѣ такъ и по времени.

2) Дыханіе измѣняется, но не рѣзко; наибольшія измѣненія по чистотѣ, которая при терапевтическихъ дозахъ (2—15 mgr.) падаетъ весьма слабо и постепенно (около 5—6 часовъ), уменьшаясь максимумъ въ два раза. Замедляется и вдохъ и выдохъ.

Подобныя же приблизительно данныя относительно частоты приводятъ Imprens и Pierard. Относительно измѣненія фазъ авторы не даютъ указаній.

3) Глубина дыханія въ началѣ (первые 2 часа) остается нормальной или даже нѣсколько уменьшается, а затѣмъ уже постепенно и соответственно замедленію усиливается, но не болѣе, чѣмъ на 20%—50% противъ нормы.

Imprens углубленіе находилъ непостояннымъ.

4) Газовая вентиляція легкихъ (по минутному объему воздуха) нѣсколько уменьшается (на $1/4$ — $1/5$). Въ токсическихъ дозахъ измѣненіе дыханія—въ томъ же направленіи, но нѣсколько сильнѣе.

5) Правильность ритма дыханія при малыхъ дозахъ (1—4 mgr.) нѣсколько нарушается періодическимъ возбу-

жденіемъ и ускореніемъ черезъ каждыя 8—10 дыханій; при большихъ дозахъ это исчезаетъ.

6) Общая рефлекторная возбудимость замѣтно выпадаетъ въ первые $1/2$ — $1 1/2$ часа, а затѣмъ постепенно ослабѣваетъ, доходя до нормы или даже немного понижаясь.

Это наблюденіе подтверждается болѣеизли мѣтв и Imprens'омъ, а также Мауег'омъ.

7) Рефлекторная возбудимость дыхательнаго центра въ общемъ не понижена; незначительная наклонность къ понижению наблюдается непостоянно въ теченіе перваго часа.

Въ спонхъ изслѣдованіяхъ Imprens'омъ также нашелъ, что перонинъ не дѣйствуетъ параллеливающимъ образомъ на автоматическую возбудимость дыхательнаго центра. Наоборотъ, Мауегъ нашелъ рефлекторную возбудимость центра повышенной при увеличеніи общей возбудимости. Къ сожалѣнію изслѣдованія его недостаточно опредѣлены съ методической точки зрѣнія.

8) Газообмѣнъ, повидному, вовсе не измѣняется.

9) Наркотическое дѣйствіе—кратковременно и ничтожно; небольшая сонливость наступаетъ не раньше, какъ черезъ $1 1/2$ —2 часа послѣ предварительнаго возбужденія; при малыхъ количествахъ (до 4 mgr.)—никакаго дѣйствія въ этомъ направленіи.

Въ этомъ совершенно согласуются и экспериментальныя изслѣдованія Мауег'а. Другіе авторы о наркотическомъ дѣйствіи умалчиваютъ.

10) Дозы до 2 mgr. почти вовсе не дѣйствуютъ, незначительно лишь ускоряя дыханіе. Терапевтическая, такъ сказать, доза для кролика опредѣляется съ 2 до 15 mgr. на кило и различныя дозы въ этихъ предѣлахъ дѣйствуютъ почти однообразно на дыханіе. Токсическія дозы—съ 15 до 30 mgr. (рѣзкія клоническія судороги, расстройство дыхательнаго центра). Летальная доза—30—32 mgr. Отношеніе наименьшей дѣйствующей дозы къ токсической, какъ 1:7, а въ летальной, какъ 1:15.

Такіе же предѣлы для дѣйствующей дозы даетъ и Imprens. По Мауегу смертельная доза перонина для кролика=0,025.

11) Температура, повидному понижается: отъ малыхъ количествъ до $0,5^\circ\text{C}$., отъ среднихъ и большихъ до $1,5^\circ\text{C}$.

Діонинъ.

Діонинъ представляет собою солинокислую соль моноэтиларморфина съ одной застѣйкой кристаллизационной воды. Эмпирическая формула его $C_{19}H_{23}NO_5 \cdot HCl + H_2O$ или, если желаемъ указать на синтетическое его строение $C_{17}H_{19}NO_4 \cdot O \cdot C_2H_5 \cdot HCl + H_2O$. При расчетѣ на молекулярный вѣсъ оказывается, что діонинъ содержитъ 0,799 морфиннаго начала.

Діонинъ имѣетъ видъ бѣлаго кристаллическаго порошка, безъ запаха, горькаго вкуса, легко растворяющагося въ водѣ и спиртѣ: въ водѣ при комнатной t° онъ растворяется въ отношеніи 1:7, въ спиртѣ онъ растворяется еще легче; въ эфирѣ и хлороформѣ діонинъ нерастворимъ. Игольчатые кристаллы діонина плавятся при $125^\circ C$.

Діонинъ растворяется въ концентрированной серной кислотѣ съ выдѣленіемъ HCl и даетъ при этомъ прозрачный безцвѣтный растворъ, который послѣ прибавленія капли раствора хлорнаго желѣза окрашивается при подогрѣваніи въ фиолетовый до темно-синяго цвѣта. Растворъ небольшого количества желѣзо-синеродистаго калия въ 10 куб. сант. воды, къ которому прибавлена одна капля хлорнаго желѣза, отъ прибавленія 1 куб. сант. 1% раствора діонина окрашивается постепенно въ синевато-зеленый цвѣтъ; этой реакціей онъ отличается отъ морфинъ, который въ этихъ условіяхъ даетъ мгновенно сильное окрашиваніе.

Вотъ въ общихъ чертахъ химическая характеристика діонина. Въ описаніи его мы руководствовались, главнымъ образомъ, работами Мерска, Meringa и др.

Mering (46) одинъ изъ первыхъ изслѣдовалъ физиологическое и терапевтическое дѣйствіе діонина, причемъ онъ говоритъ, что діонинъ дѣйствуетъ сильнѣе и долѣе своего низшаго гомолога — кодеина и высшихъ гомологовъ: бутилморфина, амилморфина и др.

Winternitz (4) изслѣдовалъ вліяніе діонина на дыханіе. Опыты свои онъ производилъ на людяхъ съ помощью Zuntz-Gerret'овскаго аппарата; діонинъ примѣнялся подкожно. Для опредѣленія степени возбудимости дыхательнаго центра имъ примѣнялось раздраженіе углекислотой, которая примѣнялась въ вдыхаемому воздуху и по количеству ея, необходимому для опредѣленнаго углубленія дыханія, авторъ судилъ о степени возбудимости дыханія до и послѣ примѣ-

ненія діонина. Изъ изслѣдованій автора въ этомъ направленіи оказалось, что для увеличенія минутнаго объема дыханія съ 5371,0 до 8335,0 безъ примѣненія діонина потребовалось увеличеніе % содержания углекислоты въ выдыхаемомъ воздухѣ съ 2,97% до 4,80%; черезъ часъ послѣ инъекціи 0,06 діонина минутный объемъ дыханія оказался равнымъ 5388,0 при содержаніи углекислоты въ выдыхаемомъ воздухѣ = 2,97%, т. е. исходная величина оказалась почти тѣ же, что и въ предыдущемъ случаѣ; чтобы теперь вызвать повышеніе минутнаго объема дыханія до 8419,0, потребовалось содержаніе углекислоты въ выдыхаемомъ воздухѣ въ количествѣ 4,86%, т. е. опять мы имѣемъ тѣ же величины, что и безъ діонина. Изъ этого авторъ заключаетъ, что діонинъ не понижаетъ возбудимости дыхательнаго центра. Частота дыханія до инъекціи діонина равнялась 14, послѣ же инъекціи — 14—15. Минутный объемъ дыханія при діонинѣ съ 5351 увеличился до 5388 куб. сант. въ минуту. Потребленіе кислорода до діонина равнялось 197,4 въ минуту, а продукція углекислоты 157,8; послѣ примѣненія діонина потребленіе кислорода выразилось цифрой 192,8, а продукція же углекислоты — 160,0 въ минуту. Въ общемъ, по заключенію Winternitza діонинъ не нарушаетъ дыхательной функціи.

Ganisch (5), повторно наблюдая, что при морфинѣ отхаркиваніе мокроты затруднено, при діонинѣ же оно значительно облегчается, предположилъ а priori, что дѣйствіе обоихъ этихъ средствъ на дыхательную дѣятельность должно быть различно. Съ цѣлью экспериментальной проверки своего предположенія авторъ при содѣйствіи Winternitza произвелъ нѣсколько изслѣдованій на самомъ себѣ. Объемъ минутнаго дыханія авторъ измѣрялъ при помощи Zuntz-Gerret'овскаго аппарата. Діонинъ принимался имъ per os въ количествѣ 0,04 въ первомъ опытѣ и 0,06 во второмъ. Въ первомъ опытѣ объемъ дыханія до приема діонина былъ равенъ 5219,0 — 5272,0, черезъ часъ послѣ приема діонина онъ уже оказался равнымъ 5694,0, а черезъ часъ и три четверти послѣ приема онъ дошелъ до 6716,0. Во второмъ опытѣ минутный объемъ дыханія нормально оказался равнымъ 5056,0 — 5273,0, черезъ часъ послѣ приема діонина онъ поднялся до 5827,0, черезъ часъ 20 мин. — до 6159,0, а черезъ 2 часа 26 м. — до 6414. Частоты дыханія ни въ томъ, ни въ другомъ опытѣ съ діониномъ авторъ не приводитъ. Такимъ образомъ оказалось, что минутный объемъ дыханія, или, какъ его нази-

вает автор, „величина дыхания“ (Athemgrösse), под влиянием донина увеличилась на 1½ литра в первом опыте и на один литр слишком во втором.

Из этого, — говорит автор, — косвенно следует, что под влиянием донина не имело места уменьшение возбудимости дыхательного центра. Кроме того, по словам автора, увеличилась потребность кислорода и производство углекислоты.

В 1900 году появилась работа Imprens'a⁴⁴⁾, о которой мы уже говорили раньше, и в которой автор подвергает сравнительной оценке фармакодинамические свойства морфия и его дериватов. Imprens, как нам известно, экспериментировал на кроликах. Принимая за единицу первую действующую дозу героина, равную 0,0005 про kilo, автор нашел, что соответственная доза для донина в 12 раз больше, т. е. 0,006 на kilo. Отношение достаточной дозы донина к его летальной дозе автор нашел равным 1:16,6. Минутный объем дыхания падает при всех производных морфия, между прочим и при донине. Частота дыхания при донине уменьшается незначительно, приблизительно на 11%. Если к выдыхаемому животным воздуху принимать определенное количество углекислоты, то, как известно, дыхание учащается и объем каждого дыхания углубляется. Донинг не понижает этого углубления единичных дыханий, хотя несколько уменьшает их частоту.

На основании того, что углубление единичных вдохов под влиянием раздражающего действия углекислоты не уменьшается от донина, автор заключает, что донинг не производит парализующего эффекта на дыхательный центр. Донинг даже в малых дозах действует возбуждающим образом и увеличивает потребление кислорода. Углубление дыхания при донине наблюдается постоянно, приблизительно в ½ случаев.

В последнее время появилась работа Brindi⁴⁵⁾, который исследовал влияние дериватов морфия на дыхание. Автор пришел к выводу, что малые дозы морфия менее всех его дериватов понижают глубину дыхания и оказывают наибольшее седативное действие; донинг по отношению к другим этим факторам наиболее близок к морфию.

Клинические литературные данные относительно донина не представляют таких противоречий, какие мы видели при обзор литературы героина и перина: здесь почти все авторы довольно согласны между собою.

По наблюдениям Korte⁵⁸⁾, донинг является прекрасным средством в качестве противокашлевого и болеутоляющего; он не только прекращает кашель, но и устраняет приступы удушья, а также облегчает отхаркивание мокроты. В качестве спотворного, он дает хорошей глубокой сон и не вызывает неприятных осложнений. Автор применял его в дозе 0,012—0,015 три раза в день или 0,03 на ночь.

Отсутствие побочных явлений подчеркивается также и Schröder'ом⁵⁹⁾; Heinrich⁶⁰⁾, впрочем, наблюдал иногда после вырванной донина зуд, продолжающийся несколько минут, как это бывает и при морфии. Такой же зуд наблюдался и Frohme⁶¹⁾. Это почти единственное осложнение донинных инъекций.

В литературе особенно подчеркиваются болеутоляющие свойства донина. Bloch⁶²⁾ применял донинг при ischias, при болях, сопутствующих заблываниям женской половой сферы и никогда донинг не обманул его ожиданий: он предсказывает донину в будущем первое место среди анагезических средств. Болеутоляющее свойство донина подчеркивают или отмечают Salzmann⁶³⁾, Heim⁶⁴⁾, Higier⁶⁵⁾, Клименко⁴⁴⁾, Vornikoel⁶⁶⁾ и др. В качестве местного болеутоляющего он вошел также в офтальмологическую практику (Darier⁶⁷⁾, Батазов⁶⁸⁾.

Благотворное влияние донина на одышку также часто отмечается в литературе. Salzmann⁶³⁾ заявляет, что при бронхальной астме, эмфиземе и хронических бронхитах — донинг устраняет одышку скорее и влирише, чем все прочие средства. Хорошее действие донина при одышке было также констатировано Korte⁵⁸⁾, Higier'ом⁶⁵⁾ и др. Спотворное действие донина отмечается Korte, Janisch'ем⁶⁷⁾, Vornikoel'ем⁶⁶⁾. Впрочем, этот последний автор на спотворное действие донина смотреть, как на результат его болеутоляющих свойств.

Кашель также служит показанием к назначению донина. Janisch⁶⁷⁾ говорит, что он особенно хорошо действует на кашель, сопутствующий хроническим заблываниям дыхательных органов; в острых случаях он оказался менее действительным. R. Schmidt⁶⁹⁾ применял донинг при коклюше и заблывах, что этот препарат значительно уменьшал приступы кашля. То же отмечается Gottschalk'ом⁷⁰⁾.

Весьма интересно, что донинг в противоположность морфию оказывает между прочим благотворное влияние на

отхаркивание мокроты. Какъ уже упомянуто нами, этотъ фактъ и побудилъ Ganisch'a произвести опыты надъ сравнительнымъ дѣйствіемъ морфія и діонина на дыханіе. Свойство діонина улучшать и облегчать отхаркиваніе отмѣчается, кромѣ Janisch'a, — Salzmann'омъ⁶³⁾, Higier'омъ⁶⁵⁾ и Korte⁵⁸⁾.

Діонинъ оказался еще хорошимъ средствомъ при лѣченіи хроническаго морфинизма (Fromme, Heinrich), а также въ нервно-психіатрической практикѣ въ качествѣ sedativum. Meltzer⁷¹⁾ испробовалъ въ этомъ отношеніи діонинъ у душевно-больныхъ, причемъ средство это не обнаруживало своего дѣйствія лишь въ высшихъ степеняхъ возбужденія; у больныхъ съ незначительною и среднею степенью возбужденія, напротивъ, оно дѣйствовало очень хорошо.

Полагаемъ, что приведенная выше клиническая литература въ достаточной мѣрѣ характеризуетъ терапевтическое вліяніе героина.

Вліяніе Діонина на дыханіе и общее состояніе.

О ПЫТЪ LV.

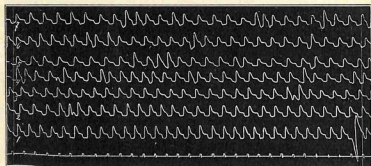
Кроликъ вѣсомъ 1350,0, повидимому молодой.

Доза 0,001 на кило.

Час. мин.	Объемъ выдых. воздуха въ л' въ куб. с.	Число дыханій въ л'.	Емкость одного выдых. куб. с.	Общая замѣчанія.	
Среднее норм. дыханія . . .	—	656	62	10,5	Кроликъ все время совершенно здоровъ.
Послѣ діонина черезъ	1	600	—	—	
— 2	640	—	—	—	
— 3	580	—	—	—	
— 5	600	58	10,4	—	
— 8	540	—	—	—	
— 10	520	—	—	—	
— 12	530	—	—	—	
— 15	540	56	9,7	—	
— 20	580	—	—	—	
— 25	500	—	—	—	
— 30	540	58	9,3	—	
— 40	540	—	—	—	
— 50	550	—	—	—	
1 —	580	57	11	—	
1 15	560	—	—	—	
1 30	570	—	—	—	
1 45	530	—	—	—	
2 —	540	56	9,7	—	
2 30	540	—	—	—	
3 —	600	58	10,4	—	

При этой дозе дионина дыхание почти совершенно не замедляется,— что видно и по кривой (фиг. 19).

Температура до опыта..... 38,9°.
через 3 часа после дионина... 36,4°.



Фиг. 19 (уменьш. в 2 раза).

1) кривая норм. дыхания. 2) крив. через 5 м. после дионина. 3) чер. 15 м. 4) чер. 30 м.
5) чер. 1 ч. 6) чер. 2 ч. 7) чер. 3 часа.

ОПЫТЪ LVI.

Кроликъ вѣсомъ 1850,0 — взрослый.

Доза 0,002 на кило.

Кривая не приложена.

Час. мин.	Объемъ выдыхаем. воздуха въ 1' въ куб. с.	Число дыханий въ 1'.	Емкость одного выдох. въ куб. с.	Общая замѣчанія.
Среднее норм. дыхания....	—	860	122	7
Послѣ дионина черезъ.....	1	800	—	—
—	2	780	—	—
—	3	760	—	—
—	5	790	110	7,2
—	8	740	—	—
—	10	750	—	—
—	12	780	—	—
—	15	740	102	7,3
—	20	770	—	—
—	25	760	—	—
—	30	750	104	7,2
—	40	780	—	—
—	50	790	—	—
1	—	770	100	7,7
1	15	760	—	—
1	30	780	—	—
1	45	740	—	—
2	—	750	98	7,6
2	30	770	—	—
3	—	790	102	7,7
3	30	800	—	—
4	—	780	104	7,6
4	30	810	—	—
5	—	810	108	7,5
6	—	830	—	—

Здѣсь замѣтно незначительное и постепенное замедленіе и углубленіе дыханія (на 10%—15%), причемъ на столько же уменьшается и минутный объемъ воздуха.

Температура кролика до опыта..... 39,1°.

черезъ 4 часа..... 36,3°.

ОПЫТЪ LVII.

Два кролика весомъ:

контрольный 1480,0 }
опытный 1410,0 } оба повидимому молодые.

Доза обонимъ по 0,004 на кило.

Час. мин.	Объемъ выдыхаем. воздуха въ л' въ об. с.	Число дыханий въ л'.	Емкость одного выдыхаем.	Общая заѣмка.	
Среднее норм. дыханіе....	—	630	92	6,8	Кроликъ вообще безмякотный.
Послѣ діонина черезъ.....	1	560	—	—	
—	2	610	—	—	Осталъ спокойнѣе.
—	3	620	—	—	
—	5	580	82	7	
—	8	630	—	—	
—	10	600	—	—	
—	12	600	—	—	
—	15	610	74	8,2	
—	20	580	—	—	
—	25	540	—	—	
—	30	530	68	8,4	
—	40	550	—	—	Небольшое пониженіе рефлекторной возбудимости.
—	50	550	—	—	
1	—	510	60	8,5	
1	15	580	—	—	
1	30	560	68	8,2	
1	45	520	—	—	
2	—	560	62	9	
2	30	570	—	—	
3	—	520	62	8,4	
3	30	540	—	—	
4	—	560	64	8,8	

При этой дозѣ какъ видно изъ приведенныхъ цифръ и кривой (фиг. 20) дыханіе замедляется въ течение перваго полчаса и затѣмъ остается неизмѣннымъ около 4 часовъ, также постепенность и стойкость замѣчается и въ углубленіи каждаго дыханія, благодаря чему объемъ выдыхаемого въ л' воздуха мало понижается (на 1/6). Замедленіе и углубленіе получается не болѣе какъ, какъ на 1/6 (25%) противъ нормы. Ритмъ дыханія правильнымъ.

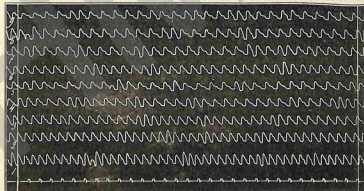
Температура кролика до опыта 39,0°.

— послѣ черезъ 4 ч. 36,4°.

Контрольный кроликъ при этой дозѣ ничего особеннаго не обнаружилъ, крокъ изъ котораго успокоенія (на 15—20 м.); рефлексы повидимому все время нормальны.

Температура до діонина 38,8°.

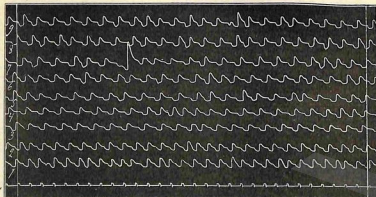
— послѣ спусти 2 ч. 38,6°.



Фиг. 20 (уменьш. въ 2 раза).

1) кривая норм. дыханія; 2) крив. черезъ 5 м. послѣ діонина; 3) чер. 15 м. 4) чер. 30 м. 5) 1 ч. 6) чер. 1 1/2 ч. 7) чер. 2 ч. 8) чер. 3 ч. 9) чер. 4 часа.

При этой дозе по прежнему дыхание из первая 15 мин. незначительно замедляется (на $\frac{1}{2}$ против нормы), а затѣмъ остается все время (около 4 часовъ) на той-же скорости; соответственно тому углубляется каждое дыханіе на столько-же, такъ что минутный объемъ дыханія очень мало страдает (на 5—10% меньше нормальнаго). Увеличеніе дозы не только не увеличиваетъ эффекта замѣдленія въ дыханіи, но даже повидимому уменьшаетъ (срав. оп. LVII). Кривая (фиг. 21) показываетъ сохраненіе правильности ритма дыханія и незначительное замедленіе въ общихъ фазахъ. Температура до опыта 38,5° С.; черезъ 4 часа постъ діонина—34,7° С.



Фиг. 21 (уменьш. въ 2 раза).

1) Кривая норм. дыханія. 2) Крив. дѣл. черезъ 5 м. постъ діонина. 3) Также чер. 15 м. 4) чер. 30 м. 5) чер. 1 часъ. 6) чер. 1 $\frac{1}{2}$ часа. 7) чер. 2 часа. 8) чер. 3 часа. 9) чер. 4 часа.

Контрольный кроликъ. Черезъ 15 м. постъ введенія діонина значительно сталъ спокойнѣе и неподвиженъ, но рефлексы на всякое раздраженіе повышены. Чер. 30 м. онъ уже обнаружилъ наклонность ко сну; глаза закрываютъ, голову опускаетъ. Чер. 1 часъ онъ уже съ черырами спитъ, но чутокъ; на боку лежать не хочетъ. Чер. 1 $\frac{1}{2}$ ч. рефлексы нормальны; ходитъ охотно и оживленъ, сонливость проходитъ. Чер. 2 ч. оправился совершенно. Температура его до діонина 39,2°; чер. 2 часа постъ—38,7°.

О П Ы Т Ъ L X.

Два кролика вѣсомъ:

контрольный 1600,0—взрослый,
опытный 1310,0—повидимому молодой.

Объемъ доза 0,015 на килло.

Кривая не приложена.

Час. мин.	Объемъ выдыхас. воздуха въ куб. сант.	Число дыханій въ 1%.	Емкость одного выдоха въ куб. сант.	Общая замѣчанія.
Среднее норм. дыханія ...	—	640	96	6,7 Спокойный.
Постъ діонина черезъ .	1	580	—	—
—	2	570	—	—
—	3	590	—	—
—	6	620	80	7,7
—	8	560	—	—
—	10	540	—	—
—	12	560	—	—
—	15	500	64	7,8
—	20	530	—	—
—	25	470	—	—
—	30	500	62	8
—	40	530	—	—
—	50	500	—	—
—	1	520	70	7,5
—	1 15	480	—	—
—	1 30	490	64	7,6
—	1 45	480	—	—
—	2	500	68	7,4
—	2 30	540	—	—
—	3	560	64	8,7
—	3 30	570	—	—
—	4	580	64	9

Рефлексы повышены на столько, что при всякомъ раздраженіи вдрогиваетъ.

Успокоился.

Здѣсь также какъ и въ прежнихъ опытахъ дыханіе немного замедляется (на $\frac{1}{2}$), а глубина каждого выдоха усиливается параллельно. Пониженіе легочной вентиляціи въ общемъ очень невелико на 15%—20% противъ нормы. Ритмъ правильный.

Температура кролика до опыта..... 39,4° С.

Черезъ 3 ч. постъ діонина 36,8° С.

Контрольный кроликъ велъ себя совершенно также какъ и предыдущій при дозѣ (0,012).

Температура его до діонина..... 38,9° С.

Черезъ 2 ч. спустя 8,6° С.

О П Ы Т Ъ LXI.

Два кролика вѣсомъ:

контрольный 1650,0 }
опытный 1420,0 } пavidимому взрослые.

Объемъ доза 0,020 на кило.

Кривая не приложена.

Час. мин.	Объемъ выдыхаем. воздуха въ 1' въ куб. сант.	Число дыханій въ 1'.	Емкость одного выдоха въ куб. сант.	Общая замѣчанія.	
Среднее норм. дыханія . . .	—	574	54	10,7	Кроликъ очень рѣзвый.
Послѣ дѣян-на черезъ . . .					
— 1	600	—	—	—	Рефлексы повышены до такой степени, что при малѣйшемъ движеніи или шумѣ вздрагиваетъ.
— 2	920	—	—	—	
— 3	560	—	—	—	
— 5	540	52	10,4	—	
— 8	480	—	—	—	
— 10	460	—	—	—	
— 15	440	50	8,8	—	
— 20	460	—	—	—	
— 25	440	—	—	—	
— 30	430	42	10,2	—	
— 40	460	—	—	—	Постепенно успокоился.
— 50	500	—	—	—	
1 —	510	44	11,5	—	
1 15	540	—	—	—	
1 30	560	—	—	—	
1 45	480	—	—	—	
2 —	490	46	10,7	—	
2 30	510	—	—	—	
3 —	510	52	9,8	—	
3 30	560	—	—	—	
4 —	540	52	10,4	—	

Не смотря на большую дозу дыханіе повышается почти также какъ въ предыдущемъ опытѣ. Ритмъ дыханія, судя по кривой, совершенно правильнымъ все время, только въ періодъ вздрагиванія замѣчается иногда внезапный сильный вдохъ и выдохъ. Температура до опыта 38,9° С., черезъ 4 часа послѣ дѣянна—35,2° С.

Контрольный кроликъ. Черезъ 15 м. послѣ впрыскиванія сталъ много покоитье; черезъ 30 м. явное угнетеніе психики и сонливость, но въ то же время рефлексы сильно повышены. Черезъ 1 часъ—все спитъ въ сидячемъ положеніи, но при малѣйшемъ шорохѣ вздрагиваетъ и открываетъ глаза. Судороги или самостоятельнаго вздрагиванія—нѣтъ. Черезъ 1½ часа все еще сонligt, но повышение рефлексовъ видимо исчезаетъ. Черезъ 2 часа сталъ опрыгиваться; ходитъ свободно. Къ 2½ час. прилетѣлъ въ себя.

Температура его до дѣянна 38,6° С.
Черезъ 2½ часа послѣ 38,0° С.

О П Ы Т Ъ LXII.

Два кролика вѣсомъ:

контрольный 1480,0 }
опытный 1520,0 } на видѣ молодые.

Объемъ доза 0,025 на кило.

Кривая не приложена.

Час. мин.	Объемъ выдыхаем. воздуха въ 1' въ куб. сант.	Число дыханій въ 1'.	Емкость одного выдоха въ куб. сант.	Общая замѣчанія.
Среднее норм. дыханія . . .	—	554	66	8,4
Послѣ дѣян-на черезъ . . .				
— 1	520	—	—	—
— 2	540	—	—	—
— 3	540	—	—	—
— 5	520	58	9	—
— 8	520	—	—	—
— 10	500	—	—	—
— 12	500	—	—	—
— 15	440	48	9,1	—
— 20	420	—	—	—
— 25	440	—	—	—
— 30	440	46	9,5	—
— 40	460	—	—	—
— 50	440	—	—	—
1 —	440	48	9,1	—
1 15	450	—	—	—
1 30	480	—	—	—
1 45	460	—	—	—
2 —	480	52	9,2	—
2 30	460	—	—	—
3 —	450	46	9,8	—
3 30	470	—	—	—
4 —	500	46	10,9	—
4 30	500	—	—	—
5 —	520	48	10,8	—

Рефлексы повышены.
Слабыя судорожныя подергиванія самостоятельны.
Периодическія судороги въ мышцахъ туловища—кратковременны.
Рефлексы все еще повышены, а судорога рѣже.

Судороги прошли, рефлексы не повышены, но и не понижены.

Въ цифровомъ отношеніи измѣненія дыханія такія-же, какъ при до-
захъ въ 0.015 и 0.012. На кривой замѣтно совершенно равномерное и
небольшое замедленіе какъ вдоха такъ и выдоха. Ритмъ дыханія уже
по временамъ сбивается (2—3 ускоренныхъ и усиленныхъ дыханія).

Температура до опыта 38,7°.
Черезъ 4 часа послѣ діюнна 34,6°.

Контрольный кроликъ. Черезъ 10 м. уже сильное повышеніе рефлексовъ;
самъ кроликъ имѣетъ видъ гораздо болѣе смирный и угнетенный. Че-
резъ 1/2 часа передвигается очень неохотно и съ трудомъ; сидитъ съ
раздвинутыми задними конечностями (парезы). Черезъ 40 м. уже засы-
паетъ, лежа на животѣ; по время дремоты замѣтно по временамъ подер-
гиванія всего тѣла. Черезъ 1 часъ—все также спитъ (глаза закрыты) и
слегка вздрагиваетъ; при шумѣ открываетъ глаза и поднимаетъ голову
съ видомъ испуганнымъ. Черезъ 1 1/2 часа подергиванія исчезли,—все
сонливъ. Черезъ 2 часа—рефлексы не повышены, угнетенъ. Черезъ
3 часа—угнетеніе все еще продолжается, наклонность къ дремотѣ. Черезъ
4 часа ставъ уже самостоятельно двигаться—безъ особеннаго труда;
оправляется.

Температура до діюнна 39,1° С.
Черезъ 4 ч. послѣ 38,8. С.

О П Ы Т Ъ Л XIII.

Два кролика—вѣсомъ:

контрольный 1450,0 }
опытный 1320,0 } оба молодые.

Доза обимъ по 0,030 на кило.

Кривая не приложена.

Час. мин.	Объемъ выдѣ- хаем. воздуха въ 1' въ куб. сант.	Число дыханій въ 1'.	Емкость одного вы- дохъ въ куб. с. . .	Общая замѣтка.
Среднее нор- дыханія	640	94	6,8	Кроликъ очень сво- койный.
Послѣ діюнна черезъ	—	—	—	
— 1	570	—	—	Вздрагиваетъ рѣдко и коротко. Рефлексы нормальны.
— 2	600	—	—	
— 3	540	—	—	
— 5	570	86	6,6	
— 8	500	—	—	
— 10	440	—	—	
— 12	410	—	—	
— 15	440	62	7	
— 20	400	—	—	
— 25	430	—	—	
— 30	400	48	8,7	Рефлексы повышены, судорожное вздраги- ваніе тѣла по прек- шенію, усиливаются при замѣнномъ раздаленіи.
— 40	380	—	—	
— 50	400	—	—	
1 —	360	50	7,2	
1 15	410	—	—	
1 30	480	48	9	
1 45	410	—	—	
2 —	460	48	9,6	
2 30	500	—	—	
3 —	510	48	10,6	
3 30	530	—	—	Рефлексы повышены дыханіе усилилось по глубинѣ.
4 —	550	50	11	
4 30	570	—	—	
5 —	600	54	11	

Под влиянием этой токсической дозы дионина дыхание замедляется немного больше прежнего, т. е. почти вдвое; глубина каждого дыхания больше нормы и особенно усиливается в период общего паретического состояния и понижения рефлексов; в это же время начинает возрастать минутный объем дыхания, которое в период повышения рефлексов и начала сна несколько повышается (на $\frac{1}{2}$). Ритм дыхания как показывает кривая немного нарушался только в течение 1 часа, т. е. стадии судорожки.

Температура кролика до опыта.....	39,0° С.
Через 4 часа после дионина.....	34,9° С.

Контрольный кролик. Через 10 м. стал уже угнетен и неподвижен. Через 20 м. он уже закрывает глаза, но в момент засыпания вдруг судорожно вздрагивает; рефлексы сильно повышены; походка судорожная. Через 40 м. он еще более сонлив, вздрагивает меньше самостоятельно, но при всяком ничтожном раздражении пугливо просыпается и подергивает головой вверх. Через $\frac{1}{2}$ часа стал немного ворочаться и делал попытки к движению; наклонность к дремоте большая; рефлексы не повышены. Через 2 часа—ходит с трудом, танцует задние конечности, которая в состоянии пареза. Через 3 часа все еще по временам закрывает глаза и хочет спать, но не лежит; движения лучше. Через 4 часа стал оправляться.

Температура его до дионина.....	38,9° С.
Через 3 часа после.....	38,1° С.

ОПЫТЪ LXIV.

С целью определить летальную дозу дионина мы проводили в течение нескольких дней опыты на 10 кроликах, весом от 1300 гр. до 1900 гр., на которых немыслим дионин в количествах постепенно возрастающих (на 5 мгр), начиная с 0,035 иходя до 0,090 на кило веса. Так как разница в картах этих исследований только количественная, то по излужению излуживших и мало интересных повторений мы приводим только протоколы двух—именно с дозой в 0,065 и 0,090 на кило.

1. **Кролик** весом 1670,0. Введено подкожно 0,065 на кило дионина. Через 5 м. вид кролика растеряно-пугливый; рефлексы резко повышены; задние конечности растаптывают в стороны. Через 7 м. легкая подергивания всего тела; сонливости нет. Через 10 м. первая клоническая судорога, больше всего в конечностях и голове; потом покой в положении плашмя и начало сонливости, рефлексы все еще повышены. В таком виде, слегка по временам вздрагивая, кролик лежит в продолжение $\frac{1}{2}$ часа. К концу 2-го часа делает слабые попытки двигаться, но не может; сонливость все еще небольшая, рефлексы не повышены. Спусти 3 часа от начала кролик все в том же положении; задние конечности все еще растянуты (парез), не спит, передвигается с трудом; рефлексы понижены. Через 5 часов движение конечностей восстанавливается, но все еще с большим затруднением; сонливости нет; общее угнетение сильно выражено. К следующему утру совершенно оправился.

2. **Кролик** весом 1400,0. Введено 0,090 на кило. Через 5 м. лежит плашмя; через 10 м. парез задних конечностей, рефлексы повышены, сам кролик покоен до апатии и не сонлив; вздрагивает. Через 15 м. первая сильнейшая клоническая судорога; кролик съезжается и как-бы делает прыжки; спустя 5 м. успокоился. Через 25 м. от начала опять судороги, но не на долго. После того минут 10 лежит неподвижно и чуть вздрагивает. Через 40 м. вдруг самая сильная обильная судорога, среди которых внезапное вытяжение по всю длину в боковом положении (опистотонус) и смерть. Зрачки расширены.

Так как доза в 0,085 дионина не вызвала смерти у кролика в 1500 гр., а доза в 0,090, как сейчас мы видели, оказалась летальной, то желая убедиться в точности последней мы ввели еще раз такое же количество дионина (0,090 на кило) кролику весом в 1950,0. Но и тот спустя 50 минут окочался.

В ы в о д ъ .

Разсматривая результаты описанных опытов, в связи с цифровыми данными дыхания по приложенной таблицѣ, мы приходим къ слѣдующимъ заключеніямъ:

Діонинъ въ самыхъ малыхъ дозахъ 1—2 mgr на кило вовсе не отражается на общемъ состояніи кролика, но уже вліяетъ на его дыханіе, которое незначительно замедляется и углубляется. Провѣтриваніе легкихъ не страдаетъ. Больше дѣятельную дозу на дыханіе составляетъ 0,004—0,008 на кило. Первой токсической дозой надо считать 0,025 на кило, при чемъ здѣсь имѣется въ виду замѣтно возбуждающее дѣйствіе на центральную нервную систему (повышеніе рефлексовъ до судороги), на дыханіе же и эта доза не дѣйствуетъ почему либо слишкомъ вредно. Надо замѣтить, что небольшія измѣненія дыханія происходятъ въ равной степени при всѣхъ количествахъ діонина отъ 4 до 25 mgr. на кило (сходство съ перониномъ). Въ общемъ, какъ мы уже видѣли дыханіе немного замедляется (на $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ противъ нормъ); глубина каждаго дыханія соответственно увеличивается, но тоже не много (на $\frac{1}{4}$ нормальной). Объемъ выдыхаемого въ единицу времени воздуха (легочная вентиляция) еще меньше нарушается: только въ періодъ рефлекторнаго возбужденія мозга (отъ $\frac{1}{2}$ до 1 ч.) этотъ объемъ наиболее понижается на $\frac{1}{6}$ нормального. Правильность ритма дыханія вовсе не нарушается, напротивъ животное дышетъ ровнѣе, спокойнѣе. Дѣйствуетъ діонинъ довольно скоро—черезъ 5—10 минутъ и въ теченіе перваго же полчаса понижаетъ дыханіе до своего незначительнаго максимумъ, на которомъ оно остается довольно долго (4—5 час.).

Токсическія дозы діонина (25—30 mgr.) вліяютъ на дыханіе въ томъ же направленіи какъ и лечебныя съ разницей лишь въ количественномъ отношеніи: замедленіе дыханія и увеличеніе объема одного выдоха превосходятъ почти вдвое нормальныя данныя, а провѣтриваніе легкихъ падаетъ на $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ противъ нормъ.

Въ замедленіи дыханія одинаковую роль играютъ обѣ фазы дыханія.

Рефлекторная возбудимость подъ вліяніемъ діонина (начиная съ 4 mgr) повышается сильнѣе, чѣмъ при геронинѣ и

перонинѣ. Но съ другой стороны надо замѣтить, что возбудимость общаго состоянія и чувствительна въ то-же время понижается и животное уснокивается; это покойное состояніе длится больше, чѣмъ повышеніе рефлексовъ; оно предшествуетъ сонливости и остается послѣ нея.

Наркозъ выражаетъ сильнѣе при діонинѣ, чѣмъ при другихъ уже описанныхъ средствахъ. Наркозъ этотъ имѣетъ-бы характеръ почти естественно сна, если-бы не прерывался явленіями рефлекторной раздражительности со стороны центральной нервной системы (причины и самостоятельныя вздрагиванія). Наркотическое дѣйствіе наступаетъ отъ дозъ не менѣе 0,008 на кило. При токсическихъ дозахъ близкихъ къ смертельной наркотическое дѣйствіе діонина исчезаетъ.

Дозы діонина, вліяющія на дыханіе кролика подлежатъ слѣдующему распределенію: малыя—до 4 mgr. на кило, средняя—отъ 4 до 12 mgr. и большая—отъ 12 до 25 mgr. на кило вѣса. Съ 30 mgr. начинаются, какъ мы уже сказали, токсическія дозы, которыя на дыханіе еще не очень сильно дѣйствуютъ въ смыслѣ растройства его.

Летальная доза діонина для кролика=90 mgr. на кило. Отношеніе наименьшей (дѣйствующей на дыханіе) дозы къ токсической какъ 1:25, а къ летальной какъ 1:90.

Температура при діонинѣ даже у прививныхъ кроликовъ менѣе понижается, чѣмъ при другихъ описанныхъ препаратахъ. Опредѣлая приблизительное вліяніе діонина на температуру по даннымъ нашихъ опытовъ на контрольныхъ кроликахъ, мы можемъ утверждать, что она понижается весьма мало: при небольшихъ дозахъ на 0,1—0,2° C, а при среднихъ и большихъ—на 0,5° C.

Вліяніє Діонина на рефлекторную возбужденность дыхательнаго центра.

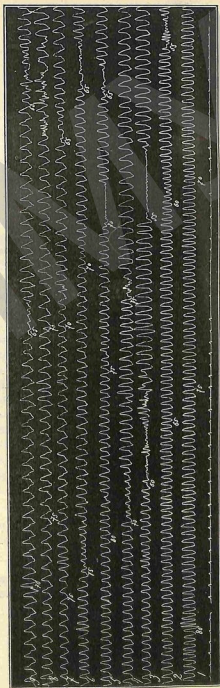
О П Ы Т Ъ LXV.

Раздраженіе центр. конца п. vagus sin. (другой чѣлъ).

Кроликъ вѣсомъ 1590,0—взрослый.

Час. явл.	Расстояние катушекъ въ л. м.	Результаты.	Замѣчанія.		
Норма	— —	800—650	нѣтъ эффекта.		
— —	— —	600	небольшое паденіе дыханія.		
— —	— —	550	почти остановка дыханія.		
Послѣ діонина 0,012 на каплу черезъ	— 15	600	} эффектъ сильнѣе нормальнаго, явныя остановки дыханія на вдохѣ.	} Рефлексы сильно повышены.	
— —	— —	550			
— —	— —	700—750			
— 30	— —	800—750			ничего нѣтъ.
— —	— —	700—650			явныя остановки дыханія.
1 —	— —	750—700	пониженіе дыханія.		
— —	— —	600	наклонность къ остановкѣ.		
1 1/2 —	— —	750—7	ничего.		
— —	— —	650	пониженіе дыханія.		
2 —	— —	750—700	ничего.		
3 —	— —	700	ничего.		
— —	— —	650—600	есть наклонность къ остановкамъ дыханія больше нормальнаго.		

Изъ приведенныхъ данныхъ и приложенной кривой дыханія съ раздраженіями (фиг. 23) видно, что послѣ введенія діонина (12 mgr. на кило) возбужденность дыхательнаго центра повышается особенно въ теченіе перваго часа дѣйствія (крив. 3, 4, 5 и 6 на фиг.),—гдѣ это повышение доходитъ до 700—750 м.м. противъ нормальнаго (по равенству эффектовъ)—550—600, т. е. на 100—150 м.м. чувствительность центра усилилась. Въ послѣдующіе часы возбужденность центра тоже скорѣе повышается, чѣмъ нормальна, но не рѣзко.



Фиг. 23 (увелич. въ 2 раза).

1) и 2) Раздраженія булжа и до введенія діонина. 3) и 4) раздраженія вѣтра чер. 5, 6, 7, послѣ діонина. 3) пока чер. 6, 4, 5, 0 чер. 1 и 7, 1 и 8) чер. 2 и 9) чер. 3 чика.

Таблица
Д и о н

№ опыта.	Дополнительно на км/ч.	Д и о н									
		Норма.	Через 2 ч. после начала.	Через 15 м.	Через 25 м.	Через 30 м.	Через 40 м.	Через 1 ч.	Через 1 1/2 ч.	Через 1 3/4 ч.	Через 1 3/2 ч.
LV	1	62 10,5	58 10,4	56 9,7	—	58 9,3	—	52 11	—	—	—
LVI	2	122 7	110 7,2	102 7,3	—	104 7,2	—	100 7,7	—	—	—
LVII	4	92 6,8	82 7	74 8,2	—	68 8,4	—	60 8,5	—	68 8,2	—
LVIII	8	68 9,1	64 8,5	58 9,1	—	56 8,6	—	50 11,4	—	52 11,1	—
LIX	12	58 8,4	56 9,3	44 10,0	—	44 10,5	—	42 9,8	—	46 9,8	—
LX	15	96 6,7	80 7,7	64 7,5	—	62 8,0	—	70 7,5	—	64 7,6	—
LXI	20	54 10,7	52 10,4	50 8,8	—	42 10,2	—	44 11,5	—	—	—
LXII	25	66 8,4	58 9,0	48 9,1	—	46 9,5	—	48 9,1	—	—	—
LXIII	30	94 6,8	86 6,6	62 7,0	—	48 8,7	—	50 7,2	—	48 9,0	—

ца III.

и н ъ.

Через 2 ч.	Через 2 1/2 ч.	Через 3 ч.	Через 3 1/2 ч.	Через 4 ч.	Через 5 ч.	Через 6 ч.	Среднее значение по 4 час.	Падение абсолютного значения по сравнению с нормой.	
56 9,7	—	58 10,4	—	—	—	—	число дышаний в 1' емкость выдоха	56,3 10,1	13%
98 7,6	—	102 7,7	—	104 7,6	108 7,5	—	число дышаний в 1' емкость выдоха	103,0 7,5	10%
62 9	—	62 8,4	—	64 8,8	—	—	число дышаний в 1' емкость выдоха	67,5 8,3	11%
54 10,4	—	56 10,5	—	58 10,0	—	—	число дышаний в 1' емкость выдоха	56,0 10,0	10%
42 10,5	—	46 10,4	—	46 10,4	—	—	число дышаний в 1' емкость выдоха	45,8 10,1	5%
68 7,4	—	64 8,7	—	64 9,0	—	—	число дышаний в 1' емкость выдоха	67,0 8,0	17%
46 10,7	—	52 9,8	—	52 10,4	—	—	число дышаний в 1' емкость выдоха	48,3 10,3	14%
52 9,2	—	46 9,8	—	46 10,9	—	48 10,8	число дышаний в 1' емкость выдоха	49,1 9,5	16%
48 9,6	—	48 10,6	—	50 11,0	—	54 11,0	число дышаний в 1' емкость выдоха	55,0 8,7	25%

О П Ы Т Ъ LXVI.

Раздражение центр. конца n. vagus dext. при цѣлости другого.

Кролик вѣсомъ 1340,0—молодой.

Кривая не приложена.

Час. мин.	Расстояние катушекъ въ м. м.	Результаты.	Замѣчания.
Норма	850	не отвѣчаетъ.	
— —	800—750	незначит. паденіе дышанія.	
— —	700	остановка дышанія.	
Послѣ діонина 0,002 на кило черезъ			
— 15	800	слабый эффектъ.	
— —	750—700	остановка дышанія.	
— 30	850	слабое паденіе дышанія.	
— —	800	наклонность къ остановкѣ.	
— —	780—700	рѣзкая остановка дышанія.	
1 —	850	безъ усгѣха.	
— —	800	эффектъ неясный.	
2 —	850	ничего.	
— —	800	почти ничего.	
— —	750	остановка дышанія.	
3 —	850	ничего.	
— —	800	наклонность къ остановкѣ.	
— —	750	остановка дышанія.	

Разсматривая этотъ опытъ мы видимъ, что въ нормальномъ состояніи сила тока только въ 700 м.м. была въ состояніи вызвать остановку дышанія такую, какую послѣ 8 мкг. на кило діонина даетъ намъ токъ при 750—780 до 800 м.м.—Повышеніе возбудимости центра на рефлексъ съ блуждающаго нерва при діонинѣ—вѣдъ всякаго сомнѣнія.

О П Ы Т Ъ LXVII.

Раздраженіе центр. конца n. vagus sin. при цѣлости другого.

Кролик вѣсомъ 1700,0—взрослый.

Кривая не приложена.

Час. мин.	Расстояние катушекъ въ м. м.	Результаты.	Замѣчания.
Норма	850—800	ничего.	
— —	750	пониженіе дышанія съ наклонностью къ остановкѣ.	
— —	700	остановка на-вдохѣ.	
Послѣ діонина 0,002 на кило черезъ			
— 15	850	ничего.	
— —	800	слабый намекъ на эффектъ.	
— —	750	остановка дмх. яснѣе чѣмъ въ нормѣ.	
— 30	850—800	ничего.	
— —	750—700	остановки дмх. рѣзче нормальнаго.	
1 —	850—800	не отвѣчаетъ.	
— —	750	эффектъ неопредѣленный.	
— —	700	ясная остановка.	
2 —	800	ничего.	
— —	750	наклонность къ остановкѣ яснѣе, чѣмъ въ нормѣ.	
— —	700	остановка дышанія.	
3 —	800	почти безъ эффекта.	
— —	750	короткая, неполная остановка.	
— —	700	рѣзкая остановка дышанія.	
4 —	800	безъ результата.	
— —	750	слабый эффектъ.	
— —	700	остановка дышанія.	

Цѣль этого опыта узнать, какъ будетъ реагировать центръ при дозѣ діонина (0,002 на кило), при которой еще не замѣчается повышенія рефлексовъ. Однако и въ этихъ условіяхъ раздраженіе блуждающаго нерва показало, что центръ чувствительнѣе и при малой дозѣ, особенно на первыхъ порахъ ея дѣйствія (15—30 мин.), когда токъ при 750 м.м. даетъ такой эффектъ (остановка дышанія), какой въ нормальномъ состояніи, получался только при 700 м.м.—Въ теченіе послѣдующихъ часовъ, если не замѣчается повышенія возбудимости дыхательнаго центра, то во всякомъ случаѣ итъ и пониженія ея.

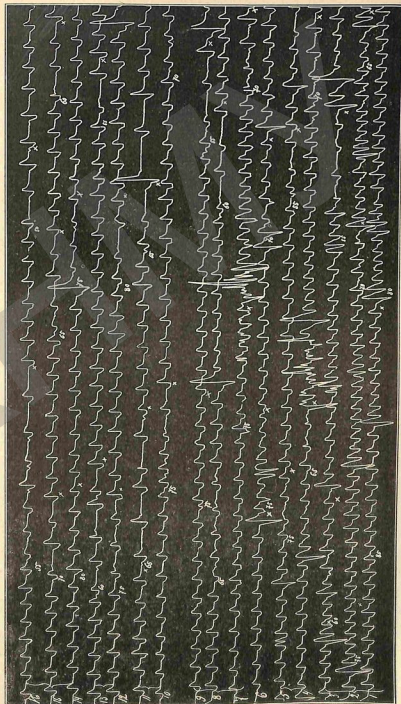
О П И Т Ъ I.XVIII.

Раздраженіе центр. конца п. laryngeus sup. sin.

Кривіе въсьмъ 1530,0 — взрослый.

Час. мин.	Расстояние катушекъ въ м. м.	Результаты.	Замѣчанія.
Норма	— — 850—600	нѣтъ эффекта.	
— — — — —	— — 550	задержки на выдохахъ (кашлевые толчки).	
Послѣ двинута 0,12 на вѣло черезъ	— 15 650	дастъ слабыя задержки въ выдохъ.	
— — — — —	— — 700—750	ничего.	
— — — — —	— — 550	эффектъ явный.	
— 30	750—700	нѣтъ ничего.	
1 — — — —	— — 750	ничего.	
— — — — —	— — 700—650	слабыя задержки выдоховъ.	
— — — — —	— — 600—550	задержки явныя (какъ въ нормѣ).	
2 — — — —	— — 750—700	есть эффектъ, какого въ нормѣ не замѣчалось.	
— — — — —	— — 650—550	явно задержки и замедленіе.	
3 — — — —	— — 800	слабый эффектъ но есть.	
— — — — —	— — 750—600	есть задержки въ выдохъ.	
— — — — —	— — 550	небольш. остановка въ выдохъ.	
4 — — — —	— — 800	ничего.	
— — — — —	— — 750—650	слабый эффектъ.	
— — — — —	— — 550—500	задержки и замедленіе дыханія.	

Настоящій опытъ, доказываетъ явное повышеніе возбудимости дыхательнаго центра и съ рефлекторнаго нерва. Какъ видно изъ приложенной фигуры—24 минимальная сила тока, способная дать эффектъ съ центра въ нормальномъ состояніи=550 м.м. (крив. 3), послѣ двинута равносильный эффектъ въ различное время даютъ токи слѣдующей силы: (650 м.м. (крив. 4), 650—600 м.м. (крив. 8), 750—650 м.м. (крив. 10 и 11), и 750 м.м. (крив. 12). — Такимъ образомъ, чувствительность центра повышается довольно значительно, т. е. до ослабленія тока на 100—200 м.м. расстоянія катушекъ индуц. аппарата.



Фиг. 24 (узелкиш. дт. 2 разв).

1) 2) 3) Раздраженіе и конца п. laryng sup. до злншт. 0) 5) раздраж. норма норма 6) 7) 8) 9) 10) 11) 12) 13) 14) 15) 16) 17) 18) 19) 20) 21) 22) 23) 24) 25) 26) 27) 28) 29) 30) 31) 32) 33) 34) 35) 36) 37) 38) 39) 40) 41) 42) 43) 44) 45) 46) 47) 48) 49) 50) 51) 52) 53) 54) 55) 56) 57) 58) 59) 60) 61) 62) 63) 64) 65) 66) 67) 68) 69) 70) 71) 72) 73) 74) 75) 76) 77) 78) 79) 80) 81) 82) 83) 84) 85) 86) 87) 88) 89) 90) 91) 92) 93) 94) 95) 96) 97) 98) 99) 100) 101) 102) 103) 104) 105) 106) 107) 108) 109) 110) 111) 112) 113) 114) 115) 116) 117) 118) 119) 120) 121) 122) 123) 124) 125) 126) 127) 128) 129) 130) 131) 132) 133) 134) 135) 136) 137) 138) 139) 140) 141) 142) 143) 144) 145) 146) 147) 148) 149) 150) 151) 152) 153) 154) 155) 156) 157) 158) 159) 160) 161) 162) 163) 164) 165) 166) 167) 168) 169) 170) 171) 172) 173) 174) 175) 176) 177) 178) 179) 180) 181) 182) 183) 184) 185) 186) 187) 188) 189) 190) 191) 192) 193) 194) 195) 196) 197) 198) 199) 200) 201) 202) 203) 204) 205) 206) 207) 208) 209) 210) 211) 212) 213) 214) 215) 216) 217) 218) 219) 220) 221) 222) 223) 224) 225) 226) 227) 228) 229) 230) 231) 232) 233) 234) 235) 236) 237) 238) 239) 240) 241) 242) 243) 244) 245) 246) 247) 248) 249) 250) 251) 252) 253) 254) 255) 256) 257) 258) 259) 260) 261) 262) 263) 264) 265) 266) 267) 268) 269) 270) 271) 272) 273) 274) 275) 276) 277) 278) 279) 280) 281) 282) 283) 284) 285) 286) 287) 288) 289) 290) 291) 292) 293) 294) 295) 296) 297) 298) 299) 300) 301) 302) 303) 304) 305) 306) 307) 308) 309) 310) 311) 312) 313) 314) 315) 316) 317) 318) 319) 320) 321) 322) 323) 324) 325) 326) 327) 328) 329) 330) 331) 332) 333) 334) 335) 336) 337) 338) 339) 340) 341) 342) 343) 344) 345) 346) 347) 348) 349) 350) 351) 352) 353) 354) 355) 356) 357) 358) 359) 360) 361) 362) 363) 364) 365) 366) 367) 368) 369) 370) 371) 372) 373) 374) 375) 376) 377) 378) 379) 380) 381) 382) 383) 384) 385) 386) 387) 388) 389) 390) 391) 392) 393) 394) 395) 396) 397) 398) 399) 400) 401) 402) 403) 404) 405) 406) 407) 408) 409) 410) 411) 412) 413) 414) 415) 416) 417) 418) 419) 420) 421) 422) 423) 424) 425) 426) 427) 428) 429) 430) 431) 432) 433) 434) 435) 436) 437) 438) 439) 440) 441) 442) 443) 444) 445) 446) 447) 448) 449) 450) 451) 452) 453) 454) 455) 456) 457) 458) 459) 460) 461) 462) 463) 464) 465) 466) 467) 468) 469) 470) 471) 472) 473) 474) 475) 476) 477) 478) 479) 480) 481) 482) 483) 484) 485) 486) 487) 488) 489) 490) 491) 492) 493) 494) 495) 496) 497) 498) 499) 500) 501) 502) 503) 504) 505) 506) 507) 508) 509) 510) 511) 512) 513) 514) 515) 516) 517) 518) 519) 520) 521) 522) 523) 524) 525) 526) 527) 528) 529) 530) 531) 532) 533) 534) 535) 536) 537) 538) 539) 540) 541) 542) 543) 544) 545) 546) 547) 548) 549) 550) 551) 552) 553) 554) 555) 556) 557) 558) 559) 560) 561) 562) 563) 564) 565) 566) 567) 568) 569) 570) 571) 572) 573) 574) 575) 576) 577) 578) 579) 580) 581) 582) 583) 584) 585) 586) 587) 588) 589) 590) 591) 592) 593) 594) 595) 596) 597) 598) 599) 600) 601) 602) 603) 604) 605) 606) 607) 608) 609) 610) 611) 612) 613) 614) 615) 616) 617) 618) 619) 620) 621) 622) 623) 624) 625) 626) 627) 628) 629) 630) 631) 632) 633) 634) 635) 636) 637) 638) 639) 640) 641) 642) 643) 644) 645) 646) 647) 648) 649) 650) 651) 652) 653) 654) 655) 656) 657) 658) 659) 660) 661) 662) 663) 664) 665) 666) 667) 668) 669) 670) 671) 672) 673) 674) 675) 676) 677) 678) 679) 680) 681) 682) 683) 684) 685) 686) 687) 688) 689) 690) 691) 692) 693) 694) 695) 696) 697) 698) 699) 700) 701) 702) 703) 704) 705) 706) 707) 708) 709) 710) 711) 712) 713) 714) 715) 716) 717) 718) 719) 720) 721) 722) 723) 724) 725) 726) 727) 728) 729) 730) 731) 732) 733) 734) 735) 736) 737) 738) 739) 740) 741) 742) 743) 744) 745) 746) 747) 748) 749) 750) 751) 752) 753) 754) 755) 756) 757) 758) 759) 760) 761) 762) 763) 764) 765) 766) 767) 768) 769) 770) 771) 772) 773) 774) 775) 776) 777) 778) 779) 780) 781) 782) 783) 784) 785) 786) 787) 788) 789) 790) 791) 792) 793) 794) 795) 796) 797) 798) 799) 800) 801) 802) 803) 804) 805) 806) 807) 808) 809) 810) 811) 812) 813) 814) 815) 816) 817) 818) 819) 820) 821) 822) 823) 824) 825) 826) 827) 828) 829) 830) 831) 832) 833) 834) 835) 836) 837) 838) 839) 840) 841) 842) 843) 844) 845) 846) 847) 848) 849) 850) 851) 852) 853) 854) 855) 856) 857) 858) 859) 860) 861) 862) 863) 864) 865) 866) 867) 868) 869) 870) 871) 872) 873) 874) 875) 876) 877) 878) 879) 880) 881) 882) 883) 884) 885) 886) 887) 888) 889) 890) 891) 892) 893) 894) 895) 896) 897) 898) 899) 900) 901) 902) 903) 904) 905) 906) 907) 908) 909) 910) 911) 912) 913) 914) 915) 916) 917) 918) 919) 920) 921) 922) 923) 924) 925) 926) 927) 928) 929) 930) 931) 932) 933) 934) 935) 936) 937) 938) 939) 940) 941) 942) 943) 944) 945) 946) 947) 948) 949) 950) 951) 952) 953) 954) 955) 956) 957) 958) 959) 960) 961) 962) 963) 964) 965) 966) 967) 968) 969) 970) 971) 972) 973) 974) 975) 976) 977) 978) 979) 980) 981) 982) 983) 984) 985) 986) 987) 988) 989) 990) 991) 992) 993) 994) 995) 996) 997) 998) 999) 1000) 1001) 1002) 1003) 1004) 1005) 1006) 1007) 1008) 1009) 1010) 1011) 1012) 1013) 1014) 1015) 1016) 1017) 1018) 1019) 1020) 1021) 1022) 1023) 1024) 1025) 1026) 1027) 1028) 1029) 1030) 1031) 1032) 1033) 1034) 1035) 1036) 1037) 1038) 1039) 1040) 1041) 1042) 1043) 1044) 1045) 1046) 1047) 1048) 1049) 1050) 1051) 1052) 1053) 1054) 1055) 1056) 1057) 1058) 1059) 1060) 1061) 1062) 1063) 1064) 1065) 1066) 1067) 1068) 1069) 1070) 1071) 1072) 1073) 1074) 1075) 1076) 1077) 1078) 1079) 1080) 1081) 1082) 1083) 1084) 1085) 1086) 1087) 1088) 1089) 1090) 1091) 1092) 1093) 1094) 1095) 1096) 1097) 1098) 1099) 1100) 1101) 1102) 1103) 1104) 1105) 1106) 1107) 1108) 1109) 1110) 1111) 1112) 1113) 1114) 1115) 1116) 1117) 1118) 1119) 1120) 1121) 1122) 1123) 1124) 1125) 1126) 1127) 1128) 1129) 1130) 1131) 1132) 1133) 1134) 1135) 1136) 1137) 1138) 1139) 1140) 1141) 1142) 1143) 1144) 1145) 1146) 1147) 1148) 1149) 1150) 1151) 1152) 1153) 1154) 1155) 1156) 1157) 1158) 1159) 1160) 1161) 1162) 1163) 1164) 1165) 1166) 1167) 1168) 1169) 1170) 1171) 1172) 1173) 1174) 1175) 1176) 1177) 1178) 1179) 1180) 1181) 1182) 1183) 1184) 1185) 1186) 1187) 1188) 1189) 1190) 1191) 1192) 1193) 1194) 1195) 1196) 1197) 1198) 1199) 1200) 1201) 1202) 1203) 1204) 1205) 1206) 1207) 1208) 1209) 1210) 1211) 1212) 1213) 1214) 1215) 1216) 1217) 1218) 1219) 1220) 1221) 1222) 1223) 1224) 1225) 1226) 1227) 1228) 1229) 1230) 1231) 1232) 1233) 1234) 1235) 1236) 1237) 1238) 1239) 1240) 1241) 1242) 1243) 1244) 1245) 1246) 1247) 1248) 1249) 1250) 1251) 1252) 1253) 1254) 1255) 1256) 1257) 1258) 1259) 1260) 1261) 1262) 1263) 1264) 1265) 1266) 1267) 1268) 1269) 1270) 1271) 1272) 1273) 1274) 1275) 1276) 1277) 1278) 1279) 1280) 1281) 1282) 1283) 1284) 1285) 1286) 1287) 1288) 1289) 1290) 1291) 1292) 1293) 1294) 1295) 1296) 1297) 1298) 1299) 1300) 1301) 1302) 1303) 1304) 1305) 1306) 1307) 1308) 1309) 1310) 1311) 1312) 1313) 1314) 1315) 1316) 1317) 1318) 1319) 1320) 1321) 1322) 1323) 1324) 1325) 1326) 1327) 1328) 1329) 1330) 1331) 1332) 1333) 1334) 1335) 1336) 1337) 1338) 1339) 1340) 1341) 1342) 1343) 1344) 1345) 1346) 1347) 1348) 1349) 1350) 1351) 1352) 1353) 1354) 1355) 1356) 1357) 1358) 1359) 1360) 1361) 1362) 1363) 1364) 1365) 1366) 1367) 1368) 1369) 1370) 1371) 1372) 1373) 1374) 1375) 1376) 1377) 1378) 1379) 1380) 1381) 1382) 1383) 1384) 1385) 1386) 1387) 1388) 1389) 1390) 1391) 1392) 1393) 1394) 1395) 1396) 1397) 1398) 1399) 1400) 1401) 1402) 1403) 1404) 1405) 1406) 1407) 1408) 1409) 1410) 1411) 1412) 1413) 1414) 1415) 1416) 1417) 1418) 1419) 1420) 1421) 1422) 1423) 1424) 1425) 1426) 1427) 1428) 1429) 1430) 1431) 1432) 1433) 1434) 1435) 1436) 1437) 1438) 1439) 1440) 1441) 1442) 1443) 1444) 1445) 1446) 1447) 1448) 1449) 1450) 1451) 1452) 1453) 1454) 1455) 1456) 1457) 1458) 1459) 1460) 1461) 1462) 1463) 1464) 1465) 1466) 1467) 1468) 1469) 1470) 1471) 1472) 1473) 1474) 1475) 1476) 1477) 1478) 1479) 1480) 1481) 1482) 1483) 1484) 1485) 1486) 1487) 1488) 1489) 1490) 1491) 1492) 1493) 1494) 1495) 1496) 1497) 1498) 1499) 1500) 1501) 1502) 1503) 1504) 1505) 1506) 1507) 1508) 1509) 1510) 1511) 1512) 1513) 1514) 1515) 1516) 1517) 1518) 1519) 1520) 1521) 1522) 1523) 1524) 1525) 1526) 1527) 1528) 1529) 1530) 1531) 1532) 1533) 1534) 1535) 1536) 1537) 1538) 1539) 1540) 1541) 1542) 1543) 1544) 1545) 1546) 1547) 1548) 1549) 1550) 1551) 1552) 1553) 1554) 1555) 1556) 1557) 1558) 1559) 1560) 1561) 1562) 1563) 1564) 1565) 1566) 1567) 1568) 1569) 1570) 1571) 1572) 1573) 1574) 1575) 1576) 1577) 1578) 1579) 1580) 1581) 1582) 1583) 1584) 1585) 1586) 1587) 1588) 1589) 1590) 1591) 1592) 1593) 1594) 1595) 1596) 1597) 1598) 1599) 1600) 1601) 1602) 1603) 1604) 1605) 1606) 1607) 1608) 1609) 1610) 1611) 1612) 1613) 1614) 1615) 1616) 1617) 1618) 1619) 1620) 1621) 1622) 1623) 1624) 1625) 1626) 1627) 1628) 1629) 1630) 1631) 1632) 1633) 1634) 1635) 1636) 1637) 1638) 1639) 1640) 1641) 1642) 1643) 1644) 1645) 1646) 1647) 1648) 1649) 1650) 1651) 1652) 1653) 1654) 1655) 1656) 1657) 1658) 1659) 1660) 1661) 1662) 1663) 1664) 1665) 1666) 1667) 1668) 1669) 1670) 1671) 1672) 1673) 1674) 1675) 1676) 1677) 1678) 1679) 1680) 1681) 1682) 1683) 1684) 1685) 1686) 1687) 1688) 1689) 1690) 1691) 1692) 1693) 1694) 1695) 1696) 1697) 1698) 1699) 1700) 1701) 1702) 1703) 1704) 1705) 1706) 1707) 1708) 1709) 1710) 1711) 1712) 1713) 1714) 1715) 1716) 1717) 1718) 1719) 1720) 1721) 1722) 1723) 1724) 1725) 1726) 1727) 1728) 1729) 1730) 1731) 1732) 1733) 1734) 1735) 1736) 1737) 1738) 1739) 1740) 1741) 1742) 1743) 1744) 1745) 1746) 1747) 1748) 1749) 1750) 1751) 1752) 1753) 1754) 1755) 1756) 1757) 1758) 1759) 1760) 1761) 1762) 1763) 1764) 1765) 1766) 1767) 1768) 1769) 1770) 1771) 1772) 1773) 1774) 1775) 1776) 1777) 1778) 1779) 1780) 1781) 1782) 1783) 1784) 1785) 1786) 1787) 1788) 1789) 1790) 1791) 1792) 1793) 1794) 1795) 1796) 1797) 1798) 1799) 1800) 1801) 1802) 1803) 1804) 1805) 1806) 1807) 1808) 1809) 1810) 1811) 1812) 1813) 1814) 1815) 1816) 1817) 1818) 1819) 1820) 1821) 1822) 1823) 1824) 1825) 1826) 1827) 1828) 1829) 1830) 1831) 1832) 1833) 1834) 1835) 1836) 1837) 1838) 1839) 1840) 1841) 1842) 1843) 1844) 1845) 1846) 1847) 1848) 1849) 1850) 1851) 1852) 1853) 1854) 1855) 1856) 1857) 1858) 1859) 1860) 1861) 1862) 1863) 1864) 1865) 1866) 1867) 1868) 1869) 1870) 1871) 1872) 1873) 1874) 1875) 1876) 1877) 1878) 1879) 1880) 1881) 1882) 1883) 1884) 1885) 1886) 1887) 1888) 1889) 1890) 1891) 1892) 1893) 1894) 1895) 1896) 1897) 1898) 1899) 1900) 1901) 1902) 1903) 1904) 1905) 1906) 1907) 1908) 1909) 1910) 1911) 1912) 1913) 1914) 1915) 1916) 1917) 1918) 1919) 1920) 1921) 1922) 1923) 1924) 1925) 1926) 1927) 1928) 1929) 1930) 1931) 1932) 1933) 1934) 1935) 1936) 1937) 1938) 1939) 1940) 1941) 1942) 1943) 1944) 1945) 1946) 1947) 1948) 1949) 1950) 1951) 1952) 1953) 1954) 1955) 1956) 1957) 1958) 1959) 1960) 1961) 1962) 1963) 1964) 1965) 19

О П Ы Т Ъ L X I X .

Раздражение центр. конца п. laryngeus sup. dexti.

Кроликъ въсомъ 1700,0 взрослый.

Кривая не приложена.

Час. мин.	Расстояние катушекъ въ м. м.	Результаты.	Замѣтки.
Норма	— — 850—800	ничего не даетъ.	Кроликъ очень спокойный.
— —	750—700	слабый задержки на выдохахъ.	
— —	650—600	ясная задержки въ выдохъ.	
Послѣ поппна 0,008 на кляо черезъ	— 15 800	нѣтъ эффекта.	} Рефлеком повышен.
— —	750—700	ясная задержки (кашлевые точки).	
— 30	800	ничего.	
— —	750—700	есть, но немного слабѣе.	
1 —	800	очень слабый эффектъ.	
— —	750	ясная задержки въ выдохахъ.	
2 —	850	еще замѣтная реакція.	
— —	800	эффектъ яснѣе.	
— —	750	реакція по прежнему.	
3 —	850—800	опять есть эффектъ.	
— —	750—700	наклонность къ остановкѣ дыханія.	
4 —	850	есть слабая реакція.	
— —	750	сильная задержки въ выдохахъ.	
— —	700	почти остановка дыханія.	

Достаточно въ этомъ опытѣ сопоставить начало и конецъ данныхъ цифръ, чтобы убѣдиться на сколько дыхательный центръ сталъ чувствительнѣе подъ вліяніемъ дѣйствія въ нормальномъ состояніи раздраженія нерва токкомъ при 850—800 п.м. не давало ничего, послѣ дѣйствія же эта сила токка даетъ уже реакцію—также точно при 750—700 п.м. въ нормѣ центръ давалъ еще замѣтный рефлексъ, а послѣ дѣйствія той-же силы токка даетъ эффектъ остановки дыханія.

В Ы В О Д Ъ .

И такъ приведенные пять опытовъ вполнѣ выясняютъ состояніе дыхательнаго центра при дѣйствіи.—Рефлекторная возбудимость его довольно сильно повышается и повидимому въ одинаковой мѣрѣ какъ съ блуждающаго нерва такъ и съ верхнегортаннаго (до 150—200 п.м. расстоянія катушекъ). Усиленіе этой возбудимости проявляется не только въ началѣ дѣйствія дѣйствія (въ періодѣ повышения рефлексовъ), но и въ послѣдующіе часы. Малая доза видимо слабѣе вліяетъ въ сказанномъ направленіи, чѣмъ средняя.

Резюме изслѣдованій въ связи съ литературными данными о дѣйствіи.

1. Дѣйствіе наступаетъ скоро (черезъ 5—10 мин.) и длится свыше 5—6 часовъ.

Уже Метингъ отмѣчаетъ фактъ, что дѣйствіе усиливается и дольше коленна.

2. Дыханіе замедляется скоро и очень мало: максимумъ на $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ противъ нормы даже при большихъ количествахъ (15—20 мгт. на кляо); замедляется какъ въдохъ, такъ и выдохъ.

Частота дыханія по Гиренсу падаетъ въ среднемъ на 11%.

3. Глубина дыханія нѣсколько усиливается (на $\frac{1}{4}$ противъ нормы) и идетъ параллельно съ замедленіемъ дыханія, такъ что въ общемъ

4. Провѣтриваніе легкиихъ почти не нарушается или же нарушается весьма незначительно (на $\frac{1}{6}$).

Имренъ считаетъ углубленіе дыханія довольно нестойкимъ явленіемъ, паденіе же минутнаго объема орг. отмѣчаетъ, какъ явленіе всегда свойственное дѣйствію. Winternitz не могъ почти констатировать повышенія минутнаго объема у человѣка, Janisch же, напротивъ, подчеркиваетъ увеличеніе объема дыханія.

5. **Правильность ритма** дыхания вовсе не нарушается, напротив—животное дышит ровнее и спокойнее.

6. **Рефлекторная возбудимость** явно повышена в течение первых $1\frac{1}{2}$ —2 часов.

7. **Возбудимость дыхательного центра** (как съ блуждающего, такъ и съ верхняго гортаннаго нерва) повышается на 100—150 мм. разстоянй катушекъ индуктивнаго аппарата.

Всѣ авторы (Winternitz, Jansich, Imbens) согласно утверждаютъ, что и автоматическая (на CO_2) возбудимость дыхательнаго центра при дѣйствіи не понижается.

8. **Наркотическое дѣйствіе** (съ 8 мгр. на кило) значительно и быстро; при токсическихъ дозахъ, близкихъ къ смертельнымъ, оно отсутствуетъ. Общее состояніе, какъ до наркоза, такъ и послѣ него, характеризуется замѣтнымъ споконіемъ.

9. **Дозы** дѣйствія вѣ отношеніи ихъ дѣйствія на дыханіе: малыя—до 4 мгр. на кило, среднія—4—12 мгр. и большія—12—25 мгр. Съ 25 мгр. начинаются токсическія дозы, которыя однако на дыханіе дѣйствуютъ не особенно сильно въ смыслѣ его нарушенія. Летальная доза для кролика = 90 мгр. на кило. Отношеніе наименьшей дѣйствующей (на дыханіе) дозы къ токсической, какъ 1:25, къ летальной, какъ 1:90.

10. **Температура** понижается весьма незначительно: на $0,1^{\circ}$ — $0,2^{\circ}$ С. при малыхъ и на $0,5^{\circ}$ С. при среднихъ и большихъ дозахъ.

Кодеинъ.

Химическая формула кодеина— $(C_{17}H_{17}NO)(Ox)$ (OxH_2) , или эмпирически: $C_{17}H_{17}NO$. Такимъ образомъ, при сравненіи молекулярнаго вѣса кодеина съ таковымъ же морфія оказывается, что вѣсовая единица кодеина содержитъ 0,953 морфійнаго начала. По своей химической природѣ кодеинъ является метиловымъ эфиромъ морфія, причѣмъ метилова группа замѣщаетъ въ морфій водородъ фенольнаго гидроксила; вѣдствіе этого кодеинъ съ хлорнымъ желѣзомъ не даетъ той характерной цѣтной синей реакціи, которая обуславливается при морфій наличностью свободнаго фенольнаго гидроксила.

Второй гидроксилъ, алкогольнаго характера, остается въ кодеинѣ свободнымъ и можетъ давать съ кислотами сложныя эфиры: таковы, напримѣръ, ацетилкодеинъ, въ которомъ водородъ алкогольнаго воднаго остатка замѣщенъ радикаломъ уксусной кислоты.

Безводный кодеинъ кристаллизуется въ большихъ октаэдрахъ; если же онъ содержитъ частицу воды, тогда кристаллизуется въ бесцвѣтныхъ ромбическихъ призмахъ. Онъ имѣетъ горьковатый вкусъ и трудно растворимъ въ холодной водѣ (приблизительно въ количествѣ 1:60 при $t^{\circ}=15^{\circ}$) въ горячей водѣ растворяется въ отношеніи 1:17; въ спиртѣ и эфирѣ растворяется легко. Водный растворъ кодеина имѣетъ щелочную реакцію. Растворяясь въ кислотахъ, кодеинъ образуетъ съ ними болѣею частью хорошо кристаллизующіяся соли. Синтетически онъ полученъ изъ морфія въ 1881 году (Grimach) обработкой послѣдняго одистымъ метиломъ въ присутствіи ѣдваго кали. Такова въ существенныхъ чертахъ химическая характеристика кодеина.

Свѣдѣнія эти заимствованы у Дрезера⁷²⁾, Manquat⁷³⁾ и др. Въ виду давняго существованія кодеина (1832 г.) и широкаго его распространенія въ средѣ практическихъ врачей слѣдовало бы ожидать, что фармакологическая литература этого препарата очень богата, но крайній мѣръ по сравнению съ новыми дериватами морфія. На дѣлѣ однако оказывается иначе: фармакологическія свѣдѣнія о кодеинѣ скуднѣе, чѣмъ напр., свѣдѣнія о героинѣ, несмотря на то, что первый изъ нихъ применяется въ терапіи уже въ теченіи 70-ти лѣтъ, а второй только дебютируетъ въ этомъ отношеніи. Чѣмъ объяснить такое явленіе, трудно сказать; мы лишь констатируемъ фактъ. Въ старыхъ фармакологическихъ работахъ (Kunkel, Berthé) мы встречаемся съ противорѣчивыми взглядами относительно дѣйствія кодеина на животный организмъ.

Kunkel⁷⁴⁾ находитъ, что кодеинъ не оказываетъ спотворнаго дѣйствія и вызываетъ судороги, Berthé⁷⁵⁾, наоборотъ, при большихъ дозахъ кодеина видѣтъ паденіе дыханія и спотворное дѣйствіе; тетанизирующаго вліянія кодеина онъ, впрочемъ, не отрицаетъ.

Fronmüller⁷⁶⁾ напередъ, что спотворная доза кодеина должна быть въ 6—8 разъ болѣе соответственной дозы морфія, но что въ вачественномъ отношеніи кодеинъ аналогиченъ морфію: разница между ними лишь количественная.

Cl. Bernard⁷⁶⁾ производилъ опыты на животныхъ съ

дѣлю выяснитъ спотворное и токсическое дѣйствіе кодеина. Опыты производились имъ на птицахъ и собакахъ. Авторъ признаетъ спотворное дѣйствіе кодеина, но утверждаетъ, что кодеинъ гораздо ядовитѣе опиума и морфия и удивляется почему врачи прописываютъ кодеинъ въ большихъ дозахъ, нежели опиумъ и морфій.

Bardet⁷⁷⁾ изслѣдовалъ также спотворныя и успокаивающія свойства кодеина. Опыты авторъ производилъ на себѣ и другихъ людяхъ. Онъ не замѣчалъ при кодеинѣ спотворнаго дѣйствія. Въ дозахъ 0,2—0,4 кодеинъ вызывалъ ослабленіе мышечной системы, головокруженіе и головную боль; въ дозахъ нѣсколько большихъ (0,4—0,8) побочное дѣйствіе выразилось пространіемъ, но не возбужденіемъ (il y a prostration, mais jamais excitation^{*}). Спотворнаго дѣйствія не замѣчалось ни при одной изъ этихъ дозъ.

Rabuteau⁷⁸⁾ наблюдалъ дѣйствіе кодеина на самомъ себѣ. Онъ принималъ внутрь 0,15 абсолютно чистаго кодеина и черезъ полчаса почувствовалъ мышечную слабость, зудъ въ конечностяхъ и замѣтилъ у себя суженіе зрачка; спотворнаго дѣйствія однако кодеинъ почти не обнаружилъ. Относительно ядовитости кодеина авторъ говоритъ, что токсическія дозы для человека должны превышать несомнѣнно 0,15 грм.

Относительно усиленія рефлекторнаго возбужденія подъ вліяніемъ кодеина въ литературѣ имѣтъ почти разногласій: всѣ цитированные авторы (кромя Bardex) упоминаютъ или даже подчеркиваютъ это его дѣйствіе.

Въ качествѣ общаго обезболаивающаго кодеинъ, по мнѣнію Rabuteau⁷⁸⁾ почти недействителенъ.

Замѣчательно, что въ болѣе старыхъ фармакологическихъ работахъ вопросъ о вліяніи кодеина на дыханіе почти обходится молчаніемъ. Мы уже отмѣтили наблюденіе Berthé, который у собакъ средней величины, получавшихъ 2,0 кодеина, замѣтилъ паденіе дыханія; у другихъ авторовъ вопросъ этотъ и совсѣмъ не затрагивается.

Въ 1883 году появилась работа Schrödera⁷⁹⁾, въ которой, между прочимъ, вопросъ о вліяніи кодеина на дыханіе впервые подвергся болѣе точной, хотя далеко неполной, экспериментальной оцѣнкѣ. Свои опыты надъ вліяніемъ кодеина на организмъ животныхъ Schröder производилъ, главнымъ образомъ на лягушкахъ и кроликахъ. У лягушекъ кодеинъ оказался очень слабымъ гипнотическимъ, за то тетанизирующее его дѣйствіе проявилось нѣмъ рѣзче. У кроликовъ послѣ под-

кожнаго впрыскиванія 0,015—0,02 кодеина кроликъ погружался въ чуткое дремотное состояніе; частота дыханія при этомъ падала. При дозѣ 0,03—0,04 наркотическаго дѣйствія почти не замѣчалось, дыханіе становилось чаще, рефлекторная возбудимость повышалась въ значительной степени, причемъ возбужденное состояніе сохранилось еще много часовъ спустя послѣ инъекціи кодеина.

При кодеинѣ, по наблюденіямъ Schrödera, никогда не замѣчается той подавленности рефлексовъ въ первомъ періодѣ его дѣйствія, которая является характерной для морфия. Смертельной дозой для кролика авторъ считаетъ 0,1 грма животнаго.

Подводя итоги своимъ наблюденіямъ, Schröder высказывается въ отрицательномъ смыслѣ относительно наркотическихъ свойствъ кодеина. („Wenn das Codein seinen Platz in der Pharmakopee seiner narkotischen Eigenschaften wegen einnimmt, verdient es denselben sicherlich nicht“).

Однако, несмотря на категорическое заявленіе Schrödera, кодеинъ не только не вышелъ изъ употребленія, но, наоборотъ, завоевалъ себѣ новыя показанія при заболѣваніяхъ дыхательныхъ путей. Между тѣмъ фармакологическая литература до 1890 года не внесла ничего новаго для разъясненія фармакодинамики кодеина и лишь въ упомянутомъ году появились двѣ новыя работы (Dott and Stockman'a и Heinz'a) о фармакологическомъ дѣйствіи этого derivaта морфия. Въ работѣ Dott'a и Stockman'a¹⁾ мы не встрѣчаемъ, собственно говоря, ничего новаго относительно вліянія кодеина на животный организмъ. Они, подобно другимъ авторамъ, не признаютъ за кодеиномъ спотворныхъ и обезболаивающихъ свойствъ, считаютъ кодеинъ судорожнымъ средствомъ по преимуству и смертельной дозой для кролика считаютъ 0,1 чистаго алкалоида. Изслѣдованія Heinz'a²⁾ уже дальнѣе подвинули насъ въ познаніи фармакологической природы кодеина, а именно въ отношеніи его вліянія на дыханіе.

Съ помощью газовыхъ часовъ Heinzъ опредѣляетъ у животныхъ колебанія выдыхаемаго въ минуту воздуха подъ вліяніемъ различныхъ лекарственныхъ средствъ, между прочимъ и кодеина. Къ сожалѣнію, этому послѣднему посвященъ всего лишь одинъ опытъ. Опредѣляя у кролика минутный объемъ дыханія до и послѣ примѣненія кодеина, авторъ констатировалъ паденіе этого объема; сравнительный опытъ съ вліяніемъ морфия доказалъ, что при кодеинѣ минутный объемъ

дыхания падает больше, чем при морфии. Относительно частоты дыхания автор не приводит никаких данных. Преимущество коденна, то, что, влияя на дыхание, оно не вызывает осложнений, свойственных морфию.

В 1898 году, как нам уже известно, появилась работа Dresera²⁾ о влиянии дериватов морфия на дыхание, которая преимущественно посвящена экспериментальным исследованиям автора над герониом, во второй затрагиваются также и некоторые стороны влияния коденна (Cocain. phosph). На лягушках автор не мог констатировать какого-либо влияния коденна на дыхание: впрыснутый в дозу 0,0196 онг не вызвал нарушения прежней правильности дыхания, между тем как 0,0098 геронна вызвало замедление дыхания; но за то после коденна еще на следующий день у лягушек существовала повышенная рефлекторная возбудимость.

При опытах на кроликах потребовалось впрыснуть 0,01 коденна животному весом 1600 грм., чтобы вызвать через 20—25 минут незначительное замедление дыхания.

Смертельной дозой для кролика автор считает 0,1 коденна про kilo; впрочем он ее не определял опытным путем, а ссылается в этом отношении на Schröder'a; таким образом действительная доза коденна весьма близка к смертельной. Причину этого явления автор видит в том, что коденн понижает дыхание и вместе с тем имеет судорожное действие; благодаря последнему мышцы предъявляют больший запрос на кислород, организм не в состоянии удовлетворить этого запроса вследствие понижения дыхания. Автор производил также опыты на газобомбах под влиянием коденна (cocain. phosph.); он определял лишь потребление кислорода. Опыт был произведен на кролик весом в 1130 грм. До инъекции коденна потребление кислорода в минуту было найдено равным 19,71 куб. сант. После 0,02 cocain phosph. потребление кислорода оказалось несколько иным. При этом автор различает два периода в действии коденна: первый — период пониженного потребления кислорода, и второй — повышенного.

В течение первого периода (длительное в опыте автора около 1 $\frac{1}{4}$) потребление кислорода упало до 17 $\frac{1}{2}$ куб. сант. в минуту, т. е. понизилось до 87,0% прежней величины; во второй период (наблюдение продолжалось 1 ч. 5 мин.) потребление кислорода было найдено равным 20,32 куб. сант.

в минуту, т. е. повысилось до 106,14% прежней величины. В течение первого периода животное вело себя более или менее спокойно, в течение же второго, наоборот, безобразно и возбужденно. Вынутое из аппарата, оно реагировало на допущение — коротким общим рефлекторным движением, чего до опыта вызвать не удавалось.

Сравнивая действие коденна и геронна на дыхание, автор высказывается против коденна, так как и ядовитость его слишком велика и действие слишком слабо и медленно.

После работы Dresera, как мы уже говорили, явилось в короткий промежуток времени несколько экспериментальных работ, посвященных сравнительному действию дериватов морфия на дыхание. Здесь опять встречаемся с именами Impens'a, Winternitz'a и др.

Относительно первой действительной дозы коденна Impens¹⁾ говорит, что она в двадцать раз превышает дозу геронна (принятую за единицу сравнения и равную 0,0005 про kilo), т. е. равна 0,01 про kilo. Отношение ее к смертельной дозе = 1 : 10. Специфическое терапевтическое действие, общее всей группе, а именно уменьшение частоты дыхания, при коденне выражено наименее резко: частота дыхания при нем падает всего на 5%. Мгновенный объем дыхания при коденне уменьшается. Что же касается углубления единичных дыханий, то оно наблюдается при коденне непостоянно, приблизительно в $\frac{1}{4}$ всех случаев. При раздражении дыхательного центра примесью углекислоты к вдыхаемому воздуху порождало углубление дыхания под влиянием коденна не наступает и автор заключает отсюда, что коденн действует парализующим образом на дыхательный центр.

Winternitz¹⁾ с помощью Zuntz-Gerpert'овского аппарата производил на людях несколько исследований над сравнительным действием коденна, дионина и перонина на дыхание. Под влиянием подкожного прижигания 0,06 cocain phosph, частота дыхания через три минуты с 13 повысилась до 14—15, причем минутный объем дыхания одновременно с 5072 куб. сант. увеличился до 5440. В то же самое время потребление кислорода повысилось со 196,7 до 193,7 куб. сант. в минуту, а продукция углекислоты повысилась со 156,2 до 165,9 куб. сант. Содержание углекислоты в выдыхаемом воздухе было нормальным 3,05%, после же впрыскивания коденна — 3,06%. При раздражении дыхательного

центра примѣсью углекислоты къ вдыхаемому воздуху оказало слѣдующее: въ нормальномъ состоянн для повышенн минутнаго объема воздуха съ 5072 куб. сант. до 7819 потребовалось содержанн углекислоты въ выдыхаемомъ воздухѣ равное 4,38% (вмѣсто начальныхъ 3,05%), а для повышенн того же объема до 10943 куб. сант. — 5,29% углекислоты. Послѣ инъекціи 0,06 коденна (codein phosph.) увеличенн минутнаго объема дыханн съ 5440 до 8178 куб. сант. сопровождалось содержаннмъ углекислоты въ выдыхаемомъ воздухѣ въ количествѣ 4,30% (вмѣсто начальныхъ 3,06%), увеличенн же объема до 10235 куб. сант. сопровождалось повышеннмъ содержанн углекислоты до 5,02%.

Резюмируя результаты своихъ опытовъ, Winternitz пришелъ къ заключенн, что коденнъ, подобно другому алко-гольному деривату морфія—дionну, не нарушаетъ дыхательной функціи, т. е. не ограничиваютъ дыханн и не понижаютъ возбудимости дыхательнаго центра.

Janisch³⁷⁾ пришелъ къ тому же выводу. Въ опытѣ на самомъ себѣ (0,06 коденна per os) онъ получилъ слѣдующія данныя: частота дыханн до приема коденна равнялась 15—16 въ минуту, послѣ приема она держалась постоянно на 16; минутный объемъ дыханн съ 5304 куб. сант. увеличился черезъ часъ послѣ приема до 5727, а черезъ два часа послѣ приема упалъ опять до 5328 куб. сант.

Brindi³⁸⁾ пришелъ къ выводу, что по ядовитости и дѣйствию на дыханн коденнъ занимаетъ среднее мѣсто между дериватами морфія: наиболѣе способенъ успокоить дыханн при наименьшемъ нарушенн его глубины — морфія, хуже всего въ этомъ отношенн геронн; коденнъ по отношенн къ обоимъ упомянутымъ факторамъ дыханн стоитъ посреднѣ.

За коденномъ, однимъ изъ наиболѣе старыхъ дериватовъ морфія, давно уже установились опредѣленныя клиническія показанія, которыя, впрочемъ, нерѣдко оспаривались; тѣмъ не менѣе коденнъ всегда пользовался известнымъ succès d'estime: имъ особенно не увлекались, но къ нему и не переставали прибѣгать въ практикѣ. Этимъ онъ былъ обязанъ въ значительной мѣрѣ тому обстоятельству, что не были известны другіе дериваты морфія, самъ же морфія имѣлъ много неблагоприятныхъ свойствъ и не всегда могъ быть примѣняемъ. Съ открытнмъ новыхъ производныхъ морфія: геронна, дionна и перонна возникъ живой споръ относительно преимуществъ того или другаго изъ замѣстителей морфія и коденнъ вновь

долженъ былъ подвергнуться экспериментально-фармакологической и клинической оцѣнкѣ. Мы уже видѣли, что намъ дана въ этомъ отношенн фармакологическая литература; для полноты картины скажемъ еще нѣсколько словъ о клинической литературѣ послѣдняго времени.

Floret³⁹⁾ первый отмѣтилъ фактъ, что коденнъ долженъ уступитъ свое мѣсто новому деривату морфія геронну: тамъ, гдѣ героннъ дѣйствовать скоро и вѣрно, коденнъ оказался безсильнымъ. Напримѣръ, у одного стараго эмбрионатака коденнъ въ дозѣ 0,03 по нѣсколько разъ въ день не вызвалъ никакаго эффекта, между тѣмъ героннъ оказалъ весьма благотворное дѣйствн.

G. Strube⁴⁰⁾ точно также не признаетъ за коденномъ сколько-нибудь выдающихся противовоспалительныхъ свойствъ; при этомъ на дыханн онъ дѣйствовалъ хуже, чѣмъ героннъ.

Körte⁴¹⁾ ставитъ коденнъ ниже дionна: въ качествѣ противовоспалительнаго и болеутоляющаго коденнъ, по этому автору, дѣйствуетъ слабо, невѣрно и очень непродолжительное время.

То же самое, приблизительно, говоритъ Weiss⁴²⁾ и предпочитаетъ геронн коденну.

Leo⁴³⁾ выражается нѣсколько осторожнѣе: онъ говоритъ, что по противовоспалительнымъ свойствамъ и по благотворному влннню на дыханн коденнъ значительно уступаетъ геронну, но за то болеутоляющее и спотворное дѣйствн въ коденнѣ выражено сильнѣе.

Георгіевскій⁴⁴⁾ говоритъ, что у чахоточныхъ коденнъ не разъ оказывался нѣйствительнымъ и приходилось прибѣгнуть къ геронну.

Противъ коденна въ качествѣ кашлеутоляющаго средства высказались также Brauser⁴⁵⁾, Pollak⁴⁶⁾ и др.

Клименко⁴⁷⁾ говоритъ, что по своимъ противовоспалительнымъ и болеутоляющимъ свойствамъ коденнъ уступаетъ морфію, дionну и геронну и превосходитъ лишь одинъ пероннъ.

Но у коденна есть и горячіе защитники въ новейшей литературѣ. Hartack⁴⁸⁾, напримѣръ, востаетъ противъ приговора Schrödera, говоря, что заключенн его было слишкомъ поспѣшно и ошибочно: результаты, добытые изслѣдованнми на животнахъ, очень часто непримѣнимы къ людямъ; коденнъ, ядовитый для животнахъ, гораздо менѣе ядовитъ для человека, а наблюденн у постели больного показываютъ, что въ коденнѣ мы имѣемъ одно изъ лучшихъ и наименѣе ядовитыхъ narcotic.

Точно также A. Frankel⁴⁹⁾ видитъ въ коденнѣ специ-

О П Ы Т Ь LXXI.

Два кролика—вѣсомъ:

контрольный 1450,0 } оба по виду
опытный 1330,0 } молодые.

Доза обонятъ по 0,004 на кило.

Кривая не приложена.

Час. мин.	Объемъ выдыхаем. воздуха въ 1' въ куб. с.	Число дыханій въ 1'.	Емкость одного выдохъ въ куб. с.	Общія замѣчанія.	
Среднее норм. дыханія....	—	534	64	8,3	Кривая спокойная.
Послѣ коденъ на черевъ...	—	2	590	—	
— 1	520	—	—	—	
— 2	590	—	—	—	
— 3	510	—	—	—	
— 4	460	58	8	—	
— 5	420	—	—	—	
— 6	440	—	—	—	
— 7	450	—	—	—	
— 8	410	52	7,9	—	Рефлексы повышены при всякомъ шумѣ и прикосновеніи раздражаются.
— 9	370	—	—	—	
— 10	380	—	—	—	
— 11	390	52	7,3	—	
— 12	410	—	—	—	
— 13	440	—	—	—	
— 14	460	60	7,6	—	
— 15	490	—	—	—	
— 16	510	—	—	—	
— 17	500	—	—	—	Рефлексы все еще повышенны.
— 18	520	62	8,4	—	
— 19	580	—	—	—	
— 20	570	65	8,8	—	
— 21	560	—	—	—	
— 22	590	68	8,7	—	

Температура кролика до опыта 38,7° С.
черезъ 3 ч. послѣ коденна... 35,5° С.

Вникая въ данный опытъ мы видимъ, что онъ по времени и характеру своему дѣлится на двѣ части: первая—30 мин., гдѣ дыханіе во всѣхъ направленіяхъ и постепенно падаетъ и вторая болѣе длительная (остальные 3½ ч.), гдѣ уже наблюдается обратное дѣйствіе коденна—возстановленіе дыханія до нормы и выше. Всѣ цифры идутъ параллельно.—Вентиляція легочная понижается не болѣе какъ на ¼, а повышается на ½ нормальной. Замедленіе тоже весьма не велико—въ среднемъ на ⅓ противъ нормы. Ритмъ, какъ показываетъ кривая,—правильный сначала,—даетъ перебой въ періодъ учащенія дыханія.

Контрольный кроликъ и при этой дозѣ не обнаружилъ ничего особеннаго, кромѣ нѣкотораго поноя и небольшой наклонности къ дремотѣ, при повышеніи рефлексовъ. Черезъ часъ ведетъ себя нормально. Температура—безъ измѣненія.

О П Ы Т Ь LXXII.

Два кролика—вѣсомъ:

контрольный 1410,0 } оба по виду
опытный 1320,0 } молодые.

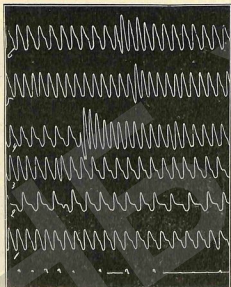
Доза обонятъ 0,018 на кило.

Час. мин.	Объемъ выдыхаем. воздуха въ 1' въ куб. с.	Число дыханій въ 1'.	Емкость одного выдохъ въ куб. с.	Общія замѣчанія.	
Среднее норм. дыханія....	—	440	69	8,7	
Послѣ коденъ на черевъ...	—	1	440	—	
— 1	420	—	—	—	
— 2	410	—	—	—	
— 3	450	54	8,1	—	
— 4	420	—	—	—	
— 5	380	—	—	—	
— 6	350	—	—	—	
— 7	330	48	7	—	Рефлексы резко повышены. По времени все раздраженіе, сначала чаще, потомъ рѣже.
— 8	300	—	—	—	
— 9	300	—	—	—	
— 10	320	46	7	—	
— 11	360	—	—	—	
— 12	380	—	—	—	
— 13	400	54	7,4	—	
— 14	420	—	—	—	
— 15	500	—	—	—	
— 16	480	—	—	—	
— 17	660	68	9,7	—	
— 18	570	—	—	—	
— 19	550	—	—	—	Рефлексы приняты къ нормѣ. Возраженія прекратились.
— 20	530	62	8,6	—	
— 21	500	—	—	—	
— 22	540	58	9,3	—	

направлен, т. е. минутный объем воздуха не только не повышается, но даже значительно понижается (около 20%); такое понижение нужно отнести на счет учащения дыхания, т. к. глубина отдельного дыхания колеблется в пределах нормы, и действительно мы видим, что частота немного унасла только в течение первых 15 м, а затем уже все время она на 10%—20% выше нормы.—Кривая (фиг. 26) как и в предыдущем случае показывает ускорение и неравномерность дыхания.

Контрольный кролик от природы очень живой и бодрый—через 10 м. после коденна стал обнаруживать небольшой парез задних конечностей; чер. 25 м. все еще покоен и неподвижен. Через 35 покоен, но не сидит; рефлексы сильно повышены; через 45 м. все тоже; еле заметны подергивания. Через 1 час при понуждениях не хочет ходить; задняя конечности немного растягивает.—Через 1 1/3 часа стал поемному двигаться; рефлексы все еще несколько повышены.—Спустя 2 часа от выпрыскивания—начал постепенно оправляться; парез конечностей проходит.—К концу 3-го часа пришел к себе.

Температура его до коденна..... 38,7° С.
Спустя 3 часа после..... 38,5° С.



Фиг. 26 (уменьш. на 1/4 велич.).

1) Кривая нормального дыхания. 2) крол. чер. 15 м. после коденна. 3) чер. 30 м. 4) чер. 1 час. 5) чер. 2 ч. 6) чер. 3 ч.

ОПЫТЪ LXXIV.

Доза коденна в 12 мгт. на kilo оказалась уже для кролика как мы видели токсической. Для опрѣвленія летальной мы поступили также как и раньше съ другими дериватами морфия, т. е. на разных кроликах постепенно подходили къ ней, начиная съ 15 мгт. и каждый раз прибавляя по 5 мгт. на kilo. Изъ нѣсколькихъ такихъ опытовъ для выдержки приводимъ два.

1. Кроликъ молодой, вѣсомъ 1200,0—Введено ему подкожно 0,025 на kilo—въ 2 ч. дня.

2 ч. 15 м. Сталъ нѣсколько спокойнѣе.

3—20 наклонность къ дремотѣ; рефлексы сильно повышены; пуговицъ; раздражаются.

2—30. Подергивания туловища (на 1 сек.) продолжаютъ, все сидитъ; ходитъ еще правильно; пуговицъ безмярно: то поднимаетъ уши, то внезапно поворачивается, то опять выпягивается и смотритъ прижатъ уши (словно галлюцинируетъ).

2—45. Хочетъ спать, но при засыпаніи раздражается.

3. Сидитъ неподвижно, немного сложившись.

3—15. Сидитъ съ прижатыми ушами, но не лежитъ; выведенный изъ этого состоянія—начинаетъ судорожно бѣгать, какъ-бы въ ужасѣ.

3—30. Движенія мѣнье судорожны; подергиванія вѣтъ; нѣсколько угнетенъ; мало подвигаетъ.

4 ч. Сложившись все время сидитъ съ наклонностью къ дремотѣ.—Рефлекторно покоенъ.

4—30. Совершенно проходитъ; движенія свободны.

4—45. Оправился.

II. Кроликъ вѣсомъ 1230,0—молодой.—Получилъ подкожно 0,040 на kilo—въ 11 ч. у.

11 ч. 15 м. Очень сонливъ, лежитъ; рефлексы повышены.

11—20. Пуговицъ, поминутно раздражаются и просыпаются.

11—25. Вдругъ носъ нѣсколькихъ короткихъ судорогъ съ нимъ сдѣлалась общая судорога, закончилась ошестотонусомъ; въ такомъ вытянутомъ положеніи на боку онъ пролежалъ минуту словно безжизненнымъ.

11—30. Опять приступъ смѣшанныхъ судорогъ на 2 мин.; зрачки сужены; trismus. После судороги тотчасъ засыпаетъ въ такомъ положеніи какъ придется. Опять судорога—поскороче и опять сонъ, во время котораго раздражаются.

11—35. Немного успокоился, лежитъ на животѣ и сонливъ; спустя минуту сталъ вдругъ судорожно подыматься на лапки (на одномъ ибств); векоръ опять успокоился на нѣсколько минутъ.

11—45. Вдругъ сильнѣйшая общая судорога съ крикомъ, всѣмъ затѣмъ ошестотонусъ и смерть отъ задущения (зрачки расширены).

И такъ доза въ 0,040 на kilo оказалась смертельной. Принимая однако въ соображеніе, что кроликъ, погибшій отъ этого количества коденна былъ молодой и предпологая, что для взрослого это количество могло-бы быть недостаточнымъ, мы для контроля выбрали кролика вѣсомъ въ 2100,0 и ввели ему подкожно 0,090 коденна, т. е. приблизительно 0,043 на kilo. Спустя 40 мин. и этотъ погибъ при описанныхъ явленияхъ.

учащением дыхания увеличивается и глубина каждого дыхания; оба эти фактора вместе, взяты дают заметное увеличение легочного проветривания (минутного объема дыхания) на 12%—25%—в конце 3—4 часа действия. Такое увеличение дыхания к концу завершает тот ущерб, которому оно подвергалось в начале, т. е. в период замедления и уменьшения объема каждого дыхания. Таким образом в общем при коденит дыханіе по количеству вентиляруемого воздуха не нарушается — что явствует из цифр приложенной таблицы IV.

Дыханіе при коденит не вполне правильно вследствие их которых отклонений в силѣ и ритмѣ; это наблюдается в упомянутом периодѣ ускореннаго дыханія. Повидимому такая регуляція дыханія находится в ѣкоторой связи с общей рефлекторной возбудимостью, которая при коденит рѣдко и надолго (около 3-хъ часовъ) повышается. — Только при маленьких и слабодѣйствующихъ дозахъ до 4 mgr. наступает ѣкоторое спокойствіе, граничащее с намекомъ на сонливость. Ни сна, ни сонливости при средних и большихъ дозахъ не наблюдается; наркозъ получается только — одновременно с судорогами — при большихъ токсическихъ дозахъ (свыше 15—20 mgr. на кило).

Минимальная доза кодеина, вліяющая (очень слабо) на дыханіе и общее состояніе — паравит с дигипнозомъ = 0,001 на кило; за среднюю дозу кодеина нужно принять количество около 0,004 mgr., за большія же — до 8—12 mgr., такъ какъ съ этихъ двухъ дозъ уже начинаются токсическія проявленія у животнаго — въ видѣ легкихъ подергиваній и скоропроходящаго пареза заднихъ конечностей; поэтому за первоначальную ядовитую дозу мы должны принять 10 mgr. на кило. — Летальная доза для кролика = 40 mgr. на кило.

Отношеніе минимальной дозы къ смертельной какъ 1:40, а къ токсической 1:10.

Температура незамѣтно повышается и даже при большихъ дозахъ кодеина не болѣе какъ на 0,2°—0,3° C.

Вліяніе кодеина на рефлекторную возбудимость дыхательнаго центра.

О П И Т Ь LXXX.

Раздраженіе центральнаго конца п. laryngeus sup. d.
Кроликъ вѣсомъ 1490,0 — на видѣ взрослый.

Час. жи.	Разстояніе катетеръ въ мм.	Результаты.	Замѣчанія.	
Норма	— — 650—400	никакаго эффекта.	Кроликъ спокойный.	
— —	— — 350	слаб. задержка въ выдохѣ на одно дыхан.		
— —	— — 300—250	болѣ ясная задержка выдохомъ.		
Послѣ кодеина 0,004 на кило — черезъ.	— 15	300—500	ясная задержка выдохомъ.	Рефлексы все являлись сильно повышены.
— —	— 30	550	эффектъ подобный нормальному при 350 mm.	
— —	— — 600	ничего не даетъ.		
— —	— — 500	очень ясная задержка.		
— —	— 1	650—600	эффектъ равный нормальному при 250 mm.	
— —	— — 550—500	рѣзкія задержки, какія получались въ нормѣ при 250 mm.		
— —	— 2	650	ничего не даетъ.	
— —	— — 600	есть слабѣя задержка.		
— —	— — 550—500	ясный эффектъ по прежнему.		
— —	— 3	600	реакція слабая.	
— —	— — 550—500	есть задержка, но слабѣе, чѣмъ раньше.		
— —	— 4	650—550	ничего не даетъ.	
— —	— — 500	очень слабый эффектъ.		

Этотъ опытъ какъ по силѣ раздраженія такъ и по степени получае мыхъ эффектовъ (см. фиг. 27) ясно доказываетъ, что при коденит возбудимость дыхательнаго центра (съ верхнегортаннаго нерва) повышается по меньшей мѣрѣ вдвое противъ нормы. Значительное повышение длится около 3-хъ часовъ, а затѣмъ уже начинается восстановленіе ея.

О ПЫ Т Ъ LXXVI.

Раздражение централн. конца п. laryng. sin.
(другой цѣль).

Кроликъ вѣсомъ 1350,0—молодой.

Кривая не приложена.

	Час. мин.	Расстояние лагушкокъ въ мм.	Результаты.	Замѣчанія.
Норма	— —	750—700	не отвѣчаетъ.	} Рефлексы повышены рѣво. Судорожно вадрагиваетъ. } Вадрагиванія нѣтъ, но рефлексы все еще повыш. }
	— —	650—600	есть эффектъ въ видѣ отдѣльныхъ кашле- выхъ толчковъ.	
Послѣ коденна 0,008 накла- до—черезъ.	— —	500—550	явные задержки въ вы- дохѣ.	
	— —	400	остановка дыханія.	
— 15	— —	750	ничего.	
	— —	700—650	есть слабый эффектъ.	
— 30	— —	600—500	явные задержки.	
	— —	750—700	реакція такая, какъ въ нормѣ при 600 мм.	
1 —	—	800	единичныя задержки выдоха.	
1 —	—	750—700	сильныя задержки въ выдохѣ.	
2 —	—	800	явный эффектъ.	
2 —	—	750—700	по прежнему задержки.	
2 —	—	650	остановка дыханія.	
3 —	—	850	почти ничего (ускореніе въ дыханіи).	
3 —	—	800—750	эффектъ явный.	
3 —	—	650	остановка дыханія.	
4 —	—	850	не отвѣчаетъ.	
4 —	—	800	еще замѣтная реакція.	
4 —	—	750—700	есть задержки, но уже слабѣе.	

И этотъ опытъ показываетъ, что при коденнѣ въ большой дозѣ (8 mgr.) дыхательный центръ очень сильно возбуждается, давая равно-
сильные эффекты съ верхнегортанного нерва при силѣ тока на 250—
300 мм. слабѣе сравнительно съ нормой.—Замѣтимъ, что при слабыхъ
даже раздраженіяхъ получается замѣтное на кривой—ускореніе и уси-
леніе дыханія (явленіе противоположное получаемому при героинѣ).

Фиг. 27 (успѣхи въ 2 ряда)

1) Кривыя кривыя въ верхнемъ ряду. 2) Токъ на 250 мм. 3) Токъ на 300 мм. 4) Токъ на 350 мм. 5) Токъ на 400 мм. 6) Раздраженіе нерва черезъ 3 часа. 7) и 8) Токъ черезъ 1 часъ. 9) Раздраженіе нерва черезъ 3 часа. 10) и 11) Токъ черезъ 4 часа. 12) Токъ черезъ 5 часовъ.

О П Ы Т Ъ LXXVII.

Раздражение центрального конца n. vagus. sin.
(другой не тронуть).

Кролик весомъ 1260,0—молодой.

Кривая не приложена.

Час. мин.	Расстояние катушки в мм.	Результаты.	Замѣчания.
Норма	800	ничего.	
— — —	750—700	слаб. понижение дыхания	
— — —	650	почти остановка дыхания.	
Послѣ коленца 0,004 накалило—черезъ.			
— 15	800	ничего.	
— — —	750—700	эффектъ, сильнѣе чѣмъ въ нормѣ.	
— — —	650	остановка на вдохѣ.	
— 30	800	ничего.	
— — —	750—700	равновѣснѣю предъмышцу.	Всѣ время
1 —	800	слабая реакція.	
1 —	750	сильное понижение дыхания.	рефлексы вышени.
1 —	700	наклонность къ кратковременной остановкѣ, за которой рѣзкое учащеніе и усиленіе дыхания.	
1 —	650	остановка дыхания.	
2 —	800	почти ничего.	
2 —	750—700	тоже что и въ предъидущихъ.	
3 —	800	ничего.	
3 —	750	слабая реакція.	
3 —	700	реакція есть и сильнѣе нормальной.	
3 —	650	остановка дыхания.	

Возбудимость дыхательнаго центра съ блуждающаго нерва тоже понижена, но слабѣе, чѣмъ съ верхнеорганаго.—Здѣсь для равнаго эффекта требовалось ослабить силу тока на 100—150 мм.

О П Ы Т Ъ LXXVIII.

Раздражение центра, конца n. vagus. dext.
при цѣлости другого.

Кроликъ весомъ 1540,0—взрослый.

Час. мин.	Расстояние катушки в мм.	Результаты.	Замѣчания.
Норма	750—650	нѣтъ эффекта.	Кроликъ очень безволевой.
— — —	600	реакція почти близка остановки дыхания.	
Послѣ коленца 0,008 накалило—черезъ.			
— 15	700	ничего.	
— — —	650	эффектъ явный.	
— 30	700	ничего.	Кроликъ за- чѣмъ успокоенъ.
— — —	650—600	незначит. и короткое понижение дыхания.	
1 —	700	нѣтъ эффекта.	
1 —	650	сильное понижение дыхания.	
1 —	600	наклонность къ остановкѣ.	Рефлексы новышени.
2 —	700—650	понижение дыхания.	
2 —	650—600	остановка дыхания на вдохѣ.	
3 —	700	понижение дыхания.	
3 —	650	въ котор. наклонность къ остановкѣ.	
3 —	600	остановка дыхания.	

Цифры и кривая (фиг. 28) данного опыта доказываютъ наглядно, что коленецъ возбуждаетъ дыхательный центр, почему и рефлексъ съ блуждающаго нерва получается при такихъ раздраженіяхъ (700—650 мм.), которыя въ нормальномъ состояніи не давали послѣдствій.

В ы в о д ъ.

И такъ изъ этихъ 4-хъ опытовъ мы должны заключить, что при всѣхъ разныхъ условияхъ кодеинъ (въ средней небольшой дозѣ) рѣзче всѣхъ разсмотрѣнныхъ препаратовъ повышаетъ возбудимость дыхательнаго центра; при чемъ гораздо сильнѣе (вдвое) съ верхнегортаннаго нерва, чѣмъ съ блуждающаго.

Резюме изслѣдованій въ связи съ литературными данными о кодеинѣ.

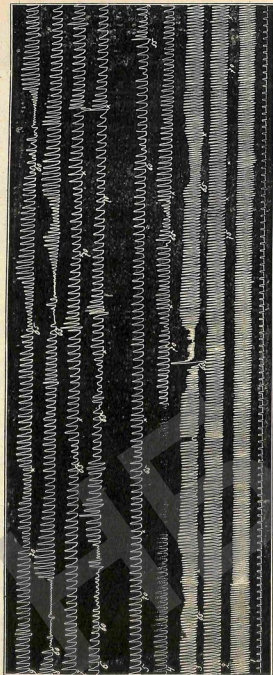
1. **Дѣйствіе** кодеина на дыханіе и общее состояніе наступаетъ быстро (чер. 5—10 м.). Продолжительность дѣйствія повидимому небольшая—до 4—5 часовъ.

Другіе изслѣдователи относительно этой стороны дѣла не даютъ ни какихъ указаній. Причина повидимому та, что изслѣдованія ихъ надъ дѣйствіемъ кодеина—слишкомъ кратковременны. Тотъ-же упрекъ можетъ быть поставленъ и относительно изученія предыдущихъ дериватовъ морфия.

2. Въ общемъ **дѣйствіе** кодеина на дыханіе слабо, но въ то-же время весьма своеобразно. Дыханіе сначала незначительно, но очень скоро (15—30 м.) замедляется, а затѣмъ нѣсколько тише восстанавливается—даже за предѣлы нормы. Чѣмъ выше доза, тѣмъ короче оба эти періода. При меньшихъ дозахъ (до 8 mgr.) замедленіе дыханія превалируетъ надъ ускореніемъ, при большихъ-же—на оборотъ или равносильно. Какъ то такъ и другое разитя отъ нормы не болѣе чѣмъ на 25% ея.

3. **Глубина дыханія** подвергается незначительнымъ колебаніямъ: въ періодъ замедленія дыханія она либо нормальна либо немного уменьшается, въ періодъ-же ускоренія она даже нѣсколько увеличивается.

4. **Легочная вентиляція** при кодеинѣ въ общемъ почти не нарушается: при малыхъ дозахъ (по понятнымъ причинамъ) минутный объемъ воздуха въ среднемъ повышается (на 8%—10%), при большихъ-же наоборотъ на столько же понижается.



Фиг. 28 (увелич. въ 2 раза).

1) Браниа, захваченная до верхнихъ отверстій; 2) 3) Браниа, всасывающая перерывы и съ раззадориваніемъ; 4) Браниа, съ раззадориваніемъ; черная, $\frac{1}{4}$ ч. послѣ инъекціи; 5) Тотъ-же препаратъ, $\frac{1}{4}$ ч. послѣ; 6) 7) Браниа, 1 ч. послѣ; 8) Браниа, 2 ч. послѣ; 9) Браниа, 3 ч. послѣ.

Дрезеръ, какъ сказано выше, наметъ замедленіе дыханія при кодеинѣ и считалъ возможнымъ даже сравнить его съ героиномъ. Имрессъ тоже говоритъ только о замедленіи дыханія. Heinzъ наметъ только паденіе дыханія при кодеинѣ. По Winternitzу дыханіе у человѣка подъ влияніемъ кодеина нѣсколько ускоряется, а легочная вентиляция немного увеличивается, но въ общемъ онъ находитъ, что дыханіе не нарушается. Такимъ образомъ детальнаго анализа измененія дыханія при кодеинѣ—по времени и дозѣ—упомянутые исследователи не даютъ. Единъ лишь Schröder отмѣчаетъ, что у кроликовъ отъ дозъ 0,015—0,020 частота дыханія въ общемъ падала, при дозахъ же 0,030—0,040—увеличивалась.

5. По **правильности ритма** дыханіе измѣняется; оно становится какъ бы съ переборами въ скорости и силѣ безъ замѣтной послѣдовательности (въ періодѣ ускоренія).

6. **Общая рефлекторная возбудимость** рѣзко и надолго (около 3-хъ часовъ) повышается.

Усиленіе рефлекторной возбудимости нѣкъмъ не отрицается, за исключеніемъ одного Vardet, который, экспериментируя на людяхъ, никогда не замѣчалъ возбужденнаго состоянія.

7. **Рефлекторная возбудимость дыхательнаго центра** значительно повышена (на 200—300 мм. разстоянія катушекъ) въ теченіе всего періода наибольшаго дѣйствія (3—4 час.).

Относительно возбудимости дыхательнаго центра въ литературѣ мы встречаемъ противорѣчивыя указанія. Такъ Имрессъ говоритъ, что она подъ влияніемъ кодеина повышается; наоборотъ, Winternitz находитъ, что она нѣсколько не понижена. Это противорѣчіе тѣмъ меньше понятно, что оба автора пользовались однимъ и тѣмъ же раздражителемъ—а именно углекислотой. Рефлекторная возбудимость центра до сихъ поръ экспериментально не испытывалась.

8. Ни **сна**, ни сонливости при среднихъ и большихъ дозахъ не наблюдается; наркотъ получается только—одновременно съ судорогами—при большихъ токсическихъ дозахъ (свыше 15—20 mgr. на кило); при меньшихъ, слабо-дѣйствующихъ дозахъ (до 4 mgr.) наступаетъ нѣкоторое спокойствіе, какъ бы намѣкъ на сонливость.

Въ старой фармакологической литературѣ относительно снаотворнаго дѣйствія кодеина существуетъ разногласіе: въ то время какъ Verthe и St. Veegard его признавали, Kunkel, Vardet и др. отрицали наркотическое дѣйствіе кодеина. Исследования Schröder'a, поименованнаго, окончательно рѣшили этотъ вопросъ не въ пользу кодеина.

9. **Наименьшая доза** кодеина, дѣйствующая (очень слабо) на дыханіе и общее состояніе—0,001 на кило; средняя доза—около 0,004 на кило, и большія дозы—до 0,008—0,002; съ послѣднихъ дозъ уже начинаются токсическія проявленія; летальная доза для кролика—40 mgr. на кило. Отношеніе минимальной дозы къ токсической, какъ 1:10, къ смертельной—какъ 1:40.

Schröder и Dott и Stockman считаютъ летальной дозой 100 mgr. на кило кролика; за ними ту же дозу принимаютъ и Dresse; этотъ послѣдній авторъ наметъ, что минимальная дѣйствующая доза равна около 6 mgr. на кило (10 mgr. для кролика вѣсомъ 1600 грм.); впрочемъ, онъ работалъ съ Codein. phosph. Имрессъ наименьшей дѣйствующей считаетъ 10 mgr., летальной 100 mgr., отсюда ихъ отношеніе какъ 1:10. Соглашаясь со всеми авторами относительно сравнительно большой ядовитости кодеина, мы на основаніи своихъ опытовъ не можемъ подтвердить ихъ абсолютныхъ цифръ.

10. **Температура** подъ влияніемъ кодеина незначительно понижается, не болѣе чѣмъ на 0,2°—0,3° C. даже при большихъ дозахъ.

Морфій.

Морфій составляетъ главную часть опиѣ—сгущеннаго сока спячотнаго мака (*Papaver somniferum*). Онъ содержится также и въ нѣкоторыхъ другихъ растеніяхъ, напр. въ *Humulus lupulus* изъ семейства Cannabineae.

Изъ опиѣ морфій былъ впервые полученъ Serturner'омъ, который въ 1817 году опубликовалъ свое исследование объ этомъ алкалоидѣ. Это вообще первый алкалоидъ, полученный изъ растительнаго царства въ чистомъ видѣ.

Химическая формула морфіа $C_{17}H_{19}NO_3$, но онъ кристаллизуется съ одной частицей воды ($C_{17}H_{19}NO_3 + H_2O$) въ безцвѣтныхъ, шелковисто-блестящихъ игольчатыхъ кристаллахъ ромбической системы. При нагреваніи морфіа съ избыткомъ соляной кислоты до 150° получается аморфинъ. Въ щелочномъ растврѣ онъ окисляется уже кислородомъ воздуха, причемъ образуется соединеніе, описываемое подъ названіемъ оксидморфина, который, по мнѣнію нѣкоторыхъ авторовъ, по-

лучается и в организмах, как продукт окисления морфия жизнедеятельностью тканевых элементов.

Из солей морфия практически наиболее важнее солянокислый морфий, который также кристаллизуется в больших, шелковисто-блестящих игольчатых кристаллах, имеет горький вкус и, в противоположность чистому алкалоиду, легко растворим в воде (в 20 ч. холодной и в 1 ч. горячей воды); он растворим также в глицерине и в спирте, в первом легче, нежели во втором. Для качественного определения морфия пользуются реакцией Fröhde, действием иодноватой кислоты и др. Реакция Fröhde состоит в том, что раствор 0,1 гр. молибденово-кислого натрия в 20 куб. сант. криной серной кислоты дает с раствором морфия красивую фиолетовую окраску, которая, постепенно изменяя свои оттенки, наконец исчезает.

Для определения химического характера морфия важны его реакции с газидиридами спиртов, с хлорным железом, а также получение кислотных дериватов морфия. Этими реакциями установлено, что в морфии имеется два гидроксильных остатка — один алкогольный, а другой фенольный, которыми и определяется известная группа реакций данного алкалоида. При составлении этой краткой химической характеристики морфия мы пользовались монографией Pictet'a (Die Pflanzenalkaloide, 1902), руководством органической химии Меншуткина, фармакологическим руководством Manquat и др.

Переходя к фармакологическим свойствам морфия, приходится в начале же отметить некоторое принципиальное различие во взглядах относительно действия морфия на животный организм. А именно, одни авторы Manquat⁷²⁾ утверждают, что эффекты морфия крайне различны у разных животных, а также у животных и человека; кроме того они зависят от возраста, пола, индивидуального предположения и тому подобных факторов, которых нередко даже невозможно учесть; в виду всего этого Manquat говорит, что необходимо остерегаться перенести выводы с животного на человека и с одного человека на другого и почти отказывается от обобщения добытых исследований фактов. Другие авторы, наоборот, у всех позвоночных животных находили действие морфия более или менее одинаковым и лишь колеблющимся в весьма незначительных фармакодинамических пределах, что легко объяснить степенью раз-

вития организма данного животного типа. В этом смысле высказываются, например Witkowski⁸³⁾ и Schröder⁷⁹⁾. Schröder — группу морфия разделил на две подгруппы: 1) подгруппу тетанизирующих веществ во главе с кодеином и 2) подгруппу наркотизирующих веществ с морфиями во главе. Впрочем, и сам морфий не лишен тетанизирующих свойств во втором периоде своего действия.

В общем у животных, стоящих на более низкой ступени развития, тетаническое влияние морфия выступает весьма отчетливо, у высших преобладает картина угнетения центральной нервной системы. Это уже отмечает Charvet⁸⁴⁾, исследовавший влияние опиума на животных. Dott и Stockman¹⁾ несогласны с тем, что действие морфия выражается периодами угнетения и периодами тетанических судорог. Вводя морфий непосредственно в кровеносную систему, они вызвали у животных немедленную столбняк. Эти авторы считают 0,37 солянокислого морфия смертельной дозой для кролика.

Относительно влияния морфия на дыхание в литературе нет почти противоречий: все согласны с тем, что дыхание становится реже и объем дыхания уменьшается (Gschelien⁸⁵⁾). Выделение углекислоты также было найдено по V. Bock¹⁾ уменьшенным, — у кроликов, например, до 53% нормальной величины; у крыс, вопреки этому уменьшения выделяемой углекислоты не замечается Fubin⁸⁶⁾.

В последнее время морфий, подобно кодеину, опять подвергся экспериментальной фармакологической оценке сравнительно с повышенным его производными, главным образом в отношении его влияния на дыхание.

Janisch⁸⁷⁾, производя опыты на самом себе, принимал per os 0,02 гр. морфия и нашел, что первоначальный минутный объем дыхания, равный 5376,0 куб. сант., спустя 2 ч. 24 мин. после приема морфия, упал до 4764,0 куб. сант., а частота дыхания с 18—19 понизилась до 16—17 в минуту. Слѣдует однако заметить, что через 1¼ час. после приема морфия частота дыхания еще осталась на начальной высоте (18—19 в минуту) а объем дыхания понизился всего до 5322,0 куб. сант.

Imrens¹⁴⁾, экспериментировавший на кроликах, нашел, что первая действительная доза морфия в 5 раз превышает дозу героина, т. е. равна 0,0025 про kilo животного; отношение первой действительной дозы к смертельной для морфия

равно 1 : 80. При средних дозах частота дыхания при морфии падает приблизительно на 25%; одновременно падает и минутный объем дыхания, причем единичная дыхательная экскурсия не углубляется. Нормальное углубление дыхания под влиянием примеси углекислоты к вдыхаемому воздуху при морфии не имеет места, следовательно он поражает дыхательный центр.

В самое последнее время, наконец, Brindi¹⁵⁾ пришел к убеждению, что ни один из дериватов морфия не может сравниться с ним по способности успокаивать дыхание при наименьшем нарушении его глубины; он признает также, что морфий наименее ядовит из всей группы.

Клиника по отношению к морфию не расходится во взглядах с экспериментальной фармакологией. Никто из клиницистов не отрицал выдающихся наркотических болеутоляющих и противоспазмических свойств морфия: они известны врачу-практику. Но с другой стороны побочное неблагоприятное влияние морфия на общее состояние, желудочно-кишечный канал и т. д. настолько общезвестны, что распространяться о них не приходится. Неудивительно поэтому, что наша наука стремилась найти средство, которое при всех положительных сторонах морфия не имело бы его отрицательных свойств. Соответствуют ли новые дериваты морфия, главным образом, героин и динин, этому идеалу, вопрос пока не разрешенный окончательно. Многие авторы ставят морфию в виде героина и кодеина [Holtkamp¹⁸⁾, Weiss¹⁷⁾, Bloch¹⁹⁾].

Другие авторы высказываются более осторожно [Brauser²⁵⁾, Léo²⁶⁾, Kohte²⁹⁾]; третьи, наконец, признавая новые дериваты морфия полезным приобретением терапии, отводят морфию все-таки первое место в симптоматическом лечении болевой [Клименко⁴⁴⁾].

Влияние морфия на дыхание и общее состояние.

О П Ы Т Ъ LXXIX.

Два пролива въсомъ:

контрольный 1600,0 } оба взрослые.
опытный 1540,0 }

Доза обимъ по 0,001 солянок. морфия на кило.

Кривая не приложена.

	Час.	мин.	Объемъ выдыхаем. воздуха въ 1' въ вб. смт.	Число дыханій въ 1'.	Емкость одного выдоха въ вб. смт.	Общая замѣчанія.
Среднее норм. дыханія . . .	—	—	640	90	7,1	
Послѣ морфия черезъ . . .	—	1	650	—	—	
	—	2	630	—	—	
	—	3	620	—	—	
	—	5	610	82	7,5	
	—	8	620	—	—	
	—	10	600	—	—	
	—	12	610	—	—	
	—	15	580	74	7,5	
	—	20	560	—	—	
	—	25	520	—	—	
	—	30	500	66	7,6	
	—	40	500	—	—	
	—	50	440	—	—	
	1	—	420	60	7	Успокоился, рефлекс. весьма низка.
	1	15	430	—	—	
	1	30	450	64	7	
	1	45	440	—	—	
	2	—	480	64	7,6	
	2	30	490	—	—	
	3	—	510	68	7,5	
	3	30	530	—	—	
	4	—	570	72	8	
	5	—	610	—	—	

Температура кролика до опыта..... 38,6° С.

Через 4 часа послѣ морфія..... 34,9° С.

Опыт этотъ показываетъ, что уже при дозѣ морфія—0,001 на кило—дыханіе немного падаетъ (въ теченіе 1 часа) но частотѣ и минутному объему дыханія (maximum на 1/2 нормального); объемъ отдѣляемаго дыханія незначительно колеблется въ сторону увеличенія. Восстановленіе дыханія длительно, чѣмъ паденіе.—Ритмъ дыханія незначительно сбивается къ концу дѣянія.

Контрольный кроликъ. Подъ вліяніемъ этой дозы морфія, онъ спустя 15 мин. сталъ немного спокоеннѣе и сѣлъ неподвижно. Спустя 30 мин. онъ иногда закрываетъ глаза, но не спитъ; при каждомъ раздраженіи реагируетъ болѣе вдале.—Чер. часъ онъ все еще сидитъ, но на видъ совершенно нормаленъ. Чер. 2 ч. приходитъ уже въ себя и бѣгаетъ самостоятельно.

Температура черезъ 2 ч. понизилась на 0,4° С.

О П Ы Т Ъ IXXX.

Два кролика вѣсомъ:

контрольный 1400,0 } оба молодые.
опытный 1280,0 }

Доза солянокисл. морфія обимъ по 0,004 на кило.

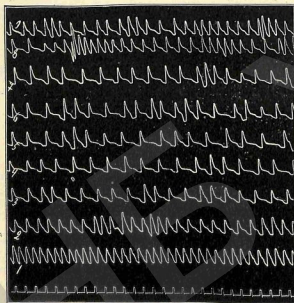
Часъ.	мин.	Объемъ выдыхаем. воздуха въ 1' въ куб. смт.	Число дыханій въ 1'.	Емкость одного выдоха въ куб. смт.	Обиія замѣчанія.	
Среднее норм. дыханія	—	440	74	6	Кроликъ очень спокойный.	
Послѣ морфія черезъ	1	480	—	—	Немного дрожитъ отъ привязки.	
—	2	440	—	—		
—	3	450	—	—		
—	5	450	—	—		
—	8	400	—	—		
—	10	410	—	—		
—	12	380	—	—		
—	15	380	54	7		
—	20	330	—	—		
—	25	280	—	—		
—	30	270	40	6,8		Замѣтно сталъ спокойнѣе.
—	40	280	—	—		
—	50	260	—	—	Рефлексы все время немного пониженъ.	
1	—	240	36	6,8		
1	15	270	—	—		
1	30	280	34	8		
1	45	270	—	—		
2	—	300	38	8		
2	30	300	—	—		
3	—	310	38	8		
3	30	350	—	—		
4	—	375	54	7		
4	30	360	—	—		
5	—	360	58	6,2		

Температура его до опыта..... 38,3° С.
Через 4 часа постъ морфия..... 35,1° С.

При этой дозе правильность дыхания немного страдает; на кривой (фиг. 29) заметно, что оно сбивается и по ритму и по характеру отдельных дыханий.—Дыхание здесь в течение 1—1½ часа постепенно падает, а затем уже восстанавливается, но гораздо медленнее — Минутный объем воздуха и частота дыхания уменьшаются в двое против нормы; глубина дыхания увеличивается немного (на 10%—20%), но не параллельно изменению частоты.

Контрольный прональ в первый момент немного оживлен; а спустя ½ часа он уже много спокоен и неподвижен; на раздражения реагирует слабее, чер. 45 м. уже как-бы забывается и немного сонлив. Чер. 1¼ глаза закрывают на 2—3 минуты и просыпается; чер. 1½—2 часа все еще вял и спокоен; передвигается неохотно. Чер. 3 часа уже почти оправился.

Температура его до морфия..... 39,1.
Через 3 ч. постъ..... 37,4.



Фиг. 29 (уменьш. на ¼).

1) Крив. норм. дыхания. 2) крив. через 15 м. постъ морфия. 3) чер. ½ ч. 4) чер. 1 ч. 5) чер. 1½ ч. 6) чер. 2 ч. 7) чер. 3 ч. 8) чер. 4 ч. 9) чер. 5 часов.

О П Ы Т Ь LXXXI.

Два кролика весом:

контрольный 1140,0 } оба молодые.
опытный 1200,0 }

Доза обимъ по 0,008 солинокисл. морфия на kilo.

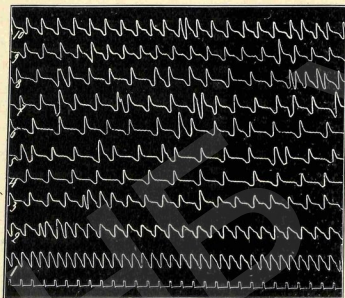
Час. мин.	Объем выдыхаем. воздуха въ л. въ кв. см.	Число дыханий въ 1'.	Емкость одного выдоха въ кв. сант.	Обимъ замѣчаніи.
Среднее норм. дыхания	498	72	7	
Постъ морфия черезъ	1 489	—	—	
— 2	460	—	—	
— 3	420	—	—	
— 5	400	54	7,4	Значительно успокоен.
— 8	410	—	—	
— 10	380	—	—	
— 12	340	—	—	
— 15	300	40	7,5	
— 20	280	—	—	
— 25	240	—	—	
— 30	230	28	8	
— 40	220	—	—	Сонлив и не шелохнется.
— 50	200	—	—	
1 —	230	32	7,2	нетса.
1 15	240	—	—	
1 30	220	30	7,3	Рефлексы все время понижены.
1 45	260	—	—	
2 —	260	36	7,2	
2 30	290	—	—	
3 —	300	40	7,5	
3 30	270	—	—	
4 —	300	40	7,5	
4 30	310	—	—	
5 —	350	46	7,6	

Температура до опыта..... 38,2° С.
Через 4 часа постъ морфия..... 34,6° С.

При этой дозе дыханіе измѣняется совершенно также, какъ и въ предыдущемъ опытѣ (при 4 мгт.), но только нѣсколько сильнѣе и продолжительнѣе. Ритмъ дыханія все еще по временамъ нарушается (см. фиг. 30).

Контрольный кроликъ. Черезъ 15 м. постъ морфия кроликъ какъ-бы озадаченъ; подымаетъ часто голову, уши прижимаетъ и по временамъ забывается.—Черезъ 30 м. онъ очень спокоенъ и вялъ, находится въ состояніи оглушенія. Чер. 45 м. онъ уже сонливъ, движенія крайне медленны и съ трудомъ. Чер. 1 часъ—спитъ часто просыпаясь, на бокъ не ложится. Чер. 1½ ч. лежитъ на животѣ (плашмя), все еще сонливъ и вялъ, при движеніи съ трудомъ тянетъ заднія ножки. Чер. 2 часа—сонливость меньше, начинаетъ уже передвигаться самостоятельно, но вяло, рефлексы немного понижены.—Чер. 3 часа сталь уже оправляется.

Температура его до морфия..... 39,1° С.
Постъ спустя 2 часа 37,6° С.



Фиг. 30 (уменьш. на 1/4).

1) Кривая нормальн. дыханія. 2) кривая дых. чер. 5 м. постъ морфия. 3) тоже чер. 15 м, 4) чер. 22 м. 5) чер. 1 ч. 6) чер. 1½ ч. 7) чер. 2 ч. 8) чер. 3 ч. 9) чер. 4 ч. 10) чер. 5 часовъ.

О П Ы Т Ъ LXXXII.

Два кролика вѣсомъ:

контрольный 1560,0 } на вѣдъ взрослые.
опытный 1420,0 }

Объемъ доза по 0,012 солянокисл. морфия на кило.

Кривая не приложена.

Час. мин.	Объемъ выдыхаем. воздуха въ л. въ вѣ. снт.	Число дыханій въ 1'.	Емкость одного выдоха въ вѣ. снт.	Общи замѣчанія.
Среднее норм. дыханія	— — 618	82	7,5	
Постъ морфия черезъ	— 1 600	—	—	
— 2 560	—	—	—	
— 3 520	—	—	—	
— 5 440	50	8,8		
— 8 420	—	—	—	
— 10 450	—	—	—	
— 12 400	—	—	—	Рефлексы сильно понижены.
— 15 380	36	10,6		
— 20 320	—	—	—	
— 25 280	—	—	—	
— 30 240	26	9		Сонливъ и все время совершенно спо-
— 40 240	—	—	—	коенъ.
— 50 220	—	—	—	
1 — 180	18	10		
1 15 190	—	—	—	
1 30 190	16	11,9		На раздраженія реагируетъ очень слабо.
1 45 200	—	—	—	
2 — 170	14	12,1		
2 30 160	—	—	—	
3 — 180	14	13		
3 30 220	—	—	—	
4 — 250	18	14		Рефлексы возобновляются.
5 — 270	—	—	—	
6 — 280	22	13		

Температура кролика до опыта..... 39,0° С.
Через 5 часов постъ морфия..... 35,1° С.

При этой дозе морфия дыхание падает гораздо сильнее (напоминает героин) и продолжительнее (около 3-х часов); восстановление повидимому еще медленнее. Частота дыхания здесь падает почти в 6 раз, объем же выдыхаемого в 1' воздуха—в 3-4 раза против нормы.—Соответственно этому падению—увеличивается постепенно глубина гажлого дыхания, повышается maximum до 2 раз больше нормальной глубины.—Замедляется преимущественно как самъ вдохъ такъ и время его наступления (пауза постъ выдохъ).—Ритмъ дыхания при этой дозе совершенно правильный все время.

Контрольный кролик.—Через 5 мин. постъ морфия кроликъ несколько оживленнее; уши вверх, больше бьгаает. Чер. 15 м. онъ уже совсемъ спокоен, сидит неподвижно, голову опускает внизъ и какъ-бы закрывается. Чер. 25 м.—явно сонлив, но выходитъ часто изъ этого состоянія съ признаками некотораго безпокойства. Черезъ 1/4 ч.—сидит съ закрытыми глазами и опущенной головой; положенный на бокъ—не мѣняетъ позиціи и сидитъ въ теченіе 8 минутъ, постъ чего переворудся и опять вытанулся на животъ; зрачки сужены; рефлексы понижены сильно; поднятъ за уши не обнаруживаетъ ни ригидности мышцъ ни наклонности къ онемотонусу. Чер. 1 часъ: изъ сонливо-оглушеннаго состоянія не выходитъ и даже не реагируетъ на слабыя постороннія раздраженія (толчекъ, стукъ),—все лежитъ на животъ съ прижатыми ушами и закрытыми глазами.—Чер. 1 1/4 ч. немного выходитъ изъ сонливаго состоянія и начинаетъ даже двигаться, но еще очень вяло; уложенный на бокъ—все лежитъ, но спустя 2 мин. отчулся и сталъ двигаться.—Чер. 1 1/2 ч.—уже бодрѣе, чаще ходитъ, но по временамъ выпадаетъ въ состояніе оглушенія на 1-2 мин. Зрачки нормальныѣ. Чер. 3 часа—движенія чаще и свободнѣе; дремота проходитъ. Рефлексы все еще понижены. Черезъ 4 часа совершенно оправился.

Температура повысилась..... на 1,6° С.

О П И Т Ъ LXXXIII.

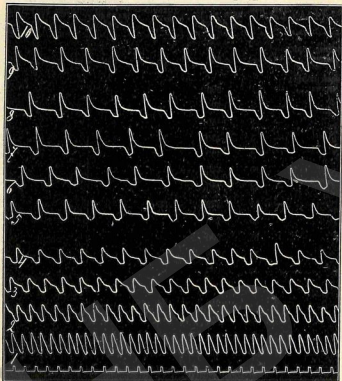
Кроликъ вѣсомъ 1460,0—молодой.

Введеть ему подъ кожу укусуюкснлсий морфій 0,008 на кило.

Час. мин.	Объемъ выдыхаем. воздуха въ 1' въ куб. смт.	Число дыханій въ 1'.	Емкость одного выдохъ въ куб. смт.	Общая замѣчанія.
Среднее норм. дыханія ...	— 632	76	8,3	
Постъ морфия черевъ	— 1 600	—	—	
— 2	520	—	—	
— 3	440	—	—	
— 5	420	54	7,8	
— 8	400	—	—	
— 10	320	—	—	
— 12	300	—	—	
— 15	280	38	7,4	
— 20	290	—	—	
— 25	300	—	—	Рефлексы все время понижены.
— 30	280	32	8,7	
— 40	260	—	—	
— 50	250	—	—	Кроликъ ведетъ себя очень спокойно.
1 —	240	26	9,0	
1 15	230	—	—	
1 30	240	22	10,9	
1 45	230	—	—	
2 —	250	22	11,4	
2 30	230	—	—	
3 —	250	24	10,4	
3 30	240	—	—	
4 —	270	28	9,6	
4 30	260	—	—	
5 —	310	34	9	

Температура до опыта 39,0° С.
Через 4 часа после морфия 35,3° С.

В этом опыте мы желали посравнить влияние уксуснокислого морфия с солянокислым в равной дозе (8 мг. на kilo). Рассматривая полученные цифры и кривая дыхания (фиг. 31) в связи с данными полученными при солянокислом морфии (оп. LXXXI) мы находим, что уксусная соль морфия действует несколько сильнее и длительнее чем солянокислая, при чем ритм дыхания совершенно правильный все время. Кривая дыхания очень напоминает таковую-же при героине.



Фиг. 31 (уменьш. на 1/4 велич.).

1) Крив. норм. дыхания. 2) крив. чер. 5 м. после уксус. морфия. 3) тоже чер. 15 м. 4) чер. 30 м. 5) чер. 1 ч. 6) чер. 1 1/2 ч. 7) чер. 2 ч. 8) чер. 3 ч. 9) чер. 4 ч. 10) чер. 5 часов.

ОПЫТЪ LXXXIV.

В этом опыте мы сконцентрировали все исследования над определенем токсической и летальной дозы морфия для кролика. Поступая совершенно по той же программе, по какой мы определяли эти дозы для опианских уже дериватов морфия, мы и на сей раз ограничиваемся наложением только некоторых наблюдений.

1) Доза солянок. морфия 0,015 на kilo. Кролик весом 1570,0—взрослый. Спусти 10 м. после выривания он уже сидит спокойно, закрывает глаза и сонлив. Через 20 м. он уже спит, но во времена просыпается, обнужаявая наклонность лечь. Положенный на бок проспал кривку ровно 40 м. Через 1 1/2 часа проснулся, съел; спустя минуту опять сонлив, лежит на животу голода на полу; во время этой сонливости стал вадрагивать, всерьез глгозом, каждый раз безпокойно просыпаясь; зрачки сужены. Через 1 1/2 часа вадрагивания исчезли; положенный на бок—опять проспал 25 м., после чего съел. Через 2 часа лежит на живот, ножки вытянуты; все еще спит, хотя не так кривку на раздражения почти не реагирует. Через 3 часа—еще сонлив и угнетен, при насыльственном укладывании на бок—уже срывается; зрачки нормальны. Через 3 1/2 часа сидит съ опущенной головой, не спит, но временам слегка вадрагивает. Через 4 часа—все еще сонлив, но легко выводится из этого состояния; при попытке кь движениям—позатывается; подрагивания исчезли. Через 5 часов—время от времени засыпает не надолго; в промежутках, начинает уже ходить, но съ грудом; в общем еще угнетен. Через 6 ч. сонливость проходит, вялость движений. Рефлексы нормальны. Температура понизилась на 3° С. Кь утру кролик совершенно бодр и здоров.

2) Кролик молодой весом 1320,0. Выривнуть солянокислый морфия 0,030 на kilo. Через 10 мин. он уже сидит неподвижно, закрывает глаза, но немного безпокоен. Через 20 м. спит уже, леж на боку. Через 1 час повернулся на живот и опять спит. Через 1 1/2 часа спит спокойно, на раздражения мало реагирует; оть укула булавкой—льшиво передвигается и немного безпокоится, но затмь опять впадает в сон. Через 2 часа начались обидя вадрагивания, мшавция ему спать. Через 2 1/2 ч. вадрагивания усилились и перешли в судороги преимущественно зад и вижних конечностей; сонлив, но не спит. Через 3 часа все воротается на одном мьсте и не может улечься; не засыпает, так как вадрагивание и общее безпокойство мшавать. Рефлексы немного уже повышены. Через 4 ч. тоже продолжается, но вадрагивание уже проходит. Через 5 ч. безпокоен и не спит; передвигания очень вялы. Через 6 ч. не спит и немного бодрее; движения свободнее. Температура понизилась на 2,2° С. Через 20 ч. оправился совершенно.

Из двух кроликов получивших по 0,040 на kilo—старшя (по вьсу—1780,0) остался жив, меньшя же (всьем вь 1400,0) погиб через два часа при явленях, напоминающих отравление героином. Для более точного определения летальной дозы морфия мы взяли взрослого кролика (всьем 1920,0), которому ввели подкожно 0,045 на kilo. Эта доза оказалась смертельной, так как кролик, после непродолжительного оглушения, при обидях судорогах и ошветотопуш погиб спустя 42 минуты.

М о р ф и й.

Таблица V.

№ опыта.	Морфий по мгт.	Морф. на язык.	Норма.	Через 5 мин.	Через 15 мин.	Через 25 мин.	Через 30 мин.	Через 45 мин.	Через 1 ч.	Через 1 1/2 ч.	Через 1 3/4 ч.	Через 2 ч.	Через 2 1/2 ч.	Через 3 ч.	Через 3 1/2 ч.	Через 4 ч.	Через 5 ч.	Через 6 ч.	Препарат в пробах		Препарат в пробах	
																			в 9 час.	в 10 час.	в 9 час.	в 10 час.
																			число давлений по Y	количество выдохов в литр, счит.	число давлений по Y	количество выдохов в литр, счит.
LXXIX	1 морф. мгт.	91	82	74	68	66	64	64	68	72	72	72	72	72	72	72	72	72	68,8	7,6	41,0	9,8
LXXX	4 морф. мгт.	74	75	68	66	64	64	64	68	72	72	72	72	72	72	72	72	72	68,8	7,6	41,0	9,8
LXXXI	8 морф. мгт.	72	74	70	68	66	64	64	68	72	72	72	72	72	72	72	72	72	68,8	7,6	41,0	9,8
LXXXII	12 морф. мгт.	76	82	76	74	72	70	70	74	78	82	82	82	82	82	82	82	82	76	8,3	38,4	11,4

В ы в о д ь.

Результаты перечисленных опытов и цифровые данные (см. табл. V) намъ показываютъ, что морфий до сльз своего вліанія на дыханіе ближе всѣхъ подходитъ къ героину, отличающагося отъ послѣдняго въ деталяхъ, которыя будутъ разобраны ниже.

Дѣйствіе морфія въ интересующемъ насъ направленіи въ общемъ сводится къ слѣдующему:

Реакція на дыханіе и общее состояніе спазмруется довольно быстро—черезъ 5—10 минутъ послѣ вприскиванія.

Ритмъ дыханія при малыхъ и среднихъ дозахъ морфія немного сбивается; при большихъ онъ совершенно ровный.

Самымъ характернымъ признакомъ дѣйствія морфія на дыханіе—есть замедленіе послѣдняго. Частота его, какъ мы видѣли, падаетъ уже при малѣйшей дозѣ (0,001 на 1/3, а при большой до 6 разъ противъ нормы; замедленіе дыханія идетъ постепенно, доходитъ до своего maximum, а затѣмъ наступаютъ длительное восстановленіе, которое начинается тѣмъ позже, чѣмъ выше доза (обратно кодену), отсюда: при 1 mgr. на выдо это замедленіе прогрессировало около 1 часа, при 12 mgr. оно продолжалось около 3-хъ часовъ. Объемъ выдыхаемого воздуха въ минуту падаетъ совершенно аналогично частотѣ, разница лишь въ количественномъ отношеніи, т. е. тамъ гдѣ частота уменьшалась на 1/3 нормы, объемъ дыханія падаетъ на 1/4 и тамъ напр. гдѣ первая уменьшалась въ 6 разъ,—второй падаетъ въ 4 раза противъ нормы. Что касается глубины дыханія, то при малыхъ и среднихъ дозахъ она незначительно и одинаково все время уменьшена, при большихъ же дозахъ она увеличивается постепенно, доходитъ до 2-хъ разъ больше нормальной (оп. LXXXII).

На дыханіе морфій дѣйствуетъ повидному очень долго;—продолжительность зависитъ отъ дозы и можетъ быть легко опредѣлена, если принять (по оп. LXXXIX), что восстановленіе дыханія длится въ 5 разъ больше паденія его.

Замедленіе дыханія происходитъ въ тѣхъ-же фазахъ, какъ и въ героинѣ (см. оп. LXXXII).

Общая рефлекторная возбудимость сильно понижена, особенно при среднихъ и большихъ дозахъ и продолжается около 2—3 часовъ (соотвѣственно періоду паденія дыханія.— Столько-же и въ томъ же періодѣ наблюдается и наркотическое дѣйствіе морфія; сонливость или сонъ (полюсы)—въ за-

висимости от дозы — наступает очень скоро. Наиболее крепкий и долгий сон вызывают дозы начальнаго токсическаго (15—20 mgr. на kilo); близкие же к смертельнымъ наоборотъ сна уже почти не даютъ и вызываютъ общее возбужденіе. — Температура при среднихъ и большихъ дозахъ (4—12 mgr.) понижается на 1°—1,5° С.

Отношеніе слабѣйшей дѣйствующей (0,001) къ смертельной = 1 : 45, а къ токсической, какъ 1 : 15.

Укуснокислый морфій повидому вліяетъ на дыханіе въ указанномъ выше смыслѣ — болѣе энергично и ровнѣо.

Вліяніе морфія на рефлекторную возбудимость дыхательнаго центра.

О П Ы Т Ъ LXXXV.

Раздраженіе центр. конца п. laryngeus sup. sin.

Кроликъ вѣсомъ 1620,0—взрослый.

Солянокислый морфій доза 0,004 на kilo.

Кривая не приложена.

Час. мин.	Расстояніе катушекъ въ см.	Результаты	Замѣчанія.	
Норма	— —	850—800	не отвѣчаютъ, еле замѣтный эффектъ.	Кроликъ спокойный.
		750	ясныя задержки въ выдохахъ.	
Послѣ морфія черезъ	— 15	700—650	ничего.	Явное пониженіе рефлект. возбудим.
		800—750	очень слабая реакція.	
		700—650	задержки въ выдохѣ.	
		600	вѣтъ ничего.	
		750—650	замедленія дыханія и задержки въ выдохѣ.	
		600—550	ничего.	
		750—700	едва замѣтная реакція.	
		650	слабыя задержки въ выдохѣ.	
		600	вѣтъ.	
		750—700	небольшая реакція.	
		650—600	ясныя задержки въ выдохахъ.	
		550	вѣтъ.	
		750	эффектъ слабѣе, чѣмъ въ нормѣ.	
		700—650	ничего вѣтъ.	
		750	задержки въ выдохѣ.	
		700—650	ясныя задержки въ выдохѣ.	
		550	почти отсутствіе дыханія.	

По различію въ силѣ эффектовъ при однихъ и тѣхъ же раздраженіяхъ и по различію въ силѣ тока для однихъ и тѣхъ же эффектовъ — мы заключаемъ изъ настоящаго опыта, что возбудимость дыхательнаго центра при морфій понижается и наиболее въ теченіе первыхъ двухъ часовъ. Пониженіе на 100 мм. разстоянія катушекъ.

О П Ы Т Ъ LXXXVI.

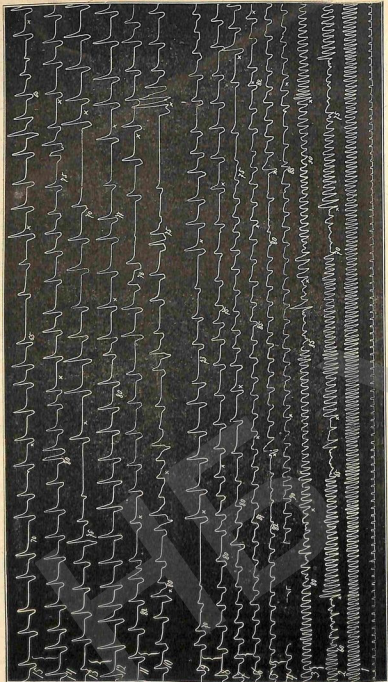
Раздраженіе центр. конца п. laryngeus sup. dext.

Кроликъ вѣсомъ 1470,0—взрослый.

Солянокислый морфій доза 0,008 на kilo.

Час. мин.	Расстояніе катушекъ въ см.	Результаты	Замѣчанія.		
Норма	— —	900	безъ дѣйствія.	Кроликъ очень чувствительный.	
		850—800	ясныя задержки въ выдохѣ.		
		750—600	задержки почти до отсутствія дыханія.		
Послѣ морфія черезъ	— 15	900—850	ничего.	Рефлексы понижены. Кроликъ очень спокоенъ.	
		820—800	уже задержки въ выдохѣ.		
		— 30	870—850 } 820—800 } ничего вѣтъ.		
		750	Слаб. эффектъ въ видѣ замедленія дыханія (какъ при героніѣ).		
		800—750	вѣтъ.		
		700	задержки въ выдохѣ и замедленіе.		
		2 —	820—800		ничего.
		780—750	слаб. эффектъ замедленія дых.		
		3 —	800—770		не даетъ реакціи.
		750—700	есть небольш. задержки въ выдохѣ и замедленіе дыханія.		
		4 —	800—700	вѣтъ.	
		650—600	даетъ слабый эффектъ, гораздо меньше чѣмъ въ нормѣ.		

Разсматривая приложенную кривую (фиг. 32) не трудно замѣтить, что при этой дозѣ морфія возбудимость дыхательнаго центра понижена (на 150—200 мм.) болѣе, чѣмъ въ предыдущемъ опытѣ, гдѣ доза была вдвое меньше. — На этой-же кривой мы замѣчаемъ явленіе, наблюдавшееся при героніѣ, именно—еще болѣе замедленіе дыханія надъ вліяніемъ чувствительнаго раздраженія центра.



Фиг. 24 (продолж. к в. 2 (рис. 1)).

3) Кривая дыхания после перерыва правого ветвления сердца (рис. 28) раздраженою ногою до прекращения морфия. 4) Раздражение нерва чр. 5, часа после морфия. 5) Тоже чр. 15 час. 6) Тоже чр. 1 час. 7) Чр. 1 час. 8) Чр. 2 часа. 9) Чр. 3 часа. 10) Чр. 4 часа. 11) Чр. 5 часов. 12) Чр. 6 часов. 13) Чр. 7 часов. 14) Чр. 8 часов. 15) Чр. 9 часов.

О П Ы Т Ъ I.LXXXVII.

Раздражение цент. конца л. vagus sin. другою нѣтъ.

Кроликъ вѣсомъ 1910,0—взрослый.

Солянокислый морфій доза 0,008 на кило. *)

Час. мин.	Расстояние катодъ въ мм.	Результаты:	Замѣчания.	
Норма	800—700	не отвѣчаетъ.		
	650—600	поверхностность дыхания.		
	550—500	почти остановки дыхания.		
Послѣ морфія черезъ	— 15	700—650	нѣтъ.	
		600—550	дыханіе немного поверхностно, остановки нѣтъ.	
	— 30	650—600	нѣтъ эффекта.	Кроликъ спокоеенъ и сопливъ.
		550—500	остановки не даетъ, а только пониженіе и замедленіе дыхания.	
	1 —	650—550	нѣтъ реакціи.	Рефлексы понижен.
		500	очень слабое замедленіе и поверхностность дыхания.	
		450	реакція спльгѣ, по остановкѣ не даетъ.	
	2 —	650—550	ничего.	
		500—450	эффектъ какъ въ предыдущемъ.	
	3 —	650	нѣтъ.	
		600—550	есть эффектъ.	При раздраженіяхъ (слуховыхъ и механическихъ) — вздрагиваетъ.
		500	наклонность къ остановкѣ.	
	4 —	650—600	замедленіе дыхания.	
		550—500	замедленія въ видѣ остановокъ на вдохѣ.	

Этотъ опытъ показываетъ, что морфій понижаетъ возбудимость центра и на рефлексы съ блуждающаго нерва.—Пониженіе длится около 3-хъ часовъ.—Рассматривая цифровыя данныя силы раздраженій, мы видимъ напр., что для раннихъ эффектовъ — нормально требуется сила тока въ 650 мм., а черезъ 1—2 часа уже 500 мм., т. е. токъ, который въ норме давать уже остановку дыхания.

*) Кривая въ сожальнію не приложена, т. к. испорчена цинкографомъ.

В ы в о д ъ .

Приведенных трех опытов съ раздраженіемъ дыхательнаго центра при морфін — достаточно, чтобы уясниться на сколько возбудимость его угнетается. И въ этомъ отношеніи морфій представляетъ наибольшее сходство съ героиномъ, развѣда однако количественная, такъ какъ при морфін пониженіе этой возбудимости повидимому слабѣе, чѣмъ при героинѣ. Какъ съ блуждающаго, такъ и съ верхнегортаннаго нерва рефлекторная дѣятельность дыхательнаго центра угнетается при морфін на 100—150 мм. противъ нормы. Замедленіе дыханія, свойственное морфію, становится еще большее при одновременномъ раздраженіи центра (индуктивн. токомъ). Пониженіе возбудимости центра при морфін продолжается около 2—3 часовъ.

Вліяніе морфія на газообмѣнъ.

О П Ы Т Ь LXXXVIII.

Кролики № II. — Доза солянокислаго морфія 0,006 на кило.

Опытъ состоялъ изъ трехъ 9-часовыхъ періодовъ: нормальный, съ морфіемъ и послѣдовательный. Промежутки между ними — около 1 часа.

ЧТО ИЗМѢРИЛОСЬ.	Нормальный періодъ.	Морфійный періодъ.	Послѣдовательный періодъ.
Вѣсъ кролика передъ посадкой въ аппаратъ	2308 гр.	2217 гр.	г
„ „ по вынутіи изъ него.....	2283 „	2205 „	г
Потера въ вѣсѣ за время опыта	25 гр.	12 гр.	г
Собрано за 9 часовъ:			
углекислоты	26 „	19 „	ж
водяныхъ паровъ	19 „	12 „	ж
кала и мочи	н е б ы л о.		
Всего	45 гр.	31 гр.	ж
Предполагаемое количество поглощеннаго кислорода—по разности между суммой выдѣленныхъ веществъ и потерей въ вѣсѣ	20 „	19 „	ж
Отношеніе кислорода, выдѣленнаго въ формѣ CO_2 къ поглощенному O	1:1,1	1:1,4	ж
Температура кролика передъ опытомъ ...	39,5°	29,8°	ж
„ „ точноа послѣ опыта.	34,8°	38,8°	ж
Средняя тяга воздуха, проходившаго черезъ камеру (въ 1 мин.)	3,2 л.	3,5 л.	ж
Разрѣженіе воздуха въ камерѣ	—12 мм.	—12 мм.	ж
Температура окружающаго воздуха.....	13,5°R	13,5°R	ж

Желая в несколько уменьшить естественную неточность получаемых при расчете на сутки цифр газообмена, мы в следующих опытах предпочли ввести два 12-часовых периода, игнорируя последовательный.

О П Ы Т Ь LXXXIX.

Кролик № I. — Доза солянокислого морфия 0,004 на кило.

ЧТО ИЗМЕРЯЛОСЬ.	Нормальный период 12-часовой.	Морфинный период 12-часовой.
Весь кролика перед посадкой в аппарат...	1736 гр.	1622 гр.
" " по вынуту из него.....	1709 "	1608 "
Потеря в весе за время опыта	27 гр.	14 гр.
Собрано за 12 часов:		
углекислоты	24 "	18 "
водяных паров	23 "	14 "
мочи.....	н е б ы л о.	
кала.....	0,5 гр.	0,2 гр.
Всего.....	47,5 гр.	32,2 гр.
Предполагаемое количество поглощенного кислорода по разности между суммой выделенных веществ и потерей в весе.....	20,5 гр.	18,2 гр.
Отношение кислорода выделенного в форме CO ² к поглощенному O.....	1:1,2	1:1,4
Температура кролика перед опытом.....	39,5°	39,1°
" " тотчас после опыта.....	38,7°	38,5°
Средняя температура воздуха, проходящего через камеру (в 1 мин.).....	2,6 л.	2,8 л.
Разрешение воздуха в камере.....	— 12 мм.	— 12 мм.
Температура окружающего воздуха.....	12,5° K	14° K

О П Ы Т Ь XC.

Кролик № IV. — Доза солянокисл. морфия 0,008 на кило.

ЧТО ИЗМЕРЯЛОСЬ.	Нормальный период 12 ч.	Морфинный период 12 ч.
Весь кролика перед посадкой в аппарат.....	1357 гр.	1337 гр.
" " по вынуту из него.....	1339 "	1325 "
Потеря в весе за время опыта.....	18 "	12 "
Собрано за 12 часов:		
углекислоты.....	14 "	15,5 "
водяных паров.....	14 "	9,5 "
мочи.....	н е б ы л о.	
кала.....	2,5 "	3,2 "
Всего.....	30,5 гр.	28,2 гр.
Предполагаемое количество поглощенного кислорода по разности между суммой выделенных веществ и потерей в весе.....	12,5 гр.	16,2 гр.
Отношение кислорода выделенного в форме CO ² к поглощенному O.....	1:1,2	1:1,4
Температура кролика перед началом опыта ..	38,4°	38,4°
" " тотчас после опыта.....	38,4°	38,1°
Средняя температура воздуха, вентилирующего камеру (в 1 мин.).....	4 л.	4,1 л.
Разрешение воздуха в камере.....	— 12 мм.	— 12 мм.
Температура окружающего воздуха.....	14,5° K.	14,5° K.

Как видно, цифровые результаты двух последних опытов в несколько расходятся между собою, как это наблюдалось и при герониве. Желая получить более верные и точные данные газообмена с принятием в расчет ежедневных колебаний жизненных процессов организма, мы поступили точно так же, как и при герониве (опыт XXXI), а именно мы испытали на одном и том же кролике 3 нормальных периода и столько же с морфинем, по 12 часов каждый и с перерывами на сутки после каждого периода; после этого мы составили средние цифры для нормального состояния с такими же за морфинные периоды. Вот полученные нами результаты.

В ы в о д ъ .

Рассматривая изложенные опыты мы находим, что газообмѣн при морфинъ немного измѣняется.

По общему выводу изъ полученныхъ цифръ оказывается, что выдѣленіе углекислоты и водяныхъ паровъ, какъ абсолютное такъ и на кило вѣса, нѣсколько падаетъ: CO_2 — въ среднемъ на 15%—20%, а H_2O — около 12%—15%.

Количество поглощаемого животнымъ кислорода колеблется на нѣсколько процентовъ то въ ту то въ другую сторону, такъ что въ общемъ можетъ быть признано почти не мѣняющимся.

Количество поглощаемого при морфинѣ кислорода несомнѣнно превалируетъ надъ тѣмъ его количествомъ, которое выдѣляется животнымъ за тотъ-же періодъ въ формѣ CO_2 ; принявъ это послѣднее за единицу, а первое, т. е. поглощаемый кислородъ за переѣнную величину, мы получаемъ въ среднемъ такіа отношенія: въ нормальномъ состоянн какъ 1:1,2, а при морфинѣ какъ 1:1,4.

Резюме изслѣдованій въ связи съ литературными данными о морфинѣ.

1. По **быстротѣ** наступленія и **длительности** дѣйствія морфинѣ ближе всего подходитъ къ днорину. Но силѣ дѣйствія на дыханіе приближается къ героину.

2. **Замедленіе дыханія** постепенное (въ теченіе 1—2 часа) и довольно значительно: въ $1\frac{1}{2}$ раза противъ нормы при малыхъ и въ 4—6 при большихъ количествахъ. Возстановленіе частоты дыханія въ 5 разъ продолжительное его паденія. Замедленіе въ фазѣ вдоха; выдохательная пауза удлиняется, какъ при героинѣ, но слабѣе.

3. **Глубина** дыханія незначительно и равномерно все время увеличена; только при большихъ дозахъ она можетъ усилиться въ $1\frac{1}{2}$ —2 раза по сравненію съ нормой.

4. Въ общемъ **провѣтриваніе** легкихъ замѣтно страдаетъ, уменьшаясь въ $1\frac{1}{2}$ до 2 разъ (въ зависимости отъ дозы).

Относительно паденія дыханія все авторы согласны между собою и съ нашими выводами, не различая однако деталей по времени и дозамъ препарата.

5. **Правильность ритма** дыханія при большихъ дозахъ совершенно не нарушается, при малыхъ немного сбивается.

6. **Общая рефлекторная возбудимость** сильно понижена, особенно при среднихъ и большихъ дозахъ и продолжается около двухъ часовъ (соотвѣственно періоду паденія дыханія).

7. **Рефлекторная возбудимость** дыхательнаго центра явно понижена, какъ съ буджадопомъ, такъ и съ вернегортаннаго перва (на 100—150 мм. разстоянн катушекъ). Вѣдкое раздраженіе перва усиливаетъ эффектъ замедленія дыханія такъ же, какъ это наблюдалось при героинѣ.

Данный фактъ въ связи съ найденнымъ *Irpen's*омъ пониженіемъ автоматической возбудимости дыхательнаго центра указываетъ на несомнѣнное участіе его въ дѣлѣ пониженія дыханія и послѣдовательное вліаніе на газообмѣнъ.

8. **Газообмѣнъ** при морфинѣ немного понижается: количество углекислоты и воды нѣсколько падаетъ (на 12%—15%), количество же поглощаемого кислорода почти не измѣняется.

Всѣмъ при морфинѣ нашель пониженіе выдѣленія углекислоты какъ результатъ косвенно ослабляющаго вліанія морфинъ на распадъ углеводовъ въ тѣлѣ; на разложеніе азотистыхъ веществъ въ организмѣ морфинъ оказываетъ болѣе слабое вліаніе.

9. **Наркотическое дѣйствіе** морфинъ сильнѣе всѣхъ прочіихъ средствъ и выражается въ сонливости или въ полномъ снѣ въ зависимости отъ дозы. Наиболее дѣйствительны въ этомъ отношенн большія дозы.

10. **Наименьшая дѣйствующая на дыханіе доза** — съ 1 мгр. на кило; большая — 8—15 мгр.; токсическая доза — 15 мгр. на кило, смертельная — 45 мгр. Отношеніе первой дѣйствующей къ токсической — 1:15, къ смертельной — 1:45.

Какъ мы видѣли, *Dott* и *Stockman* опредѣляютъ для кролика смертельную дозу того же соляннскаго морфинъ въ 0,37 на кило (*Irpen's* находятъ отношеніе дѣйствительной дозы къ смертельной, какъ 1:80).

11. **Температура** при среднихъ и большихъ дозахъ понижается на 1° — $1,5^\circ$ C.

Сравнительная оценка действия всех пяти алколоидов и заключительный вывод.

Резюмировать в кратких чертах действие каждого из пяти интересующих нас алколоидов, мы теперь попытаемся, в том же порядке, посправить все эти средства между собою и попутно вывести кой-какие соображения.

1. Действие проявляется **быстрее** всего при героинѣ, немного медленнѣе при морфинѣ, дionинѣ и кодеинѣ и еще позже при перонинѣ.

Ипрекс тоже отмѣчает наибольшую скорость действия героина в сравненіи съ другими. Конечно, распределение это относится только къ подкожному прихвѣнью.

По **длительности** действия средства эти распределяются въ слѣдующемъ нисходящемъ порядкѣ: перонинъ, героинъ, морфинъ, дionинъ и кодеинъ. Кодеинъ почти вдвое длительно действуетъ, чѣмъ перонинъ; морфинъ же равенъ въ этомъ отношеніи дionину.

Эту сравнительную длительность мы определяли по скорости восстановления дыханія при минимальныхъ и максимальныхъ действительныхъ дозахъ.

По **силѣ** вліянія на дыханіе мы различаемъ эти средства такъ: на первомъ планѣ — героинъ, ближе всего къ нему — морфинъ, далѣе идутъ перонинъ и дionинъ и, наконецъ, на особомъ мѣстѣ — кодеинъ.

Для одинаковаго действия на дыханіе (въ смыслѣ пониженія) необходимо: героина $\frac{1}{4}$ мгт. на кило, морфинъ — 4, перонина 6—8, дionина — около 25 мгт., кодеинъ же въ объемѣ либо не вліяетъ въ указанномъ смыслѣ на дыханіе, либо повышаетъ его. Ипрекс даетъ такую же разставку по силѣ действия, въ 12 разъ слабѣе на послѣднемъ планѣ, считаетъ его въ 20 разъ слабѣе героина; тоже находить и Дрезеръ, признавая кодеинъ въ 12 разъ слабѣе героина. Несогласіе наше приходится объяснить только тѣмъ, что названные авторы сравнивали первоначальные періоды вліянія обоихъ препаратовъ, т. е. тотъ моментъ, когда кодеинъ (въ большой дозѣ) даетъ некоторое паденіе дыханія, которое очень быстро восстанавливается и дальнѣе, какъ мы видѣли, уже все время повышается морю. Такимъ образомъ, признавъ кодеинъ повышающимъ (или неизмѣняющимъ) дыханіе, нельзя его и сравнивать по силѣ действия съ препаратомъ совершенно обратнаго направленія.

2. Что касается сравнительнаго вліянія этихъ средствъ на дыханіе — по частотѣ его, то оно больше всего замедляется при героинѣ и морфинѣ, а меньше всего при перонинѣ и дionинѣ, при кодеинѣ же оно почти не измѣняется или даже (при дозахъ действительныхъ) — ускоряется. Для поясненія границъ — приводимъ примѣры: доза въ 4 мгт. на кило замедляетъ дыханіе (maximum) — при героинѣ на 90%, при морфинѣ на 54%, при перонинѣ на 34% и дionинѣ — на 32%.

Ипрекс даетъ слѣдующую сравнительную цифровую характеристику замедленія дыханія для среднихъ дозъ: при героинѣ на 50%, при морфинѣ на 25%, перонинѣ на 14%, дionинѣ на 11% и кодеинѣ на 5%. Сравнительные опыты на людяхъ (Winternitz, Janisch) показали, что при героинѣ частота дыханія упала съ 16 до 12, тогда какъ при морфинѣ — съ 18 до 16, при дionинѣ не измѣнялась, а при кодеинѣ — повысилась съ 13 до 14 въ 1'.

3. По **глубинѣ** дыханія на первомъ планѣ стоитъ героинъ; при немъ объемъ cadaго дыханія усиливается въ объемѣ въ $1\frac{1}{2}$ —3 раза противъ нормы, тогда какъ при морфинѣ — въ $1\frac{1}{2}$ —2 раза, при перонинѣ только на $\frac{1}{3}$ и при дionинѣ на $\frac{1}{4}$ нормальнаго объема; при кодеинѣ въ среднемъ глубина дыханія не измѣняется.

Виндл распределяетъ эти препараты по глубинѣ дыханія такъ: героинъ, перонинъ, кодеинъ, дionинъ и наименѣе — морфинъ.

Ипрекс заявляетъ, что глубина дыханія увеличивается при героинѣ постоянно и наиболее въ сравненіи съ другими дериватами морфия, — при самомъ же морфинѣ дыханіе не углубляется.

4. **Легочная вентиляция** (по минутному объему воздуха) падаетъ при героинѣ въ 4 раза противъ нормальной, тогда какъ при морфинѣ она понижается въ $1\frac{1}{2}$ раза, при перонинѣ на $\frac{1}{4}$ и дionинѣ на $\frac{1}{3}$ нормальной; при кодеинѣ же — въ среднемъ — оно не нарушается.

Приведенная количественная оценка провѣтриванія легкихъ взята для примѣра по среднимъ дозамъ препаратовъ. Изъ авторовъ, сравнивавшихъ въ этомъ направленіи дериваты морфия необходимо опять назвать Ипрекс'a, который нашелъ, что минутный объемъ дыханія при героинѣ падаетъ менѣе, чѣмъ при всѣхъ прочихъ средствахъ. Выше (см. выводы при героинѣ) мы уже видѣли въ чемъ лежитъ причина такого несогласія съ нашими результатами.

Нейзъ путемъ крайне несовершенныхъ исследованийъ пришелъ къ заключенію, что при кодеинѣ дыханіе (минутный объемъ) падаетъ больше чѣмъ при морфинѣ. Наконецъ, Janisch на людяхъ

удовлетворился, что при морфин и героинь легочная вентиляция на столько же уменьшалась, насколько при кодеинь и дionинь увеличивалась.

5. По ритму дыхания наблюдается следующее: дionинь совершенно не нарушает правильности, героинь выравнивает его, морфин в малых количествах немного нарушает правильность, кодеинь же и перонинь периодически вызывают некоторую неправильность ритма.

6. Общая рефлекторная возбудимость наиболее понижается при морфин и слабеет при героинь; при перонинь и дionинь она временно и немного повышается, при кодеинь же долго и значительно повышается.

Ипрекс находит, что только перонинь и дionинь действуют возбуждающим образом даже в малых дозах. Schröder считает кодеинь в противоположность морфинь сильным возбуждающим рефлекторной деятельности.

7. Рефлекторная возбудимость дыхательного центра рѣже всего понижается при героинь, несколько слабее при морфин; перонинь почти не дает, а при дionинь и особенно кодеинь она даже повышается.

Никто изъ прежнихъ исследователей не изучалъ рефлекторной возбудимости центра при дериватахъ морфинъ ни сравнительно, ни абсолютно. Исследованность автоматическую (на CO₂) возбужденности дыхательного центра; такъ, Ипрекс находитъ, что дionинь, перонинь и въ особенности героинь не угнетаютъ въ этомъ направлении центра, морфинъ же и кодеинь понижаютъ автоматическую его возбудимость; съ другой стороны Winternitz заявляетъ, что при кодеинь и дionинь автоматическая возбудимость центра не нарушена, при героинь же подавлена.

8. Газообмѣнъ нарушается (понижение CO₂ и H₂O) немного и въ одномъ и томъ же направлении при героинь и морфинъ, но при героинь несколько больше; при перонинь газообмѣнъ почти вовсе не измѣняется. Потребление кислорода при героинь и морфинъ почти не измѣняется.

Какъ уже выше упоминалось, мы не исследовали газообмѣна при дionинь и кодеинь. Тамъ было поэтому интересно привести сравнительные данные другихъ экспериментаторовъ, которые впрочемъ изучали газообмѣнъ по способамъ односторонняго и мѣтле точнѣе (см. стр. 97). Ипрекс наметилъ, что потребление кислорода при героинь понижается, а при дionинь и перонинь (въ связи съ ихъ возбуждающимъ дѣйствиемъ) — увеличивается. Dreser тоже находитъ, что при героинь поглощеніе кислорода падаетъ, а при кодеинь (въ періодъ возбужденія) оно усиливается. Что касается

Winternitz'a, то онъ утверждаетъ, что потребление кислорода въ сколько понижается при кодеинь, дionинь и героинь; продукція же CO₂ при героинь падаетъ, а при дionинь и кодеинь увеличивается.

9. Наркотически (въ смыслѣ сна) дѣйствуютъ явно и почти равно только морфинъ и дionинь. Снотворное вліяніе перонина и кодеина весьма незначительно, при героинь же наблюдается особое состояніе ошумленія — нѣчто въ родѣ каталепсиса или паралитической слабости.

Schröder, сравнивая морфинъ и кодеинь признаетъ первый наркотическимъ, второй же преимущественно снурокнымъ. Frommiller находитъ, что снотворное дѣйствіе кодеина въ 6—8 разъ слабѣе такого же — морфинъ. Dotti и Stockman и считаютъ героинь болѣе сильнымъ наркотикомъ, чѣмъ морфинъ и отрицаютъ снотворное дѣйствіе кодеина.

10. Дозы для кролика — на кило вѣса:

	геронинь,	перонинь,	dionинь,	кодеинь,	морфинъ.
1. Перв. дѣйствующая.....	0,0005	0,002	0,001	0,001	0,001.
2. " токсическая.....	0,005	0,015	0,025	0,010	0,015.
3. " смертельная.....	0,050	0,032	0,060	0,040	0,045.
отношеніе первой ко второй	1:10	1:7,5	1:25	1:10	1:15.
" " къ третьей	1:100	1:16	1:60	1:40	1:45.

Отсюда по ядотности средства эти распределяются такъ: наиболее ядовитъ перонинь, за нимъ слѣдуетъ кодеинь, среднее мѣсто занимаетъ героинь, затѣмъ идетъ морфинъ и наименѣе ядовитъ — дionинь.

Въ опредѣленіи ядотности и дозъ для сравнимаемыхъ нами средствъ большинство авторовъ рѣзко расходятся. Cl. Bergard считаетъ кодеинь ядовитѣе морфинъ; Schröder, признавая тоже самое, опредѣляетъ смертельную дозу кодеина для кролика — въ 0,1 на кило; наоборотъ, Dotti и Stockman для того же животного считаютъ смертельной дозой морфинъ 0,37 (3), а кодеина и героина около — 0,1. St. Martin находитъ героинь ядовитѣе морфинъ. Brindis считаетъ ядотности эти средства по ядотности въ такомъ порядкѣ: героинь, перонинь, кодеинь, дionинь и морфинъ.

Ипрекс исходя изъ того положенія, что ядотности средства опредѣляется отношеніемъ первой дѣйствующей дозы къ летальной находить слѣующее: героинь 1:200, морфинъ 1:80, дionинь 1:16, кодеинь 1:10.

Въ своемъ распредѣленіи этихъ алкоидовъ по ядотности мы сочли упомянутому мѣру Ипрекс'a не вполнѣ точной и руководствуясь соображеніемъ, что въ практическомъ смыслѣ подъ ядотностью мы разумѣемъ известную способность и степень — вообще неблагоприятнаго, опаснаго (а не только смертельнаго) дѣйствія, мы избрали масштабомъ ядотности — отношеніе первой

действующей дозы къ слабишей токсической, и только тамъ гдѣ эти отношенія приблизительно равные (кодеинъ и героинъ) — мы приняли въ расчетъ и детальный дозы.

11. Температура понижается болѣе всего при героинѣ и морфинѣ, менѣе при пернинѣ; при донинѣ и кодеинѣ она почти не понижается.

Къ приведеннымъ сравнительнымъ результатамъ вліянія морфия и его дериватовъ на дыхательную сферу и общее состояние организма необходимо добавить нѣсколько бѣглахъ замѣчаній и личныхъ впечатлѣній о достоинствахъ и недостаткахъ этихъ алкоидовъ въ теоретическомъ и практическомъ отношеніи.

По своему физиологическому дѣйствію на дыханіе героинъ стоитъ ближе всего къ морфию, донинъ же къ кодеину; среднее и наименѣе видное положеніе между этими двумя парами занимаетъ пернинъ. Онъ какъ это мы видѣли — по однимъ проявленіямъ (пониженіе дыханія, повышеніе общей возбудимости, наркотическое дѣйствіе) приближается къ донину, по другимъ (по вліянію на ритмъ дыханія, дыхательный центръ, температуру и по силѣ дѣйствія) — къ морфию. Въ общемъ въ пернинѣ больше, чѣмъ въ какомъ либо другомъ изъ этихъ пяти средствъ замѣчается непостоянство и неравномѣрность дѣйствія, зависящая отъ происходящей въ организмѣ какъ-бы борьбы двухъ началъ — возбуждающаго и угнетающаго, изъ которыхъ первое преобладаетъ въ началѣ, а второе въ концѣ дѣйствія. По своей слабости и неопредѣленности дѣйствія на дыханіе и общее состояніе, а главное по своей ядовитости пернинъ не можетъ считаться замѣстителемъ ни морфия ни кодеина. Riegar, принимая во вниманіе еще и вредное вліяніе пернина на кровяное давленіе, прямо указываетъ, что его возможно примѣнять только при условіи самаго усерднаго наблюденія за больнымъ. Другіе клиническіе наблюдатели тоже отмѣчаютъ нѣкоторыя побочная явленія при пернинѣ (потъ, головная боль, жегеніе въ горлѣ и пр.) и вообще отнесены къ нему довольно безразлично.

Героинъ какъ уже упомянуто по фармакологическому своему вліянію на дыхательную дѣятельность и общее состояніе весьма близокъ къ морфию, превосходя его по степені и быстротѣ вліянія на сферу дыханія, а уступающа ему немного по болѣе ядовитости и меньшему наркотическому и успокоивающему общую возбудимость дѣйствію. Отсюда по данно-

установившейся репутациі морфия — не трудно вывести сравнительную характеристику героина по благоприятнымъ и неблагоприятнымъ сторонамъ его дѣйствія, которое съ извѣстной оговоркой и перенеси на больного человѣка. Уже Dresser высказалъ (стр. 19) совершенно справедливый теоретическій взглядъ на пользу замедленія вдоха отъ героина при острымъ бронхитѣ. Къ этому слѣдуетъ прибавить, что мотивированная такая польза еще болѣе усугубляется, если принять въ расчетъ, что одновременно съ желаннымъ замедленіемъ вдоха героинъ сильно повышаетъ рефлекторную возбудимость дыхательнаго центра и такимъ образомъ уменьшаетъ то раздраженіе, которое и является причиной ускореннаго, но поверхностнаго дыханія при бронхитахъ. Здѣсь же кстати скажемъ, что героинъ, угнетая сильнѣе всѣхъ прочихъ средствъ рефлекторную возбудимость центра долженъ пользоваться наибольшимъ примѣненіемъ и преимущественно предъ другими препаратами — для устраненія всякаго рода кашлевой и болевой раздражительности въ дыхательныхъ путяхъ, при условіи конечно, если въ данномъ патологическомъ случаѣ вопросы, связанные съ пониженіемъ дыханія или усиленіемъ дыхательныхъ экскурсій не играютъ особенной роли. Но есть и обратные случаи, гдѣ намъ кажется — съ героиномъ слѣдовало-бы считаться, такъ какъ онъ, особенно въ большой дозѣ, давая своимъ седативнымъ дѣйствіемъ только субъективное облегченіе, — можетъ одновременно, благодаря значительному углубленію дыханія и усиленію экскурсій грудной кѣтки, — вызвать болѣе или менѣе нежелательное воздѣйствіе на основную процессъ (различн. виды кровоизліянія, острый распространенный плейритъ и т. п.).

Съ другой стороны извѣстно много и такихъ состояній, гдѣ одновременно съ успокоеніемъ кашля весьма желательно и болѣе углубленіе дыханія (при атакектазахъ, вынотные плейриты въ періодѣ всасыванія, усиленіе работы легочныхъ верхушекъ и т. п.). Конечно здѣсь уже вліяніе героина на механизмъ дыханія сводится всецѣло на роль гимнастическую, чѣмъ повидному и объясняется обстоятельство, противъ котораго рѣзко возстаетъ Nagelsk, именно, что героинъ можетъ попасть въ руки публики, такъ какъ его стали уже рекомендовать альпинистамъ, горбатымъ и т. п. какъ средство консервирующее (въ смыслѣ одышки) и вентилирующее дыхательный аппаратъ.

Для насъ нѣтъ сомнѣній, что по степені замедленія и

углубления дыхания героинъ не имѣтъ соперниковъ, но въ то же время мы видѣли, что эти два фактора далеко взаимно не компенсируются, почему при героинѣ въ легкихъ поступаетъ воздуха—въ единицу времени—вдвое меньше, чѣмъ при морфинѣ (въ равносильныхъ дозахъ). Исслѣдованія наши еще показали, что не смотря на то газообмѣнъ немного понижался при сохраненіи почти нормальнаго потребления кислорода. Но это такъ въ здоровомъ организмѣ; у больного-же, гдѣ естественный газообмѣнъ нарушается массой патологическихъ отклоненій, гдѣ можетъ быть усиленный запросъ на кислородъ, иныя потери и пр.,—тамъ сильное пониженіе объема дыханія можетъ въ лучшемъ случаѣ—не отразиться вредно, въ худшемъ же—вызвать кислородное голоданіе и связанныя съ нимъ послѣдствія. Говоримъ мы объ этомъ, имѣя въ виду частый симптомъ различныхъ боленій—одышку, при которой врачи *largo* тапи пригнѣвали героинъ, основываясь на самомъ фактѣ замедленія дыханія отъ героина, и, не входя въ подробности каждаго случая, констатировали только результатъ успѣха или безуспѣшности. Вотъ почему въ клинической литературѣ такъ много противорѣчій по отношенію къ леченію одышки героиномъ. По теоретическимъ соображеніямъ, а отчасти и по личнымъ наблюденіямъ, намъ кажется полезнымъ пригнѣвать героинъ при одышкѣ легочнаго происхожденія въ такихъ только случаяхъ, гдѣ нѣтъ очень рѣзко выраженнаго цѣаноза и застойныхъ явленій, въ противномъ-же разѣ лучше соединить вдвое-уменьшенную терапевтическую дозу героина съ кодеиномъ или дioniномъ, какъ препаратами, не угнетающими дыханія (напр.: heroini 0,003—codeini или dionini 0,01). Невыгодная еще сторона героина въ дѣлѣ пониженія дыханія при одышкѣ это, какъ мы видѣли, то, что при немъ дыханіе падаетъ до своего minimumъ сразу и тѣмъ скорѣе, чѣмъ выше доза; при морфинѣ же этого нѣтъ, а наоборотъ паденіе постепенное. И въ этомъ слѣдовательно отношеніи морфинъ, хотя и слабѣе, но можетъ быть надежнѣе героина при сильныхъ формахъ одышки.

Изложенными нѣсколькими замѣчаніями мы хотѣли только отбѣсить тотъ фактъ, что героинъ по своему вліянію на дыхательную дѣятельность, если и является лучшимъ и болѣе энергичнымъ замѣстителемъ морфинъ, то во всякомъ случаѣ не всегда и требуетъ нѣкоторой осторожности — и по теоретическимъ заключеніямъ.

Что касается дioniна и кодеина, то оба эти алколюды,

какъ намъ извѣстно изъ опытовъ, очень близки къ себѣ по своему фармакологическому вліянію на дыханіе и въ томъ именно отношеніи, что оба они крайне незначительно измѣняютъ дыханіе, оба повышаютъ рефлекторную возбудимость общаго состоянія и дыхательнаго центра, оба одновременно вызываютъ дѣйствіе и оба наконецъ почти не понижаютъ температуры. При детальной оцѣнкѣ есть между ними и различія, преимущественно въ пользу дioniна. Кодеинъ въ общемъ сильнѣе дioniна. Онъ дѣйствуетъ короче, вдвое болѣе ядовитъ, сильнѣе гораздо возбуждаетъ рефлекторную дѣятельность, не даетъ сна, нарушаетъ правильность дыханія и наконецъ немного повышаетъ его. Этой послѣдней способностью не обладаетъ ни одинъ изъ рассматриваемыхъ препаратовъ и въ этомъ отношеніи кодеинъ является полной противоположностью героину. Такое свойство кодеина (учащать и немного углублять дыханіе) теоретически расууждая должно быть пригодно тамъ, гдѣ требуется ускорить и нѣсколько усилить легочную вентиляцію (при вѣдомъ, поверхностномъ дыханіи), но безъ одновременнаго седативнаго воздѣйствія, такъ какъ кодеинъ значительно повышаетъ рефлекторную раздражительность дыхательнаго центра. Если при кодеинѣ у человѣка и наблюдается при большихъ дозахъ (A. Fraenkel) кашлеутоляющій эффектъ, то вѣроятно это происходитъ косвенно путемъ нѣкотораго успокаивающаго и наркотическаго дѣйствія на центральную нервную систему. Въ общемъ кодеинъ, по исслѣдованіямъ нашимъ на кроликахъ, какъ *sedativum* и *narcoticum* не заслуживаетъ никакихъ преимуществъ даже предъ перошиномъ, въ которомъ оно ближе всѣмъ по ядовитости.

Dioniны, какъ мы уже упоминали, по замедленію дыханія напоминаютъ пероинъ, но за то почти не нарушаютъ пробѣгиванія легкихъ, углубляя дыханіе и сохраняя правильность его. Dioniны замѣтно успокаиваютъ общее состояніе и даютъ сонъ въ такихъ количествахъ, въ какихъ ни пероинъ ни кодеинъ не даютъ этого. Если къ связанному добавитъ наименьшую ядовитость дioniна, то превосходство его предъ другими будетъ достаточно очевидно. Клиническія литературныя данныя наиболѣе согласно подтверждаютъ всѣ положительныя стороны дioniна, добытыя экспериментально, прибавляя къ нимъ отсутствіе опасности привыканія къ нему.

Итакъ въ общемъ по сравнительной оцѣнкѣ вліянія изученныхъ пяти алколюдовъ на дыхательную дѣятельность въ связи съ общимъ состояніемъ организма—мы можемъ признать

наиболее достойными из них — героинь и дионинь. Героинь должен окончательно заслужить свои права как энергичный и во многом лучший заместитель морфия, дионинь же — достоин гораздо большего, чем из сих пор, внимания со стороны терапии, как прекрасный заместитель кодеина и ближе всех подходящий к представлению об идеальном наркотическом.

Дозировка этих новых препаратов (кроме самого морфия и кодеина) для взрослого человека — по сравнительным экспериментальным и клиническим данным — может быть определена в следующих границах: героинь 0,003—0,01; перонинь 0,01—0,02; дионинь 0,01—0,05, — на прием или подкожно.

В заключение мы считаем безинтересным затронуть вращень вопрос о

Связи между химическим строением и фармакологическим действием производных морфия.

Факт зависимости физиологического действия вещества от его химического строения в последнее время доказан и представляет громадный интерес для современной фармакологии. Сиги⁸⁸⁾ первый указал, что действие органической молекулы зависит от действия составных ее частей и от строения. — В последнее время S. Fränkel⁸⁹⁾ в своем обширном труде приводит точно мотивированный взгляд, что в каждом веществе существует определенная (по строению) группа, обладающая специальным средством к известным тканевым элементам в организм; если же эта группа связывается какойнибудь новой, то первоначальное вещество или совершенно теряет это средство (resp. действие) или приобретает совершенно иное физиологическое свойство, присущее этой нововведенной группе. Так по указанию того же Fränkel'a—Fraser и др. нашли, что введение метиловой группы в алкалоиды совершенно различных физиологических свойств — получили вещества, обладающие совершенно одинаковым действием (паралитическим — подобно кураре). Наоборот вещества заведомо ядовиты (феноль, морфий, апилин и т. п.), вступаая в соединения с серной напярмь кислотой — лишаются совершенно своей ядовитости и основного действия.

В интересующем нас морфинь такой действительной группой, имеющей средство к центральной нервной системе и обуславливающей его наркотическое действие является один или оба гидроксил (феноловый и алкогольный). Если замкнуть в морфинь один или оба гидроксила (точку сближения по Fränkel'ю) кислотной или алкильной группой, то получаются производные, в которых наркотическое свойство морфия ослабляется, а судорожное — усиливается.

Таковы рассмотренные нами четыре деривата морфия. По нашим результатам в них действительно наркотическое свойство морфия уменьшилось, угнетение рефлект. возбудимости дыхательного центра и падение дыхания в одних усилилось, в других ослабло, общий же рефлекторная возбудимость (судорожное влияние) у всех более или менее усилилось.

Эти факты подтверждают существующее предположение, что возбуждающее (стрихниноподобное) действие морфия на центральную нервную систему всецело связано с морфоноповым ядром, которое по Knorr'y⁸⁹⁾ составляет основу в структуре морфия; но с другой стороны это судорожное влияние ядра почти совершенно ступневывается присутствием гидроксильных групп, обнаруживающих специфическое средство к мозговым центрам в смысле наркотическом. Которому из двух гидроксильных присуще исключительно или сильнее наркотическое пока не решено.

По Schryner'y и Lees'y⁸⁹⁾ наркотическое свойство морфия обуславливается его алкогольным гидроксильным и, при замыкании последнего (например, при действии треххлористого фосфора) — исчезает совершенно. По Mering'y, однако, замещением водорода только в алкогольном гидроксильном — наркотическая свойства соединения сохраняны больше, чем в производных от замыкания обоих гидроксильных, причем судорожное действие соответственно сильнее в последних. — Повидимому, взгляд Mering'a более близок к истинному, чем первых авторов; достаточно нам вспомнить кодеинь и перонинь первый, в котором алкогольный гидроксиль морфия свободен, — не действует наркотически, второй же, т. е. морфий, в котором водород алкогольного гидроксила замещен бензильным остатком, — все-таки обладает являющимся слабым наркотическим влиянием.

Вся разница, надо думать, не столько в той или другой гидроксильной группе, сколько в характере замыкающих групп.

Такъ, напримеръ, сравнивая интересующія насъ алкиловыя группы (метилъ и этилъ) мы видимъ, что первая, какъ показалъ Котляръ⁸⁶⁾, замѣщая водородъ, обыкновенно дѣйствуетъ возбуждающимъ образомъ (кофеинъ, метациетинъ, метилъ-уретанъ и др.), наоборотъ введеніе этиловыхъ группъ, влѣяетъ гораздо болѣе спотворно и болеутоляюще (этилтеоброминъ, фенацетинъ, этилъ-уретанъ и пр.). Также точно метиловый спиртъ отличается отъ этиловаго болѣе возбуждающими свойствами (Dujardin-Beaumez⁸⁸⁾.

Подобную аналогію мы встрѣчаемъ и въ двухъ запахахъ дериватахъ морфія — въ кодеинѣ и діонинѣ. Замѣщая водородъ феноловаго гидроксила морфія алкиловыми группами, слѣдовало бы ожидать по теоріи, что новыя производныя должны потерять гипнотическія свойства морфія и пріобрѣсть возбуждающія и тетанизирующія свойства морфолиноваго ядра; такъ это и обстоитъ относительно метилъ-морфина (кодеинъ), который съ паденіемъ спотворнаго дѣйствія и съ рѣзкимъ усиленіемъ возбуждающаго на центральную нервную систему (и на дыханіе) становится даже ядовитѣе; что же касается этилъ-морфина (діонина), то здѣсь такое возбуждающее дѣйствіе значительно слабѣе и, повидимому, умѣряется спотворнымъ и уснотворительнымъ (а не угнетающимъ, какъ въ морфіи) свойствомъ этиловаго радикала, чему одновременно сопутствуютъ и идное меньшая ядовитость средства. Конечно, ясно, что въ этомъ играетъ роль не гидроксилъ, а этиловая группа.

Что касается кислотныхъ группъ, вводимыхъ въ основныя гѣла, то въ общемъ, какъ указываетъ S. Fränkel, онѣ значительно ослабляютъ физиологическое дѣйствіе средства (укусная, бензойная, салцициловая кислоты) или совершенно уничтожаютъ его (таковы соединенія съ гликолемъ, сѣрной, гликуроновою кислотой и пр.) Производныя съ кислотными замѣстителями труднѣе растворяются алкиловыхъ соединеній, но зато у первыхъ легче отдѣляется въ организмѣ введенный радикалъ и быстрее восстанавливается основное вещество. Предположеніе это для разсматриваемыхъ нами средствъ подтверждается только относительно геронина. По S. Fränkel'ю введеніе кислотныхъ остатковъ въ морфія, въ противоположность алкиловымъ, усиливаютъ основное его дѣйствіе на дыханіе. Правдою это сохраняется силу только по отношенію къ ацетиловому радикалу (мопенацетилъ-морфинъ и диацетилъ-морфинъ или геронинъ), но бензилъ-морфинъ (перонинъ) дѣй-

ствуетъ въ этомъ направленіи слабѣе морфія, по крайней мѣрѣ въ первомъ періодѣ.

Различное дѣйствіе этихъ двухъ производныхъ морфія на дыханіе, равно какъ и разницу ихъ вліянія на дыхательный центръ и общее состояніе организма возможно объяснить только свойствами кислотныхъ радикаловъ и способностью ихъ быстро отщепляться въ организмѣ съ восстановленіемъ морфія. S. Fränkel утверждаетъ, что ацетиловыя группы, замѣщая водородъ гидроксильный въ основаніяхъ даютъ весьма часто гораздо болѣе ядовитыя вещества. Это мнѣніе, не во всѣхъ случаяхъ справедливо, даю, повидимому, Nagasck'y и теоретическій поводъ вооружиться противъ системы ацетилированія вообще, а противъ геронина въ частности. Однако, мы убѣдились, что геронинъ (ацетиловый продуктъ) очень немного ядовитѣе морфія; съ другой же стороны бензилъ-морфинъ (перонинъ) сравнительно гораздо болѣе опасенъ.

Относительно послѣдняго авторы теоретическихъ объясненій не даютъ. Намъ кажется, весьма естественнымъ допустить два совершенно обратныхъ свойства для интересующихъ насъ кислотныхъ радикаловъ, т. е. допустить паразитически-угнетающее средство къ центральной нервной системѣ ацетила (по аналогіи съ ацетанилидомъ, фенацетиномъ и др.), который, отщепляясь въ организмѣ, съ одной стороны маскируетъ стрихниноподобное дѣйствіе освобожденнаго ядра морфія (слабическо-паретическія движенія), а съ другой стороны одновременно выдѣляетъ наркотическое (каталесія) и усиливаетъ угнетающее вліяніе (на дыхательный центръ) восстанавливающагося въ тканяхъ морфія; наоборотъ, допуская для бензила (какъ въ кокаинѣ, бензойной кислотѣ и пр.) возбуждающее средство къ центрамъ, мы получаемъ, по той же теоріи отщепленія и восстановленія, совершенно противоположныя ображенія, которыя намъ очень хорошо могутъ объяснить общій характеръ дѣйствія перонина, именно: его непостоянство вліянія, эту неравномѣрность и указанную уже выше какъ бы борьбу двухъ началъ, его возбуждающее свойство одновременно съ небольшимъ гипнотическимъ и, наконецъ, его мнѣвливное вліяніе на дыхательный центръ и дыханіе, которое (при большихъ дозахъ) падаетъ рѣзко и быстро со второй половины дѣйствія, когда уже вѣроятно превалируетъ восстанавлившійся морфія.

Такъ ли это на самомъ дѣлѣ — сказать положительно трудно, такъ какъ мы еще мало знаемъ о химической струк-

турѣ всякаго сложнаго тѣла и о судьбѣ его въ тканяхъ, а еще менѣе о предполагаемомъ средствѣ тѣхъ или другихъ составныхъ группъ и элементовъ вещества къ тканевымъ клеткамъ.

Наша цѣль достигнута, если этой попыткой къ химико-физиологическому анализу дѣйствія группы морфинныхъ производныхъ намъ удалось показать, насколько еще трудно установить общіе законы для систематической связи между физиологической ролью средства и его химическимъ строеніемъ. Но эта зависимость несомнѣнно существуетъ, она разрабатывается съ каждымъ днемъ, на ней основывается синтетическое производство новыхъ лекарственныхъ веществъ и въ ней, наконецъ, заложены будущіе успѣхы научной фармакотерапіи.

Когда работа наша была уже готова къ печати, появилась юрьевская диссертация д-ра Ладженскаго, который изслѣдовалъ сравнительно фармакологическое дѣйствіе героина и кодеина на животный организмъ. Эта работа лишній разъ доказываетъ, насколько сложенъ и запутанъ вопросъ о вліяніи дериватовъ морфія на дыханіе и нѣкоторыя другія функции организма и насколько своевременно и настоятельно необходимо фармакологическое разрѣшеніе этого вопроса. Считаемъ поэтому уместнымъ посвятить этой работѣ нѣсколько словъ, насколько въ ней затрагивается вопросъ о вліяніи героина и кодеина на дыханіе и общее состояніе. Авторъ производилъ свои изслѣдованія преимущественно на кроликахъ и лягушкахъ. Въ своихъ опытахъ надъ вліяніемъ героина на общее состояніе авторъ доходилъ до огромныхъ дозъ: 0,3 heroini mgr. для кролика въ 1850 грм., т. е. слишкомъ 150 miligr. pro kilo, причѣмъ кроликъ остался живъ. Такъ какъ у автора имѣется всего одинъ подобный опытъ, по нашимъ же повторнымъ наблюденіямъ доза въ 50 mgr. pro kilo героина оказывалась всегда смертельной для кролика, то мы склонны видѣть въ упомянутомъ опытѣ д-ра Ладженскаго нѣкоторую случайность, зависящую, быть можетъ, отъ особой невосприимчивости опытнаго животнаго къ названному средству. Правда, мы работали съ heroinum purum, а не съ heroinum muricatum, какъ д-ръ Ладженскій, но и въ такомъ случаѣ при расчетѣ на молекулярный вѣсъ окажется,

что 50 mgr. чистаго героина отвѣчаетъ довольно точно 55 mgr. heroini mur., но никакъ не 150.

Если предположить для объясненія противорѣчія между данными д-ра Ладженскаго и нашими опытами, что heroinum purum дѣйствуетъ энергичнѣе, нежели heroini mur., тогда для насъ останется непонятнымъ, почему въ 34-омъ опытѣ д-ра Ладженскаго послѣ инъекціи 0,001 heroini mur. опытный кроликъ „повалился на бокъ и быстро уснуть“; подобнаго эффекта намъ не приходилось наблюдать ни при какихъ дозахъ героина; точно также намъ не приходилось видѣть, чтобы кроликъ „катался по полу въ судорогахъ“, какъ это наблюдалъ д-ръ Ладженскій при дозѣ 0,005 her. mur.

О вліяніи героина на дыханіе, авторъ пришелъ къ слѣдующимъ выводамъ: героинъ въ малыхъ дозахъ весьма значительно понижаетъ частоту, минутный объемъ и объемъ дѣльнаго дыханія.

Исслѣдованія въ этомъ направленіи произведены на непривычныхъ кроликахъ безъ трахеотоміи; количество выдыхаемого воздуха измѣрялось по вытѣсняемой водѣ изъ особоприиспособленнаго сосуда (принципъ Мариоттовской бутылки); методъ счисления дыханія не указанъ. Объясняемъ этотъ фактъ потому, что авторъ, изучая вліяніе дозъ на общее состояніе, попутно отмѣчаетъ и число дыханій, а въ заключеніе приходитъ къ убѣжденію, что малыя дозы (0,5—1 mgr.) замедляютъ дыханіе въ большой степени, чѣмъ высшія дозы. Быть можетъ, что въ неопредѣленномъ способѣ счисления дыханія кроется причина этого нѣсколько парадоксальнаго и никакъ не наблюдавашагося явленія, тѣмъ болѣе что въ нашихъ опытахъ при математически точномъ механическомъ опредѣленіи числа дыханій и весьма постепенномъ повышеніи дозъ—результаты получались совершенно обратные.

Считаемъ необходимымъ указать еще на то обстоятельство, что наблюденія д-ра Ладженскаго относительно вліянія героина на дыханіе продолжались въ каждомъ опытѣ всего 1—2½ час., время безусловно слишкомъ короткое для того, чтобы составить себѣ полное представленіе о дѣйствіи даннаго препарата; по нашимъ наблюденіямъ при малыхъ и среднихъ дозахъ дѣйствіе героина на дыханіе длится 6—10 часовъ и болѣе.

Еще одинъ фактъ.

Во всѣхъ нашихъ опытахъ постоянно получалось увеличеніе объема одного дыханія, между тѣмъ у Ладженскаго объемъ одного дыханія то увеличивался, то уменьшался.

Такъ какъ оба кролика, у которыхъ получилось увеличеніе объема одного дыханія, вѣсили по 1900 грм., всѣ же остальные 1400 — 1800 грм., то отсюда авторъ заключаетъ „что у кроликовъ малаго вѣса т. е. молодыхъ“ геронинъ производитъ болѣе угнетающее дѣйствіе, чѣмъ „у кроликовъ большаго вѣса, т. е. постарше и крѣпче“. Мы еще можемъ согласиться, что кроликъ вѣсомъ въ 1400 грм. позадуй моложе кролика въ 1900 грм., но сказать на основаніи одного вѣса, что кроликъ въ 1800 грм. моложе кролика въ 1900 грм., — по меньшей мѣрѣ неубѣдительно. А между тѣмъ по цифровымъ даннымъ оказывается, — что у кролика въ 1800 грм. объемъ одного дыханія уменьшился на $61,8\%$, у кролика же въ 1900 грм. увеличился на $62,54\%$, — противорѣчіе, которое трудно объяснить вліяніемъ вѣса и возраста опытныхъ кроликовъ. Къ тому же, если стать на точку зрѣнія д-ра Ладженскаго, то слѣдуетъ ожидать, что у кроликовъ вѣсомъ въ 1400 грм. получится еще большее уменьшеніе объема одного дыханія, чѣмъ у кролика въ 1800 грм., между тѣмъ по протоколамъ опытовъ выходитъ, что у кролика въ 1400 грм. объемъ одного дыханія понизился всего на 6% , т. е. остался почти безъ перемены. Съ какой бы стороны мы не смотрѣли на эти цифры, они остаются для насъ мало понятными. Относительно состоянія общей рефлекторной возбудимости подъ вліяніемъ геронина наблюденія этого автора согласуются съ нашими: и у него при среднихъ и большихъ дозахъ въ первомъ періодѣ дѣйствія геронина отмѣчено пониженіе рефлекторной возбудимости, которое вслѣдствіи свѣняется повышенной рефлекторной реакціей. Другихъ сторонъ вліянія геронина, какъ не входящихъ въ предѣлы нашихъ изслѣдованій, — мы здѣсь касаться не будемъ.

Относительно постановки опытовъ съ кодеиномъ приходится еще болѣе подчеркнуть кратковременности наблюденій автора: всѣ его наблюденія продолжались всего около 1 часа — каждое. Неудивительно поэтому, что авторъ пришелъ къ выводу, якобы кодеинъ понижаетъ частоту и минутный объемъ дыханія. Это, дѣйствительно, наблюдается въ теченіе перваго и втораго часа, но къ концу 3—4 часа дѣйствія кодеина, минутный объемъ дыханія и частота его у насъ всегда оказывались повышенными; этого момента д-ръ Ладженскій при кратковременности своихъ наблюденій, конечно, не могъ замѣтить. Что касается объема одного дыханія, то онъ въ нашихъ опытахъ въ теченіе перваго періода дѣйствія кодеина, со-

провождаемого уменьшеніемъ частоты дыханія, оставался близкимъ къ нормѣ съ наклонностью къ повышенію — при большихъ, и къ пониженію — при малыхъ дозахъ препарата; одновременно съ восстановленіемъ частоты дыханія, объемъ единичнаго дыханія всегда увеличивался. У д-ра Ладженскаго объемъ одного дыханія оказывался увеличеннымъ уже въ теченіе перваго часа дѣйствія кодеина. Чѣмъ объяснить эту небольшую разницу, мы не беремся рѣшить — возможно, что *codeinum phosph.* дѣйствуетъ нѣсколько иначе, чѣмъ *codeinum purum* въ особенности, если принять въ соображеніе мнѣніе Fronmüller'a, утверждающаго, якобы соли кодеина обнаруживаютъ болѣе сильное вліяніе, чѣмъ чистый кодеинъ; но въ виду кратковременности наблюденій д-ра Ладженскаго трудно съ одной стороны сказать что-либо определенное о дѣйствіи *codeini phosph.*, на дыханіе, а съ другой — почти невозможно сопоставлять его выводомъ съ данными нашихъ наблюденій.

Кодеинъ, какъ и въ нашихъ опытахъ, понижалъ незначительно температуру животныхъ.

Относительно летальной дозы кодеина въ опытахъ д-ра Ладженскаго сущельно пробѣдъ. Изъ протоколовъ его опытовъ оказывается что послѣ 54 mgr. pro kilo кроликъ, несмотря на сильнаго явленія отравленія, остался живъ, другой же послѣ 187 mgr pro kilo погибъ черезъ 37 мин. послѣ всприскиванія. Къ которому изъ этихъ двухъ предѣловъ лежитъ ближе первая летальная доза, опредѣлить а priori невозможно, между тѣмъ д-ръ Ладженскій на этихъ неопредѣленныхъ данныхъ основываетъ, напр., свой выводъ, что смертельная доза геронина для кроликовъ выше, чѣмъ кодеина.

Мы этого факта не оспариваемъ, но дѣло въ томъ, что у д-ра Ладженскаго онъ является недостаточнымъ доказаннымъ, а, во-вторыхъ, абсолютнымъ величинамъ смертельныхъ дозъ двухъ рассматриваемыхъ средствъ у этого автора и слѣшкомъ неопредѣленны и, по нашему, слѣшкомъ велики.

Въ заключеніе всего привожу искреннюю благодарность глубокоуважаемому Профессору Николаю Павловичу Бранкову за предоставленную мнѣ тему, за основные советы и указанія и за тотъ сердечный интересъ съ какимъ онъ отнесся ко всемъ вопросамъ по выполненію настоящей работы.

Ассистенту Лабораторіи Николаю Ивановичу Бочарову душевное спасибо за помощь словомъ и дѣломъ въ техническихъ затрудненіяхъ.

На этомъ же мѣстѣ позволяю случаю выразить печатно искреннюю признательность учителю моему глубокоуважаемому Профессору Федору Игнатьевичу Пастернакову за то специальное образованіе, которое я имѣлъ возможность получить въ его клиникѣ.

Литература.

- 1) Dott and Stockmann. Report on the pharmacology of morphine and its derivatives. British medical Journal, 1890.
- 2) H. Dreser. Ueber die Wirkung einiger Derivate des Morphins auf die Athmung. Archiv für die gesammte Physiologie, Bd. 72, 1898.
- 3) G. Strube. Mittheilungen über therapeutische Versuche mit Heroin. Berlin. klin. Woch. 1898. № 45.
- 4) H. Winternitz. Ueber die Wirkung einiger Morphinderivate auf die Athmung des Menschen. Therapeutische Monatshefte, 1899, S. 469.
- 5) A. Fränkel. Ueber Morphin derivate in ihrer Bedeutung als Hustenmittel. Münch. med. Woch. 1899 № 46.
- 6) Paulesco et Géraudel. Recherches expérimentales sur l'éther diacétique de la morphine. Journal de médecine interne, 1899.
- 7) L. Guinard. Détermination du pouvoir toxique de l'éther diacétique de la morphine. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1899, juillet.
- 8) M. Lewandowsky. Versuche zur Kenntniss der Wirkung Diacetylmorphins (Heroin). Arch. f. Anatomie und Physiol. Physiol. Abth., 1899.
- 9) E. Harnack. Ueber die Giftigkeit des Heroins. Münch. med. Wochenschrift 1899. № 27.
- 10) C. G. Santesson. Einige Versuche über die Athmungswirkung des Heroins. Münch. Med. Woch. 1899, № 42.
- 11) C. G. Santesson. Münchener mediz. Woch. 1899.
- 12) Pflüger's Archiv, 1900, Bd. 81.
- 13) Th. St. Martin. Etude expérimentale de pharmacodynamie sur l'éther diacétique de la morphine (heroïne). Thèse de Lyon, 1900.
- 14) Impens, Pflüger's Archiv f. die ges. Phys. 1900, Bd. 78.
- 15) Brindi. Gazzetta degli ospedali, 1901, № 102. Iurr. no pef. v. Münch. med. Woch. 1901, № 48.
- 16) Floret. Therapeut. Monatshefte. 1899. Juni.
- 17) Weiss. Die Heilkunde. 1898.
- 18) Turnauer. Wiener medic. Presse. 1899, № 12.
- 19) A. Holtkamp. Deutsche med. Wochenschr. 1899, № 4.
- 20) Löb. Deutsche med. Woch. 1899, № 12.
- 21) Eulenburg. Deutsche med. Woch. 1899, № 12.
- 22) Георгіевскій. Цитир. no пef. no «Врѣтъ» 1899, № 10.
- 23) Hochstätter. (Цитир. no Jacobi 25).
- 24) Kéty. (Цитир. no Jacobi 25).
- 25) Rosin. Die Therapie der Gegenwart, 1899, Juni.
- 26) Krebs. Deut. Med. Zeitung. 1900, № 68.

27) Бекетовъ. Врѣчъ, 1899, № 10.
 28) Bloch. Die Heilkunde, 1899, Mai.
 29) Witthauer Die Heilkunde, 1900, Febr.
 30) Штернъ. Еженед. 1900, № 19.
 31) Pawinski, Gazeta Lekarska 1900, 9 December.
 32) Nied. Deut. Med. Wochenschr. 1900, Juli 5.
 33) Tauszk. Orvosi Hetilap 1898, № 50. Цит. по рефер. по «Врѣчъ» 1899, № 5.
 34) Bialobrzeski. Gazeta Lekarska, 1899, № 29.
 35) Brauser. Deutsche Archiv f. Klin. Mediz. Bd. 68.
 36) Чираевъ. Врѣчъ, 1900, № 4.
 37) Stadelmann. Deut. Aerzte-Zeit., 1900.
 38) Jacobi. Wiener Mediz. Woch. 1901, № 40.
 39) Wiesner. Deut. Med. Zeitschr. 1900, № 30.
 40) Pastena. D. Med. Zeitschr. 1901, № 14.
 41) Клименко. Врѣчъ 1900, № 4 (Отр. изв. Пер. Мед.-Хир. Общ.).
 42) Wierzbicki. Przegląd lekarski, 1899, 27 Mai.
 43) Вайндлеръ. Врѣчъ. 1899, № 25.
 44) Klinik. Münch. med. Woch. 1899, № 42.
 45) A. Mayer. Révue med. de la Suisse rom. 1898, № 6, p. 315.
 46a) Mering. Physiol. und therapeut. Untersuchungen. Merck's Berichte 1898, S. 5.
 46b) Merck. Ueber einige Morphinderivate. Mercks Berichte 1898.
 47) Meltzer. Therapeutische Monatshefte, 1898, S. 316.
 48) Piegard. Annales de la Société des sciences médic. de Bruxelles. 1899, fasc. 2.
 49) Schröder. Therapeut. Monatshefte, 1897, № 1.
 50) Gram. Foredrag og Discuss. paa 2 den nordiske Kongr. for indre Med. 1898, стр. 43.
 51) Stampfl. Therap. Wochenschr. 1897 № 46.
 52) Ebersow. Therap. Monatsch. 1897, № 11.
 53) Nowak. Przegląd lekarski 1897, № 19.
 54) Braun. Allg. Wien. medic. Zeitung 1898, № 11.
 55) Bufolini. Settimana medica. 1899 № 27.
 56) Смирновъ. О дѣйстви перонина на глазъ. Дисс. Сиб. 1900.
 57) Janisch. München. Mediz. Woch. 1899.
 58) Korte. Therapeutische Monatshefte, 1899, № 1.
 59) Schröder. Die Therapie der Gegenwart, 1899, № 3.
 60) Heinrich. Wiener medic. Blätter, 1899, № 11.
 61) Fromme. Berliner Klin. Woch. 1899, № 14.
 62) Bloch. Die Heilkunde. 1899, Mai. Цитир. по «Врѣчу» 1899, стр. 767.
 63) Salzmann. Wiener medic. Presse, 1900, № 24.
 64) Heim. Klin. therapeut. Woch. 1899, № 46.
 65) Higer. Deutsche med. Woch. 1899, № 44.
 66) Bornikoel. Die Therapie der Gegenwart, 1900.
 67) Darier. Цитир. по Вазалону²⁵⁾.
 68) Багадоловъ. О дѣйстви алонина на глазъ. Дисс. Сиб. 1901.
 69) R. Schmidt. Aerzt. Cent. Zeit. 1901, № 34.
 70) Gottschalk. Aerztl. Rundschau 1901, № 34.

71) Meltzer. Münch. med. Woch. 1899.
 72) Manquat. Основы терапевтики и фармакологии. Русск. изд. 1897 г.
 73) Kunkel. Peф. y Guibert-Hagen'a. Arzneistoffe, 1863.
 74) Berthé. Hurr. no Guibert-Hagen'y. Arzneistoffe, 1863.
 75) Frommüller. Klin. Studien. über die schlafmachenden Wirkungen der narkot. Arzneistoffe, 1868.
 76) Cl. Bernard. Leçons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie. 1876.
 77) Bardet. Etude physiol. et clinique sur la valeur thérapeut des trois alcaloides soporifiques de l'opium. Thèse de Paris, 1877.
 78) Rabuteau. Comptes rendus LXXIV; surrap. no Manquat 72).
 79) Schröder. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. 1883, S. 96.
 80) Heinz. Die Grösse der Athmung unter dem Einfluss einiger wichtiger Arzneistoffe. Dissert. 1890.
 81) I. Pollak. Wiener Klin. Wochenschrift, 1900, Januar.
 82) A. Fränkel. München. medic. Woch. 1899, № 46.
 83) Witkowski. Arch. f. experim. Pathologie und Pharmakol. Bd VII.
 84) Charvet. Die Wirkung des Opium etc. 1827.
 85) Gscheidlen. Untersuchungen aus dem Physiologischen Laboratorium in Würzburg. 1869.
 86) Fubini. Moleschott's Untersuch. zur Naturlehre XII, S. 563.
 87) Bock. Zeitschr. f. Biologie, VII, (Eulenb., Энцикл. т. XII стр. 93).
 88) М. Я. Врейтманъ. Новѣйшія лекарственныя средства за послѣднія 5 лѣтъ. Современная Медицина 1902 г.
 89) S. Fränkel. Die Arzneimittel-Synthese auf Grundlage der Beziehungen zwischen chemischen Aufbau und Wirkung. Berlin 1901.
 90) Е. Н. Котляръ. Врѣчъ 1898 г. №№ 40—42.

Curriculum vitae.

Викентій Іларієвичъ Краевскій — изъ потомственныхъ дворянъ Волынской губ., р.-католическаго вѣроисповѣданія, родился въ 1868 г. Среднее образованіе получилъ въ Житомирской классической гимназіи. Въ 1888 году поступилъ на 1-й курсъ Императорской Военно-Медицинской Академіи, въ которой, по окончаніи наукъ, и получилъ степень лекаря съ отличіемъ (*medicus cum eximia laude*) — въ 1893 г. Въ томъ же году опредѣленъ въ службу по Военно-Медицинскому вѣдомству и назначенъ ординаторомъ Цыгирскаго Мѣстнаго Лазарета, гдѣ и оставался до 1898 г. Затѣмъ въ некоторое время состоялъ младшимъ врачомъ 6-го Пластунскаго батальона, а въ 1899 г. исполнялъ должность старшаго врача 4-й Кавказской Стрѣлковой Дружины. Съ 1900 г. приказомъ Министра Финансовъ причисленъ къ Высочайше учрежденному Комиссаріату Русскаго Отдѣла на всемірной выставкѣ для устройства XVI группы (Медицина, Гигіена и пр.) и командированъ въ Парижъ. По возвращеніи оттуда въ томъ же году вышелъ въ запасъ по Военному вѣдомству и переведенъ на службу сверхштатнымъ медицинскимъ чиновникомъ при Медицинскомъ Департаментѣ съ откомандированіемъ въ Императорской Военно-Медицинской Академіи для занятій, гдѣ состоитъ и по настоящее время. Съ конца 1899 г. исполнялъ (съ перерывами) обязанности ординатора Госпитальной Терапевтической Клиники Проф. Ф. И. Пастернакаго. Съ того-же времени началъ работать въ Фармакологической Лабораторіи Проф. Н. П. Кравкова. Въ прошломъ 1901 г. былъ командированъ въ отрядъ Его Высочества Принца А. П. Ольденбургскаго на эпидемію чумы въ Астраханской губерніи. Съ того-же 1901 года состоитъ ординаторомъ Рождественской Барачной Больницы и ведетъ амбулаторные приѣмы въ Лечебницахъ — Максимиліановской и Герцогини Саксенъ-Кобургъ-Готской.

Экзаменъ на доктора медицины сдалъ въ 1894 г.

Настоящую работу „о сравнительномъ вліяніи морфія и его производныхъ (героина, пероина, діонина и кодеина) на дыхательную дѣятельность и общее состояніе организма“ — представляеть въ качествѣ диссертациі на степень доктора медицины.

Положенія.

1. Подкожное введение хиноприна по своей безобидности и действительности—является наилучшим средством вь терапии острых форм палюдизма.
2. Геронинъ въ большихъ дозахъ при сильныхъ одышкахъ, особенно сердечнаго происхожденія—долженъ быть избѣгаемъ.
3. Въ теченіи диабета колебанія и границы отношеній сахара къ мочевинѣ имѣють важное прогностическое значеніе.
4. Газированная Эссентуская вода свѣжаго разлива—въ курортной обстановкѣ—дѣйствуетъ не менѣе энергично, чѣмъ принимаемая изъ источниковъ.
5. Изъ всѣхъ климатическихъ мѣстностей Россіи—Западно-Черноморскому побережью, а въ частности Гаграмъ, предстоитъ наиболѣе блестящее и заслуженное будущее.
6. Ни одно изъ новѣйшихъ синтетическихъ лекарственныхъ средствъ не должно быть допускаемо на фармацевтическій рынокъ безъ предварительной фармакологической санкціи.
7. Участіе врачей—по всѣмъ отраслямъ медицинскаго дѣла—въ качествѣ только необходимыхъ сотрудниковъ—безъ полныхъ организаціонныхъ и административныхъ правъ—естъ явленіе ненормальное требующее корректуры.

ОГЛАВЛЕНІЕ.

	Стр.
Введеніе	3
Постановка опытовъ	7
I. Геронинъ.	
Литературныя свѣденія	17
Вліаніе на дыханіе и общ. сост.	51
" " возбудимости дѣх. центра	68
" " газообмѣнъ дѣх. центра	87
Резюме	94
II. Перонинъ.	
Литературныя свѣденія	99
Вліаніе на дыханіе и общ. сост.	102
" " рефлект. возбуд. дѣх. центра	122
" " газообмѣнъ	133
Резюме	137
III. Діонинъ.	
Литературныя свѣденія	139
Вліаніе на дыханіе и общ. сост.	143
" " рефлект. возбуд. дѣх. центра	162
Резюме	169
IV. Нодинъ.	
Литературныя свѣденія	171
Вліаніе на дыханіе и общ. сост.	179
" " рефлект. возбуд. дѣх. центра	189
Резюме	195
V. Морфій.	
Литературныя свѣденія	197
Вліаніе на дыханіе и общ. сост.	201
" " рефлект. возбуд. дѣх. центра	214
" " газообмѣнъ	219
Резюме	224
Общие выводы и сравнительная оцѣнка всѣхъ пяти средствъ ..	226
Связь между химическимъ строеніемъ и физиологическимъ дѣйствіемъ этихъ алкалоидовъ	234
Литература	243