

СЕРИЯ ДОКТОРСКИХ ДИССЕРТАЦИЙ, ДОПУЩЕННЫХ КЪ ЗАЩИТѢ КЪ ИМПЕРАТОРСКОЙ  
Военно-Медицинской Академии въ 1912 — 1913 учебномъ году.

7 - НОЯ 2012

544.1 + 615.1  
Г-61

БИБЛИОТЕКА  
Харьковского Медицин. Ин-та  
№ 4688  
Шифр 2.61

КЪ ВОПРОСУ  
О СРАВНИТЕЛЬНОМЪ ДѢЙСТВІИ РАЗ-  
ЛИЧНЫХЪ ПРОИЗВОДНЫХЪ ПУРИНА  
НА ЖИВОТНЫЙ ОРГАНИЗМЪ.

ПЕРЕВІРНО

(Вліяніе на поперечно-полосатую мускулатуру, органы кровообращенія  
и центральную нервную систему.)

ПРОВЕРЕНО

Экспериментальное изслѣдованіе.

Изъ Фармакологическихъ Институтовъ Геттингенскаго, Тюбингенскаго  
и Московскаго Университетовъ.

3717  
1977

Библиотека-Читальня № 1405  
Герб. Мед. Ин-та  
№ 1772 1771  
Г. П. С. С. 61

ДИССЕРТАЦІЯ  
на степень доктора медицины  
И. В. Головинскаго

64406

Ассистентъ при кафедрѣ Физиологіи Императорскаго Московскаго Университета.

Цензорами диссертации, по порученію Конференціи, были: проф. Н. П. Крав-  
ковъ, проф. Л. Ф. Ильинъ и прив.-доц. Л. А. Орбелъ.

Изд. № 1  
НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА  
1-го Харьк. Мед. Института

БИБЛИОТЕКА  
ХАРЬКОВСКАГО  
МЕДИЦИНСКАГО ОБЩЕ-  
ГОМЕОПАТИЧЕСКАГО ИМПЕРАТОРСКАГО МЕДИЦИНСКАГО ИНИ-  
СТИТУТА  
№ 1530

Перечисл.  
1966 г.

Москва. — 1913.  
ТИПОГРАФІЯ В. М. САБЛИНА.  
Петровка, д. 26. Тел. 131-34.

1950

Перечет-60

7 - ноя 2012

Докторскую диссертацию врача П. В. Головинского под заглавием: „Къ вопросу о сравнительномъ дѣйствии различныхъ производныхъ пурина на животный организмъ“ печатать разрешается, но съ тѣмъ, чтобы по отпечатаніи было представлено въ ИМПЕРАТОРСКУЮ Военно-Медицинскую Академію 500 экземпляровъ ея и 100 сброшюрованныхъ вмѣстѣ съ заглавнымъ листомъ диссертации экземпляровъ: 1) *sigillum vitae* автора диссертации, 2) авто-реферата ея, 3) выводовъ изъ диссертации (резюме) и 4) положеній (*theses*), при чемъ 175 экземпляровъ диссертации и всѣ 100 брошюръ должны быть доставлены въ канцелярію конференціи Академіи, а остальные 325 экземпляровъ диссертации—въ бібліотеку Академіи.

Вышній форматъ для диссертацийъ установленъ 275×180 миллим. (послѣ обрѣза), площадь печатнаго текста—185×112.

С.-Петербургъ, 30 марта, 1913 года. № 53.

Ученый секретарь, профессоръ М. Ильинъ.

## ОГЛАВЛЕНІЕ.

	<i>Стр.</i>
Введеніе . . . . .	1
Химическая характеристика производныхъ пурина . . . . .	10
Происхожденіе пуриновыхъ веществъ въ животномъ организмѣ . . . . .	16
Вліяніе алкилированныхъ ксантиновъ на поперечно-полосатую мускулатуру . . . . .	19
Вліяніе на измѣненіе механическихъ свойствъ покоящейся мышцы . . . . .	19
Общая понятія объ эластичности . . . . .	19
Законъ упругости неорганической матеріи . . . . .	19
Упругость органической матеріи . . . . .	20
Опыты съ растяженіемъ икроножной мышцы лягушки . . . . .	37
Опыты съ ослабленіемъ натяженія икроножной мышцы лягушки . . . . .	40
Вліяніе на измѣненіе механическихъ свойствъ дѣятельной мышцы . . . . .	45
Опыты съ миографомъ . . . . .	46
Опредѣленіе работоспособности мышцы при одиночномъ сокращеніи подъ вліяніемъ слабыхъ токовъ и обремененія малыми грузами . . . . .	63
Опредѣленіе работоспособности мышцы при тетанизованіи максимальнымъ раздраженіемъ и при поднятій сверхоптимальнаго груза . . . . .	78
Опыты съ утомленіемъ мышцы подъ вліяніемъ частаго субмаксимальнаго раздраженія при обремененіи оптимальнымъ грузомъ . . . . .	85
Вліяніе алкилированныхъ ксантиновъ на органы кровообращенія и центральную нервную систему . . . . .	101
Дѣйствіе на ходокровныхъ животныхъ . . . . .	103
Опыты надъ кровянымъ давленіемъ у лягушекъ . . . . .	103
Опыты надъ изолированнымъ сердцемъ лягушекъ . . . . .	111
Опыты надъ искусственнымъ кровообращеніемъ у лягушекъ . . . . .	135
Дѣйствіе на теплокровныхъ животныхъ . . . . .	151
Опыты надъ кровянымъ давленіемъ подъ кураре и при цѣлости и черной системы . . . . .	151
Опыты надъ кровянымъ давленіемъ съ предварительной хлорализацией животныхъ . . . . .	166
Опыты надъ кровянымъ давленіемъ съ предварительной перерѣзкой спинного мозга и разрушеніемъ его . . . . .	179
Выводы . . . . .	195



наконец, регулярное взаимодействие последних. Благодаря открытию микроскопа установлено, что деятельность органов обуславливается только проявлением жизни клеток, из которых состояются различные ткани живого организма. Клетка поэтому является известной единицей — как носительница жизни — и все ее жизненные функции зависят от закономерного взаимодействия сил, действующих в ней самой и в окружающей среде. Добытая физиологией данные относительно функций отдельных органов в связи с результатами патолого-анатомических исследований привели к основным законам общей патологии, что наблюдаемая при жизни отклонения жизненных явлений от нормы зависят прямым или косвенным образом от изменений самих клеток живого организма.

Этот измененный ход жизни клеток обуславливается точно так же, как и в норме, известным взаимодействием сил, вообще действующих в природе, которая лишь потому создает отклонения от нормы, что она родом и комбинацией своего взаимодействия нарушают нормальное энергетическое и материальное равновесие клеток. Действующими силами в этом смысле могут быть, конечно, вообще все встречающиеся в природе формы энергии.

Клетки в своем развитии и деятельности приобретают и развивают способность регулировать это энергетическое и материальное равновесие и приспосабливаться при этом к тем условиям, которые в определенных качественных и количественных границах действовали на них во время развития и продолжают еще свое влияние в дальнейшем их существовании. Под влиянием этих факторов, варьирующих в так называемых нормальных границах, эти клетки — как принято выражаться — обладают нормально-физиологической функцией. Отсюда следует, что нормальным физиологическим состоянием животного организма можно назвать такой комплекс проявлений жизненных функций, когда все части организма регулируют друг друга в гармоничном взаимодействии, так приспособляясь при этом к внешним условиям, чтобы сделать весь организм более устойчивым по отношению к ним, а в силу этого и более работоспособным. Если размеры этой приспособляемости будут уже исчерпаны, то клетки на эти ненормальные влияния продолжают все-таки реагировать в смысле

поддержания равновесия, но оно при этих условиях достигнуто быть уже не может. Наступающая при этом реакция настолько нарушает прежнее состояние клеток, что они уже не в состоянии сами по себе возстановить нормально-физиологическое энергетическое и материальное равновесие. В силу этого отклонения жизненных явлений от нормального хода они, дойдя до известной степени, могут оставаться таковыми значительно продолжительное время или же при этом происходит прогрессирующее нарушение правильных функций. Подобное состояние организма, называемое патологическим, характеризуется следовательно комплексом таких жизненных явлений, при которых гармонично регулирующее взаимодействие отдельных частей этого организма друг на друга бывает нарушено и этим самым естественно обуславливается уменьшение работоспособности его через уменьшение устойчивости.

В этом состоянии организм уже находится под влиянием ненормальных условий, хотя эти отклонения также совершаются в естественно-закономерном порядке. Но чем обширнее нарушение этого гармонично регулирующего взаимодействия друг на друга отдельных частей животного организма, тем оно труднее исправимо и тем более подрывается организм в своем существовании. Если теперь, с одной стороны, патологическое состояние — как известно — представляет собою только определенную форму закономерного хода жизненных функций, которая проявляется помимо нашей воли во вред организму вследствие ненормального влияния сил природы в качественном и количественном отношении, то, с другой, — можно сознательно, пользуясь влиянием тех же природных сил в подходящей форме, изменить закономерно эти отклонения в известном положительном направлении. Одно из первых мест среди различных форм энергии природы принадлежит химико-молекулярным силам, которые и составляют предмет фармакологии.

Современная фармакология есть физиология химико-молекулярного действия и, как наука биологическая, она занимается прежде всего установлением и изучением измененной жизненных явлений, обуславливаемых химико-физическими силами, сводя эти изменения на общия физиологическая основы. Она стремится создать представление о внутренней закономерной связи, существующей, с одной стороны, между энергетическими и материальными комплексами самой клетки, характеризующими жизнь

своими различными изменениями, и сь другой—между свойствами дѣйствующих химических веществ, ихъ внутреннимъ строеніемъ и сопровождающими ихъ силами, которая вызываютъ при своемъ дѣйствіи на клѣтки тѣ или другія превращенія ихъ. Переноса же результаты своихъ теоретическихъ изслѣдованій въ область практической медицины, она способствуетъ тогда ясному пониманію дѣйствія лѣкарствъ и ихъ правильному примѣненію на практикѣ, становясь уже отчасти наукой прикладной, такъ называемой терапией.

Фармакологія такимъ образомъ создаетъ не только прочныя основы для рациональнаго примѣненія на практикѣ извѣстныхъ уже до сихъ поръ въ природѣ различныхъ химическихъ веществъ, но и въ довольно короткій періодъ своего существованія, работая совместно съ синтетической химіей, успѣла дать также много другихъ новыхъ и цѣнныхъ терапевтическихъ средствъ. Это обстоятельство въ значительной степени обязано тому, что въ послѣднее время все болѣе и болѣе развивается стремленіе въ области фармакологическихъ изслѣдованій установить тончайшія отношенія между дѣйствіемъ на животный организмъ различныхъ фармакологическихъ агентовъ и ихъ химическимъ строеніемъ.

Первыя изслѣдованія въ этомъ отношеніи Crum-Brown and Fraser<sup>1)</sup>, Schroff<sup>2)</sup> и др., касающіяся отношенія химическаго строения къ физиологическому дѣйствію, представляютъ большой шагъ фармакологіи впередъ. Подобное направленіе современной фармакологіи, заключааясь не только въ изученіи дѣйствія веществъ, окончательно уже извѣстныхъ по строенію, но и въ полученіи новыхъ, которая могутъ быть выгодны въ томъ или другомъ практическомъ направленіи медицины, — тѣмъ самымъ слѣдуетъ какъ бы отчасти завѣщать Парацельса: „der wahre Zweck der Chemie ist nicht Gold zu machen, sondern Arzneien zu bereiten“, такъ какъ „der gesunde menschliche Körper ist eine Vereinigung chemischer Stoffe; erfahren diese irgend welche Aenderungen, so entstehen Krankheiten, welche demnach nur durch chemische Heilmittel gehoben werden können“ (Meyer<sup>3)</sup>). Кроме этого оно имѣетъ еще и то огромное значеніе, что при помощи реакцій животнаго организма, который,

<sup>1)</sup> Transact. Roy. Soc. Edinburgh. 1868. XXV.

Proc. Roy. Soc. Edinburgh. 1869.

Journal of Anat. and Physiol. II. N. 11.

<sup>2)</sup> Wochenbl. d. Zeits. d. Ges. d. Aerzte. Wien. 1866. 6.

<sup>3)</sup> Geschichte der Chemie. II. Aufl.

подобно электроскопу при обнаруженіи радиоактивности, можетъ быть гораздо болѣе чувствительнымъ, чѣмъ какія-либо химическіе реактивы, можно получить извѣстную возможность къ заключенію о строеніи веществъ, подтверждать стереохимическія измѣненія молекулярнаго строения ихъ, или, наконецъ, прослѣдить вліаніе замѣщенія различными группами въ тѣхъ соединеніяхъ, строеніе основнаго вещества которыхъ, а иногда даже и эмпирической составъ, бываетъ мало извѣстенъ.

Въ результатѣ планомернаго изученія химико-физиологическихъ процессовъ въ животномъ организмѣ, появляющихся подъ вліаніемъ различныхъ фармакологическихъ веществъ, помощью которыхъ (процессовъ) онъ стремится сохранить свое устойчивое равновѣсіе, получается наконецъ возможность усмотрѣть, какъ поддержать эту самозащиту организма, усилить въ случаяхъ той или другой надобности или даже вызвать ее. Какъ бы ни было велико и разнообразно вліаніе отдѣльныхъ фармакологическихъ агентовъ на различные органы животнаго организма и на него самого in toto, дѣятельность или функція ихъ можетъ все-таки измѣняться постоянно только въ двухъ направленіяхъ отъ нормы: или въ сторону увеличенія, или же въ сторону уменьшенія. Опредѣлить величину этихъ отклоненій не только простой оцѣнкой, но и точными числовыми измѣреніями является также одной изъ важнѣйшихъ задачъ современной экспериментальной фармакологіи.

При всѣхъ фармакологическихъ изслѣдованіяхъ относительно зависимости дѣйствія отъ химизма строго слѣдуетъ, конечно, отличать химическую структуру отъ химическаго состава, т. е. проводить различіе между количествомъ отдѣльныхъ атомовъ въ какомъ-либо химическомъ соединеніи и ихъ молекулярной группировкой. Многія вѣдь вещества содержатъ элементы въ одинаковомъ количественномъ отношеніи, но родъ и способъ ихъ соединенія между собою можетъ представлять значительныя различія, что и обуславливаетъ ихъ разнообразное физиологическое дѣйствіе.

Въ дѣлѣ своего развитія современная фармакологія идетъ общепонятнымъ путемъ, а на этомъ пути синтезу всегда предшествуетъ точный анализъ. Изучая предварительно дѣйствіе соответственныхъ группъ, она устанавливаетъ закономерныя соотношенія между физиологическимъ дѣйствіемъ и строеніемъ химическихъ веществъ съ неизбежно вытекающей отсюда химико-

физиологической классификацией и применяет затѣм также и синтетическій способ, вступая тѣм самым на высшій путь развитія, который ведетъ къ созданію философіи данной науки.

Для вызванія физиологическаго дѣйствія тѣми или другими химическими веществами могутъ имѣть значеніе нѣсколько факторовъ. Дѣйствующее вещество само по себѣ не обязано, конечно, тотчасъ же по введеніи въ организмъ развивать дѣйствие, но оно все-таки можетъ при извѣстныхъ условіяхъ производить это. Для этого оно прежде всего должно прити активной своей группой въ соприкосновеніе съ определеннымъ органомъ resp. различными органами или тканями, гдѣ должно развиться дѣйствие основного вещества. При этомъ, впрочемъ, не исключается возможность, что и та атомная группа, которая устанавливаетъ химическое отношеніе между тканями и дѣйствующимъ веществомъ, сама будетъ участвовать въ дѣйствіи. Наконецъ, основное вещество можетъ обуславливать дѣйствующимъ группамъ стереохимическую конфигурацію, при которой только онѣ и могутъ химически дѣйствовать совмѣстно съ определенной атомной группировкой протоплазмы. Чаще же всего наблюдается, что собственно физиологическое дѣйствие вызывается не той частью, которая устанавливаетъ соединеніе, а главнымъ ядромъ или какой-либо другой боковой цѣпью. Поэтому приходится тогда уже различать двѣ группировки въ дѣйствующемъ веществѣ: якорную группу, которая устанавливаетъ химическую связь между веществомъ и тканью, присоединяя тѣм самымъ всю молекулу дѣйствующаго вещества къ соответствующей ткани, — и собственно дѣйствующую группу, которая уже послѣ прикрѣпленія къ ткани вступаетъ въ реакцію съ ней, вызывая извѣстное дѣйствие. Одна и та же группа, конечно, можетъ быть и якорной и дѣйствующей группой. Наконецъ, кромѣ собственно дѣйствующей группы, и якорная группа можетъ играть такую же роль. Тогда она можетъ или усиливать вліяніе, вызываемое главной дѣйствующей группой, или же имѣть отношеніе къ другимъ тканямъ resp. органамъ, вызывая иное физиологическое дѣйствие. Если почему-либо якорная группа измѣняется, то при наличности другой такой же группы, которая въ этомъ случаѣ иногда беретъ перевѣсъ, можетъ наступить совсѣмъ другое дѣйствие. Это, конечно, можетъ происходить, если существуютъ нѣсколько якорныхъ группъ и при этомъ различно дѣйствующихъ. Овладеваетъ все-таки положеніемъ та изъ нихъ, которая наиболѣе склон-

на къ реакціи. Впрочемъ образованіе якорной группы въ какомъ-либо соединеніи можетъ произойти впервые только вслѣдствіе какихъ-либо химическихъ процессовъ, совершающихся въ животномъ организмѣ — чаще всего окислительныхъ. (Fränkel \*).

Такимъ образомъ, при разсмотрѣніи вліянія химическихъ соединеній ясно слѣдуетъ, что для вызванія какими-либо веществами определеннаго дѣйствія требуются извѣстные условія и что различныя группы могутъ обладать способностью вызывать различныя дѣйствія — или ослаблять, или усиливать. Въ этомъ отношеніи имѣютъ большое значеніе прежде всего аминовыя, гидроксильныя и карбонильныя группы, физиологическая активность которыхъ можетъ быть выражена до такой сильной степени, что для практическаго примѣненія необходимо даже ослабленіе ея, напр., у аминовыхъ группъ при посредствѣ различныхъ кислотъ. Съ химической точки зрѣнія это обстоятельство въ силу соединенія основаній съ кислотами является вполне понятнымъ, но впрочемъ это ослабленіе дѣйствія замѣчается также и у феноловъ, гдѣ какъ разъ слѣдовало бы ожидать обратнаго явленія. Здѣсь повидому можетъ играть большую роль измѣненіе коэффициента распределенія (Spiegel <sup>1</sup>), такъ какъ при этомъ образуются щелочныя соли, которыя клетками организма поглощаются изъ окружающей среды въ значительно меньшей степени, чѣмъ свободные фенолы.

Не менѣе значительную роль могутъ играть въ соединеніяхъ и алкиловые радикалы. Впервые констатировалъ Gros <sup>2</sup>), а затѣмъ формулировалъ Richardson <sup>3</sup>), что гомологическому ряду радикаловъ одноатомныхъ спиртовъ соответствуетъ определенная степень токсичности дѣйствія, которая будетъ тѣмъ сильнѣе, чѣмъ длиннѣе ихъ углеродная цѣпь, иначе говоря — прямо пропорціональна молекулярному вѣсу; такъ — наименѣе ядовитъ метиловый спиртъ, затѣмъ этиловый и т. д., вплоть до самаго ядовитаго — амиловаго спирта. Эти наблюденія были затѣмъ подтверждены изслѣдованіями Rabuteau <sup>4</sup>), Dujardin-Beaumez и Audige <sup>5</sup>), Joffroy и Serveaux <sup>6</sup>). Если же нѣкоторые авторы и утверждаютъ,

\* S. Fränkel - Arzneimittelsynthese. 1906.

<sup>1</sup>) Sammlung chem. u. chem.-techn. Vorträge. Bd. XIV. 1909.

<sup>2</sup>) Руководство къ фармакологіи Nothnagel'a и Rossbach'a.

<sup>3</sup>) Med. Times and Gaz. 1869. 2.

Med. Times and Gaz. Sept.-Oct. 1871.

<sup>4</sup>) L'Union médicale. 1870.

Compt. rend. Soc. biol. 1882.

<sup>5</sup>) Recherches expérimentales sur la puissance toxique des alcools. Paris, 1879.

<sup>6</sup>) Arch. d. médec. experim. 1896 и 1897.

что метиловый спирт ядовитѣе этилового и даже амилового (Pohl<sup>\*)</sup>, то это происходитъ потому, какъ показали изслѣдованія Wöltz'a и Dietrich'a<sup>\*\*</sup>), что метиловый спиртъ, по сравненію съ другими, значительно медленнѣе подвергается расщепленію въ животномъ организмѣ, а потому, вслѣдствіе болѣе продолжительнаго пребыванія въ организмѣ, производитъ и болѣе сильное токсическое дѣйствіе.

Дальнѣйшими изслѣдованіями этотъ законъ распространился уже на всѣ члены алифатическаго ряда алкогелей.

Aethylurethanum является поэтому болѣе интенсивнымъ по дѣйствію, чѣмъ Methylurethanum. Токсичность алкиламѣщенныхъ соединений точно также повышается съ увеличеніемъ количества углеродовъ алкиловой группы, такъ ?—Aethylpiperidin вдвое менѣе ядовитъ, чѣмъ ?—Propylpiperidin. Впрочемъ, нѣкоторыя вещества присоединеніемъ къ нимъ алкиловыхъ группъ ослабляются въ своемъ дѣйствіи (Bodländer<sup>1)</sup>, Chassevant и Garnier<sup>2)</sup>, Giacosa<sup>3)</sup>, Stahlschmidt<sup>4)</sup>, Formánek<sup>5)</sup>, Baeyer<sup>6)</sup>, Loew<sup>7)</sup> вслѣдствіе блокированія специфически дѣйствующихъ гидроксильныхъ и карбоксильныхъ, другія же, наоборотъ, вслѣдствіе освобожденія ихъ усиливаются (Giacosa<sup>8)</sup>, Chassevant и Garnier<sup>9)</sup>, W. Pauli<sup>10)</sup>, Heffter<sup>11)</sup>, третьи, наконецъ, мѣняютъ точки приложенія для своего дѣйствія (Schroff<sup>12)</sup>, Jolyet et Cahours<sup>13)</sup>, Crum-Brown and Fraser<sup>14)</sup>, Buchheim и Loos<sup>15)</sup> вслѣдствіе блокированія однихъ дѣятельныхъ якорныхъ группъ, предоставляя тѣмъ самымъ просторъ для дѣйствія другимъ группамъ.

\*) Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 1893.

\*\*) Biochem. Zeitschr. 40.

1) Arzneimittelsynthese, S. Fränkel.

2) Compt. rend. Soc. biol. 55.

Arch. intern. Pharmacodyn. et Thérap. 14. 1905.

3) Ann. di chim. e di farmacol. 1877 и 1891.

4) Poggendorfs Annalen. CVIII.

5) Arch. intern. de Pharmacol. et Thérap. 7.

6) Arzneimittelsynthese, S. Fränkel.

7) Pflüger's Archiv f. Physiol. 40.

8) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 8.

9) I. c.

10) Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wiss. Wien. 1904.

11) Pflüger's Arch. f. Physiol. 39.

12) I. c.

13) Compt. rend. d. l'Acad. d. Sc. 66.

14) I. c.

15) Eckhart's Beiträge zur Anat. u. Physiol. V.

Ehrlich u. Michaelis<sup>1)</sup> своими изслѣдованіями съ красящими веществами, куда входятъ этиловые группы, надѣ интравитальнымъ окрашиваніемъ доказали особое сродство ихъ къ центральной нервной системѣ, въ то время какъ соответствующія соединения съ метиломъ давали отрицательные результаты. Въ самомъ дѣлѣ Baumann и Kast<sup>2)</sup> при дѣйствіи метил- и этил-сульфоновъ наблюдали, что гипнотическое дѣйствіе сульфоида, трионала и тетраонала всецѣло связано съ этиловой группой, ибо соответственныя соединения, содержащія только метиловыя, оказывались недѣятельными. По изслѣдованіямъ Albanese и Barabini<sup>3)</sup> въ случаѣ кетоновъ метиловыя группы также не имѣютъ гипнотическаго вліянія въ противоположность этиловымъ группамъ въ этихъ соединенияхъ. По S. Weber'y<sup>4)</sup>, однако, диметилсульфатъ нисколько не отличается по дѣйствію на центральную нервную систему отъ диметилсульфата, вызывая также судороги и параличи.

Весьма интереснымъ представляется теперь прослѣдить дѣйствіе этихъ двухъ алкиловъ въ производныхъ ксантина, родоначальникомъ которыхъ является пурина.

1) Festschr. f. v. Leyden Bd. I.

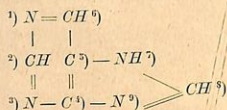
2) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 14.

3) Ann. di chim. et di farm. 1892. XV.

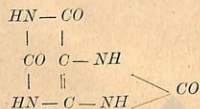
4) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 47.

### Химическая характеристика производных пурина

Подъ пуриновыми тѣлами разумѣются такія соединения, молекулы которыхъ представляютъ собою продуктъ конденсаціи пиримидинового и имидазолового кольца. Всѣ они исходятъ теоретически отъ основнаго вещества, называемаго пуриномъ, который до сихъ поръ еще въ природѣ не найденъ, но добытъ синтетически Е. Fischer'омъ (1897).

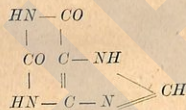


Среди нихъ мочевая кислота 2, 6, 8 Триоуринумъ, являясь



до нѣкоторой степени конечнымъ продуктомъ пуринового обмена веществъ, встрѣчается только въ животномъ организмѣ и имѣетъ значеніе какъ физиологическое, такъ и патологическое.

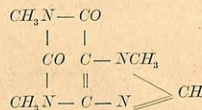
Xanthinum открытъ въ 1817 г. Marcet и представляеть собою 2, 6 Діоуринумъ.



Онъ встрѣчается въ тканяхъ животныхъ (Scherer <sup>2)</sup>, Оkerbrom <sup>1)</sup>, Burian u. Schur <sup>7)</sup> и растений (Strecker <sup>3)</sup>, Phipson <sup>4)</sup>, Salomon <sup>5)</sup>, Lippmann <sup>6)</sup>; констатированъ также въ свободномъ состояніи въ мочѣ и калѣ (Krüger u. Salomon <sup>7)</sup>, Schittenhelm <sup>8)</sup> онъ представляеть изъ себя бѣлый порошокъ, трудно растворимый въ холодной и горячей водѣ. Не растворяется въ алкоголѣ и эфирѣ. Отъ прибавленія кислотъ и щелочей растворимость нѣсколько повышается, но вслѣдствіе слабо выраженныхъ основныхъ и кислотныхъ свойствъ соли его легко разлагаются водою и углекислотою.

Если теперь въ этомъ квантиновомъ ядрѣ замѣщать различные водородные атомы алкиловыми радикалами, то получаются соотвѣтственно разнообразныя соединенія.

Coffeinum представляеть собою 1, 3, 7 Trimetyl-xanthinum.



Открытъ въ кофейныхъ бобахъ Runge въ 1820 г. Встрѣчается, кромѣ того, въ кофейныхъ листьяхъ (Stenhouse <sup>9)</sup>, Corput <sup>10)</sup> въ чаѣ (Iobst <sup>11)</sup>, Hartwich <sup>12)</sup>, Mulder <sup>13)</sup>, въ Guarana (Berthelot и Dechastelus <sup>14)</sup>, въ парарвайскомъ чаѣ (Stenhouse <sup>15)</sup>, въ сѣме-

<sup>2)</sup> Liebigs Annal. d. Chem. u. Pharm. 112.

<sup>1)</sup> Zeitsch. f. physiol. Chemie. 28.

<sup>3)</sup> Zeitsch. f. physiol. Chemie. 23.

<sup>4)</sup> Liebigs Ann. d. Chem. u. Pharm. 118.

<sup>5)</sup> Jahresb. ü. d. Fortschr. d. Chemie. 1863.

<sup>6)</sup> Jahresb. ü. d. Fortschr. d. Chemie. 1881.

<sup>7)</sup> Bericht. d. deutsch. chem. Ges. 29.

<sup>8)</sup> Zeitsch. f. phys. Chemie. 24.

<sup>9)</sup> Zeitsch. f. phys. Chemie. 35.

<sup>10)</sup> Liebigs Ann. d. Chem. u. Pharm. 89.

<sup>11)</sup> Liebigs Ann. d. Chem. u. Pharm. 93.

<sup>12)</sup> Liebigs Ann. d. Chem. u. Pharm. 25.

<sup>13)</sup> Handbuch d. organ. Chem. Beilstein.

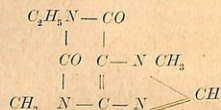
<sup>14)</sup> Liebigs Ann. d. Chem. u. Pharm. 28.

<sup>15)</sup> Liebigs Ann. d. Chem. u. Pharm. 36.

<sup>16)</sup> Liebigs Ann. d. Chem. u. Pharm. 45 u. 46.

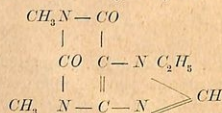
нах какао (E. Schmidt <sup>1)</sup> и орѣхах кола (Attfield <sup>2)</sup>). Бѣлые, тонкіе, шелковистые, игольчатые кристаллы горьковатаго вкуса растворяются въ 80 ч. холодной, въ 2 ч. кипящей воды, трудно въ эфирѣ, въ 50 частяхъ 90% спирта, въ 9 ч. хлороформа, образуя нейтральные растворы.

*Aethyltheobrominum* — 1 Aethyl — 3, 7 Dimethylxanthinum.



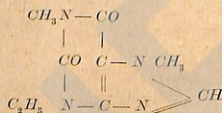
Полученъ синтетически Phillips'омъ <sup>3)</sup> и представляетъ собою слабое основаніе, выдѣляется въ видѣ небольшихъ бѣлыхъ кристалловъ, легко растворимыхъ въ горячей водѣ. Точка плавленія около 270°.

*Aethyltheophyllinum* — 7 Aethyl — 1, 3 Dimethylxanthinum.



Полученъ синтетически E. Schmidt'омъ <sup>4)</sup>. Представляетъ собою бѣлые игольчатые кристаллы. Точка плавленія 154°. Легко растворимъ въ горячей и нѣсколько труднѣе въ холодной водѣ.

*Aethylparaxanthinum* — 3 Aethyl — 1, 7 Dimethylxanthinum.



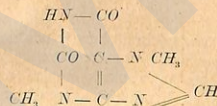
<sup>1)</sup> Liebig's Ann. d. Chem. u. Pharm. 217.

<sup>2)</sup> Jahresber. ü. d. Fortschr. d. Chemie. 1865.

<sup>3)</sup> Apoth. Zeitung Bd. 21. Chem. Centrbl. 1907. Bd. II. Bericht. d. deutsch. chem. Ges. 9.

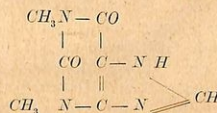
Въ литературѣ какихъ либо указаній объ этомъ веществѣ, насколько мнѣ извѣстно, не имѣется. Настоящее соединеніе синтезировано спеціально для моихъ изслѣдованій химической фабрикою Fr. Bayer u. Co. въ Эльберфельдѣ.

*Theobrominum* — 3, 7 — Dimethylxanthinum.



Открытъ Воскресенскимъ въ какао въ 1840 г. Встрѣчается также въ орѣхах кола (Heckel и Schlagdenhaufen <sup>1)</sup> и въ листьяхъ чая. Синтетически полученъ Traube. Представляетъ собою мелкіе ромбическіе кристаллы. Въ водѣ и спиртѣ трудно растворимъ, въ эфирѣ не растворяется. Въ животномъ организмѣ констатируется послѣ введенія въ него коффеина (Krüger <sup>2)</sup>). Точка плавленія около 310°.

*Theophyllinum* — 1, 3 Dimethylxanthinum.



Найденъ впервые Kossel'омъ <sup>3)</sup> въ 1888 г. въ чайныхъ листьяхъ. Синтетически полученъ E. Fischer'омъ съ Ach'омъ и W. Traube. Представляетъ собою моноклиническія таблочки съ точкою плавленія 264°. Легко растворимъ въ горячей водѣ, трудно растворимъ въ алкогольѣ. Въ организмѣ констатируется послѣ введенія коффеина (Krüger <sup>4)</sup>).

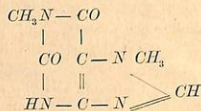
<sup>1)</sup> Jahresber. ü. d. Fortschr. d. Chemie. 1882.

<sup>2)</sup> Bericht. d. deutsch. chem. Ges. 32.

<sup>3)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chemie. 13.

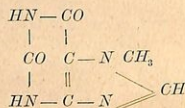
<sup>4)</sup> Bericht. d. deutsch. chem. Ges. 32.

*Paracanthinum* — 1, 7 — Dimethylxanthinum.



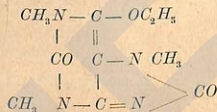
Полученъ Salomon'омъ и Thudichum <sup>1)</sup> изъ мочи. Представляетъ собою мелкія призматическія иглы съ точкою плавленія 298—299°. Константируется въ организмъ послѣ введенія кофеина. Синтетически добытъ E. Fischer'омъ и Clemm'омъ. Растворимъ въ 24 ч. горячей воды.

*Heteroxanthinum* — 7 Methylxanthinum.



Полученъ Salomon'омъ, Albanese, Bondzynski'мъ и Gottlieb'омъ изъ мочи. Представляетъ собою аморфный порошокъ, трудно растворимый въ холодной водѣ, легко въ NH<sub>3</sub>, не растворимъ въ алкогольѣ и эфирѣ. Въ организмѣ встрѣчается послѣ введенія кофеина (Albanese <sup>2)</sup>) и теобромина (Albanese <sup>3)</sup>), Bondzynski и Gottlieb <sup>4)</sup>).

*Aethoxycoffeinum* — 6 Aethoxy — 1, 3, 7 Trimethylxanthinum.



<sup>1)</sup> Bericht. d. deutsch. Ges. 16 и 18; Zeitsch. f. physiol. Chem. 11.

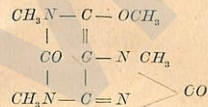
<sup>2)</sup> Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 35.

<sup>3)</sup> l. c.

<sup>4)</sup> l. c.

Полученъ синтетически E. Fischer'омъ. Представляетъ собою блестящія иглы съ точкою плавленія 140°. Трудно растворимъ въ холодномъ спиртѣ и эфирѣ, легко въ горячемъ алкогольѣ.

*Methoxycoffeinum* — 6 Methoxy — 1, 3, 7 Trimethylxanthinum.



Полученъ синтетически химическою фабрикой Böhrlinger u. Söhne <sup>1)</sup> въ Мангеймѣ. Представляетъ собою блестящія безцвѣтныя призматическія кристаллы. Точка плавленія 121°—123°. Легко растворимъ въ холодной водѣ, спиртѣ, бензолѣ и хлороформѣ.

Всѣ вышеупомянутыя алкиловыя производныя ксантина были специально синтезированы для настоящихъ изслѣдованій химическими фабриками Böhrlinger u. Söhne и (Mannheim) и Fr. Bayer u. Co (Elberfeld) <sup>2)</sup> въ формѣ легко растворимыхъ двойныхъ солей съ салициловой кислотой и вводились при экспериментахъ животнымъ пропорціонально, разсчитывая про 1,0 вѣса тѣла количество каждаго свободнаго основанія.

<sup>1)</sup> Chem. Centrbl. 1900. Bd. II.

<sup>2)</sup> Пользуясь случаемъ при этомъ выразить свою глубокую благодарность этимъ фирмамъ за то содѣйствіе, которое онѣ любезно оказали мнѣ въ моихъ научныхъ изслѣдованіяхъ.

### Происхождение пуриновых веществ въ животномъ организмѣ.

Исходнымъ матеріаломъ для пуринового объёма веществъ въ животномъ организмѣ служатъ главнымъ образомъ нуклеопротеиды, которые представляютъ собою главную составную часть ядра клѣтокъ (Plösz <sup>1)</sup>, Hoppe-Seyler <sup>2)</sup>, Mischer <sup>3)</sup>, Kossel <sup>4)</sup>, Schmiedeberg <sup>5)</sup>, Lilienfeld <sup>6)</sup>, Huiskamp <sup>7)</sup>. Въ составъ нуклеопротеидовъ входитъ нуклеиновая кислота, компонентами которой служатъ и пуриновые основания (Guanin, Adenin, Xanthin, Hypoxanthin), являющіяся поэтому важнѣйшими химическими веществами, которыя тѣсно связаны съ витальными функциями животнаго организма. Въ нуклеиновой кислотѣ присутствуютъ исключительно аминопурины, изъ нихъ уже подъ вліяніемъ ферментативныхъ процессовъ постоянно образуются оксипурины и въ конечномъ результатѣ мочевая кислота (Schittenhelm <sup>8)</sup>, Steudel <sup>9)</sup>, Burian <sup>10)</sup> и др.). Для химико-физиологическихъ процессовъ въ организмѣ кромѣ тѣхъ веществъ, которыя прямо входятъ въ составъ его тканей, образуются и накаплиются въ немъ въ качествѣ продуктовъ катаболическаго процесса при интермедіарномъ объёмѣ веществъ, имѣютъ также огромное значеніе пуриновыя тѣла и экзогеннаго характера, которыя уже поступаютъ въ организмъ съ пищевыми продуктами раститель-

наго и животнаго происхожденія. Въ веществахъ, встрѣчающихся въ растительномъ царствѣ, имѣютъ значеніе метилированные кантинны, изъ которыхъ на первомъ мѣстѣ стоятъ коффеинъ, теоброминъ, теофиллинъ, такъ какъ они встрѣчаются въ чаѣ, какао респ. шоколадѣ и кофе. Къ продуктамъ же животнаго происхожденія относятся вышеупомянутые амино- и оксипурины. Пуриновыя основанія, согласно даннымъ многихъ изслѣдователей образуются въ животномъ организмѣ съ одной стороны, синтетически (Miescher <sup>1)</sup>, А. Тихомировъ <sup>2)</sup>, Kossel <sup>3)</sup>, Burian <sup>4)</sup>, Schur <sup>5)</sup>, Mendel <sup>6)</sup>, Leanvenworth <sup>7)</sup>,—хотя, что служить для этого предварительную ступенью—въ дѣйствительности остается пока неизвѣстнымъ, съ другой же—поступаютъ въ него съ пищевыми продуктами. Мало метилированные кантинны, напр., гетероксантинъ, параксантинъ происходятъ изъ пищевыхъ продуктовъ путемъ деметилизаціи коффеина, теобромина, теофиллина (Thudichum <sup>8)</sup>, Krüger u. Salomon <sup>9)</sup>, Albanese <sup>10)</sup>, Bondzynski u. Gottlieb <sup>11)</sup>, Krüger u. Schmidt <sup>12)</sup>. Но кромѣ процессовъ деметилизаціи пуриновъ экзогеннаго происхожденія въ организмѣ можетъ происходить алкилизація респ. метилизація пуриновъ эндогеннаго происхожденія (Salomon u. Neuberger <sup>13)</sup>). Оба эти процесса должны имѣть особенное значеніе потому, что благодаря имъ въ организмѣ могутъ возникать вещества, которыя, находясь въ извѣстныхъ количественно оптимальныхъ для каждаго отдѣльнаго организма границахъ, могутъ играть значеніе для поддержанія біотонуса различныхъ тканей, принимая во вниманіе область ихъ вліянія: на поперечнополосатую мускулатуру, сердце, центральную нервную систему и почки.

Изученіе въ фармакологическомъ отношеніи всѣхъ этихъ веществъ какъ встрѣчающихся въ животномъ организмѣ, такъ и

- 1) Hoppe-Seyler's med.-chem. Unters. 1871.
- 2) Hoppe-Seyler's med.-chem. Unters. 1871.
- 3) Hoppe-Seyler's med.-chem. Unters. 1871. Verh. d. naturf.—Ges. zu Basel. 1874. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. 37.
- 4) Zeitsch. f. physiol. Chemie 22.
- 5) Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 43.
- 6) Arch. Anat. u. Phys. 1892.
- 7) Zeitschr. f. Physiol. Chemie. 32.
- 8) Arch. Klin. Med. 89.
- 9) Nucleinstoffwechsel und seine Störungen. 1910—Schittenhelm.
- 10) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 43.

- 1) Statist. u. biolog. Beitr. z. K. vom Leben des Rheinlachs. 1880.
- 2) Zeitsch. f. physiol. Chemie. IX.
- 3) Zeitschr. f. physiol. Chemie. X.
- 4—5) Zeits. f. physiol. Chemie. 23.
- 6—7) Americ. journ. of Phys. 21.
- 8) Ann. of Chem. med. 1879.
- 9) Zeitsch. f. physiol. Chemie. II, Zeitsch. f. phys. Chemie. 21.
- 10) Arch. f. experim. Path. 35.
- 11) Arch. f. experim. Path. 36.
- 12) Chem. Ber. 32. Arch. f. exper. Path. 45. Zeitschr. f. phys. Chemie. 36. Zeitsch. f. phys. Ch. 32.
- 13) Festschr. f. Salkowski. 1904.

Илл. НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА  
1-го Харьк. Мед. Института

БИБЛИОТЕКА  
Харківського Медичн. Інституту  
№ 4688  
Жифр 7-61.

І. ЕРЕВІАНЦОВ 1936

64406

вновь искусственно полученных, представляет поэтому огромный интерес не только в чисто теоретическом, но даже и в практическом смысле, так как этим тогда может быть дана возможность способствовать осуществлению прекрасного и идеального стремления практической медицины, которое заключается в том, чтобы приносить помощь и исцеление страждущему человечеству.

## Вліяніе алкилированных ксантиновъ на поперечно-полосатую мускулатуру.

### 1. Вліяніе на измѣненіе механическихъ свойствъ покоящейся мышцы.

При изученіи того или другого органа, предназначеннаго совершать механическую работу в нормальныхъ условіяхъ или подъ вліяніемъ какихъ-либо фармакологическихъ агентовъ, естественно является необходимымъ прежде всего знакомство съ его механическими свойствами.

Исслѣдованіе механическихъ свойствъ покоящейся мышцы въ физиологій ограничивается главнымъ образомъ изученіемъ эластичности ея въ продольномъ направленіи. Подъ эластичностью вообще разумѣется свойство тѣла измѣнять подъ вліяніемъ внѣшней силы свою форму, а по устраненіи дѣйствующей причины снова возвращаться въ прежнее состояніе. Чѣмъ совершеннѣе это происходитъ, тѣмъ, значитъ, тѣло эластичнѣе. Объ эластичности такимъ образомъ можно судить по измѣненію формы и по силѣ вызываемаго сопротивленія. Чѣмъ значительнѣе измѣненіе формы, которое испытываетъ тѣло при опредѣленныхъ измѣненіяхъ формы, очевидно менѣе сила его сопротивленія. Поэтому физики при описаніи эластическихъ свойствъ тѣлъ пользуются обычно двумя числовыми данными—коэффициентомъ и модулемъ упругости. Первый опредѣляетъ удлиненіе, которое испытываютъ различныя тѣла съ опредѣленными свойствами длиною въ 1 м., въ поперечникѣ 1  $\square$  см при грузѣ въ 1 kg, измѣряя такимъ образомъ величину измѣненія формы при данной силѣ, второй же имѣетъ просто обратное значеніе коэффициента эластичности и опредѣляетъ поэтому величину эластическаго сопротивленія; онъ будетъ тѣмъ болѣе, чѣмъ незначительнѣе измѣненіе формы. Оба эти числа для каждаго даннаго вещества являются величинами постоянными.

Изученіе физиками упругости неорганическаго матеріала привело къ установленію нѣкоторыхъ законовъ, по которымъ растя-

Обія понятия объ эластичности.

Законъ упругости тѣлъ не-

органиче-  
ской мате-  
рии.

жение этих тѣлъ происходитъ равномернo, прямо пропорционально длинѣ растягиваемаго тѣла и грузу, производящему это растяжение, но обратно пропорционально площади поперечнаго сѣченія растягиваемаго тѣла. Это и есть законъ эластичности Hook и Gravesande, по которому тѣла неорганической материи даютъ прямолинейную кривую растяжения. При этомъ надо замѣтить, что это дѣйствительно только въ предѣлахъ упругости, т. е. въ предѣлахъ недостиженія еще такой нагрузки, при которой уже тѣло по устраненіи силы никогда не возвращается къ своей первоначальной длинѣ. Тогда уже наблюдается такъ называемая остаточная деформация, соответствующая предѣлу прочности разсматриваемаго материала; ее не слѣдуетъ смѣшивать съ той остаточной деформацией, называемой упругимъ послѣдѣйствиемъ, которая наблюдается и при меньшей нагрузкѣ, но находится въ предѣлѣ эластичности и принадлежитъ уже къ аккомодации материала. Эти наблюденія надъ эластичностью неорганической материи дѣйствительны также въ общемъ и для органическихъ тѣлъ. Но при этомъ наблюдаются и нѣкоторыя особенности, которыя могутъ быть свойственны, смотря по характеру структуры, однородности и равномерности распределения массы въ испытуемомъ тѣлѣ, однимъ органическимъ тѣламъ въ меньшей степени, другимъ въ большей.

Упругость  
тѣлъ органической  
материи.

Всѣ тѣла органической материи, которыя прежде всего можно назвать въ отличіе отъ твердыхъ магкими, являются болѣе растяжимыми.

Между всѣми ими наблюдается значительное сходство: однократное растяжение ведетъ къ нѣкоторой остаточной деформации, которая по удаленіи груза не изглаживается совсѣмъ, получается, такимъ образомъ, такъ называемое остаточное удлиненіе, и при повтореніи растяжения хотя и наблюдается то же самое, но уже съ той разницей, что остаточное удлиненіе прогрессивно уменьшается, пока не наступитъ состояніе, въ которое возвращеніе послѣ устраненія натяженія происходитъ въ полной мѣрѣ. Аналогичное явленіе наблюдается также и въ неорганической материи, какъ уже объ этомъ было упомянуто выше, извѣстное подъ названіемъ аккомодации материаловъ Streintz'a<sup>1)</sup>, но въ органической материи оно выступаетъ въ болѣе рельефной формѣ въ силу того, что мягкій органическій матеріалъ является болѣе растяжимымъ.

<sup>1)</sup> Poggendorf. Ann. 153.

вслѣдствіе меньшаго сдѣянія,—болѣе легкаго сдвиженія молекулъ въ отношеніи другъ къ другу, наблюдаемаго въ этихъ тѣлахъ, и что масса въ немъ можетъ быть болѣе неоднородной и неравномерно распределенной. Такимъ образомъ, принципиальной разницы въ этомъ отношеніи между органической и неорганической матеріей усматривать не приходится. Опытъ показываетъ, что кривая эластическаго растяженія, напр., резины, взятой для опыта по возможности самаго лучшаго качества въ смыслѣ однородности матеріала, имѣетъ видъ прямой линіи, подобно неорганическимъ тѣламъ. То же самое наблюдается и съ другими тѣлами органической материи, не принадлежащими къ животному или растительному организму.

Всѣ точныя изслѣдованія упругости органическихъ образований вообще затрудняются обычно вышеупомянутымъ упругимъ послѣдѣйствиемъ, зависящимъ въ значительной степени отъ быстроты возрастанія растягивающей силы; оно, правда, существуетъ и въ неорганическихъ тѣлахъ, но только въ несравненно болѣе слабой степени. Поэтому въ методическомъ отношеніи были сдѣланы большой шагъ впередъ, когда Marey<sup>1)</sup> и Blix<sup>2)</sup> конструировали аппараты, при помощи которыхъ совершается быстро и непрерывно какъ натяженіе, такъ и ослабленіе различныхъ органическихъ тѣлъ, чѣмъ почти избѣгается получение явленій послѣдовательнаго растяженія. Lovén<sup>3)</sup> впоследствии нѣсколько измѣнилъ аппаратъ Blix'a. Brodie<sup>4)</sup> и Nauscraft<sup>5)</sup> также предложили аппараты, устраняющіе подобные недочеты. Всѣ относящіеся сюда мои изслѣдованія надъ эластичностью различныхъ органическихъ тѣлъ—главнымъ образомъ поперечнополосатой мышцы лягушки, были произведены при помощи аппарата Jacoby<sup>6)</sup>, представляющаго собою нѣкоторую модификацію аппарата Blix-Lovén'a, которая заключается въ слѣдующемъ: грузъ во время регистраціи кривой постоянно находится подъ растягиваемымъ тѣломъ, постепенное увеличеніе нагрузки достигается автоматически эквilibрированіемъ противовѣса на рычагѣ при помощи приспособленія, идущаго отъ рамки со

<sup>1)</sup> Du mouvement dans les fonctions de la vie. Paris. 1868.

<sup>2)</sup> Upsala Förhandl. 15.

<sup>3)</sup> Skandin. Arch. f. Physiol. 3.

<sup>4)</sup> Journ. of. Anat. and Physiol. 29.

<sup>5)</sup> The Journ. of. Physiol. 31.

<sup>6)</sup> Sitz. d. med. Gesellsch. in Göttingen 14 Juni. 1906.

стекломъ, которая, подвергаясь переѣщенію при помощи зубчатого колеса, вращаемаго отъ руки, позволяетъ такимъ образомъ достигать постепеннаго пропорціонально этому передвиженію растягиванія того или другого тѣла. Натяженіе и ослабленіе испытываемаго тѣла можетъ производиться одинаково быстро и удобно.

Посмотримъ теперь, какъ обстоитъ дѣло въ этомъ отношеніи съ поперечнополосатыми мышцами, какъ органомъ, выполняющимъ движенія, значительныя по объему и требующія развитія немалой силы.

Дѣятельность мышцы выражается ея сокращеніемъ или увеличеніемъ того натяженія, которое наступаетъ, если работающая мышца задерживается въ сокращеніи. При этомъ тотчасъ же наступаетъ растяженіе, но такъ какъ и покоящаяся мышца можетъ быть растягиваемъ удлиненна, обнаруживая при этомъ эластическія свойства, то для правильнаго пониманія механизма дѣйствія мышцы необходимо прежде всего знать ея растяжимость и развиваемую при этомъ упругость, какъ въ состояніи покоя, такъ и въ дѣятельномъ состояніи.

Поперечнополосатыя мышцы, какъ извѣстно, состоятъ изъ длинныхъ волоконъ; каждое такое волокно образуется путемъ слиянія нѣсколькихъ клѣтокъ, что доказывается присутствіемъ въ каждомъ волоконѣ нѣсколькихъ ядеръ. Волокно одѣто особой оболочкой, такъ называемой сарколеммой, внутри которой заключено мышечное вещество, обнаруживающее продольную и поперечную полосатость. Исчерченность въ продольномъ направленіи зависитъ отъ распада мышечнаго вещества на отдѣльныя волокна — дифференцированную часть протоплазмы, играющую главную роль при сокращеніи, а поперечная полосатость есть слѣдствіе чередованія по длинѣ волокна болѣе темныхъ и болѣе свѣтлыхъ промежутковъ. Между ними заложена саркоплазма — недифференцированная часть протоплазмы. Е. Weber<sup>1)</sup> былъ первымъ, который занимался изученіемъ эластическихъ свойствъ поперечнополосатыхъ мышцъ и подвергъ строгому анализу измѣненія этой упругости при различныхъ условіяхъ.

Мышцы суть мягкія, гибкія и упругія образованія, которыя, подобно вообще другимъ органическимъ тѣламъ, имѣя въ каждаго состояніи опредѣленную естественную форму и опредѣ-

<sup>1)</sup> Wagner's Handwörterbuch d. Physiol. III. 1846.

ленную упругость, оказываютъ нѣкоторое сопротивленіе силамъ, измѣняющимъ ихъ форму.

Отношеніе мышцы къ растяженію имѣетъ огромное физиологическое значеніе. Мышцѣ приходится дѣйствовать при помощи тяги, всякая же активность, оказываемая ею на вѣшніе предметы, въ одинаковой степени дѣйствуетъ и на нее самое.

Благодаря извѣстной эластичности мышца постоянно можетъ оставаться въ напряженномъ состояніи, несмотря на то, что растяженіе между мѣстами ея прикрѣпленія подлежитъ постояннымъ измѣненіямъ. Постоянное напряженное состояніе мышцы важно потому, что благодаря ему не терется времени при сокращеніи. Кроме того это постоянно напряженное состояніе мышцы предотвращаетъ разрывы или по меньшей мѣрѣ ослабленіе функциональной способности мышцъ въ случаяхъ внезапнаго сильнаго растяженія; но главное значеніе его состоитъ въ томъ, что активность мышцы, несмотря на внезапность, съ которою оказывается ея сокращеніе, проявляется не сразу во всемъ объемѣ, а сравнительно постепеннымъ образомъ, потому что укорачивающія силы прежде всего вызываютъ къ дѣятельности упругія силы, скрытыя въ самой мышцѣ, и расхождение этихъ силъ распределяется на сравнительно долгое время, поэтому падаютъ сами мышца, кости и суставы (Hermann).<sup>1)</sup> Вслѣдствіе взаимодѣйствія двухъ силъ — способности сокращаться и эластическаго растяженія — получается конечный результатъ дѣйствія, который лежитъ въ основѣ представленія о лучшей работоспособности самой мышцы.

Величина эластичности мышцы не можетъ быть все-таки опредѣлена, какъ упругость металлической проволоки, однимъ только числомъ — коэффициентомъ упругости, потому что, какъ это нашелъ Wertheim<sup>2)</sup> во время своихъ классическихъ изслѣдованій, законъ растяженія животной ткани существенно разнится отъ закона растяженія другихъ органическихъ или неорганическихъ тѣлъ.

Числовыя опредѣленія величины упругости представляются по отношенію къ мышцамъ не имѣющими большого значенія уже потому, что ни одна мышца не обладаетъ по всей своей длинѣ однимъ и тѣмъ же поперечникомъ и, кроме того, не имѣетъ однороднаго и равномернаго строенія матеріала, а для тѣла, даю-

<sup>1)</sup> Handbuch der Physiologie. Bd. I.

<sup>2)</sup> Ann. d. chimie et de physique. XXI. 1847.

шаго прямолинейную кривую растяжения и имѣющаго длину  $L$ , поперечникъ  $S$  и нагрузку  $P$  удлинненіе

$$l = L \cdot \frac{P}{S} \cdot \frac{1}{E}, \text{ т. е.}$$

пропорціонально длинѣ, отношенію силы къ поверхности сѣченія и обратно пропорціонально числу  $E$ , характеризующему материалъ. Wertheim<sup>1)</sup> и v. Wittich<sup>2)</sup> указываютъ, что влажныя животныя ткани вообще удлиняются не просто пропорціонально отягощеніямъ, а по закону  $y = \sqrt{ax^2 + bx}$ , гдѣ  $y$  — растяженіе,  $x$  — отягощеніе,  $a$  и  $b$  — постоянныя величины. Это выраженіе есть уравненіе гиперболы и только ея ассимптота будетъ соответствовать закону растяженія неорганическихъ тѣлъ.

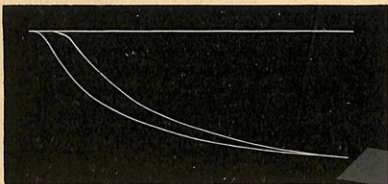


Fig. 1.

Въ самомъ дѣлѣ, при засыханіи тканей коэффициентъ  $b$  становится все меньше и меньше, и какъ только онъ будетъ равенъ нулю, то  $y$  и  $x$  становятся просто пропорціональными другъ другу, какъ это бываетъ по отношенію къ металламъ. Кости уже въ свѣжемъ состояніи представляютъ собою подобныя отношенія.

Fig. 1 — кривая эластическаго растяженія и обратнаго сокращенія изолированной икроножной мышцы лягушки въ Рингеръ при 1° 20 С.

Fig. 2 представляетъ собою выраженіе въ формѣ гиперболы кривой эла-



Fig. 2.

<sup>1)</sup> l. c.

<sup>2)</sup> Amtl. Ber. über d. Naturf. — Vers. zu Hannover, 1865.

стическаго растяженія свѣжей кожи, взятой съ живота лягушки.

Fig. 3 — кривая эластическаго растяженія того же самаго отръзка кожи лягушки, но уже подвергнутаго процессу высыхания, гдѣ эта кривая растяженія выражена въ видѣ прямой линіи.

Всѣ дальнѣйшіе изслѣдователи (Marey<sup>1)</sup>, Blix<sup>2)</sup>, Lovén<sup>3)</sup>, Donders<sup>4)</sup>, van Mansfelt<sup>5)</sup>, Chauveau<sup>6)</sup>, Laulanié<sup>7)</sup>, Brodie<sup>8)</sup>, Hauser<sup>9)</sup> и др.) подтверждаютъ приблизительно гиперболическую форму кривой эластическаго растяженія мышцы, а также и то положеніе, что величина удлинненія мышцы при одинаковомъ увеличеніи груза становится тѣмъ меньше, чѣмъ больше грузъ, при чемъ кривая ослабленія натяженія ложится ниже кривой отягощенія, что, конечно, уже не зависитъ отъ послѣдовательнаго растяженія, принимая во вниманіе пользованіе специально для этой цѣли конструированными аппаратами. Работы Dreser<sup>10)</sup> въ этомъ отношеніи стоятъ нѣсколько въ сторонѣ. Онъ наблюдалъ, пользуясь при этомъ простымъ попеременнымъ подвѣшиваніемъ cadaго груза къ мышцѣ лягушки, находящейся подъ нормальнымъ кровообращеніемъ, что кривая растяженія покоящейся мышцы не совсемъ подходитъ подъ Wertheim'овское точное уравненіе гиперболы. Она только при слабыхъ натяженіяхъ, по его изслѣдованіямъ, принимаетъ характеръ гиперболы, но далѣе переходитъ черезъ параболу въ эллиптическую кривую.

Подобное постоянно измѣнчивое отношеніе мышцы обусловливается, по его мнѣнію, тѣмъ, что, благодаря производимому растяженію, причиняется механическое раздраженіе, побуждающее мышцу какъ непосредственно, такъ и черезъ заложенные въ ней



Fig. 3.

Подобное постоянно измѣнчивое отношеніе мышцы обусловливается, по его мнѣнію, тѣмъ, что, благодаря производимому растяженію, причиняется механическое раздраженіе, побуждающее мышцу какъ непосредственно, такъ и черезъ заложенные въ ней

<sup>1)</sup> Du mouvement dans les fonctions de la vie. Paris. 1868.

<sup>2)</sup> Upsala läkare-föreningens förh., IX.

<sup>3)</sup> Handbuch d. Physiologie d. Menschen Bd. II, Tigerstedt.

<sup>4)</sup> Physiologie d. Menschen. Bd. III. Luciani.

<sup>5)</sup> Over de elasticiteit der spieren. Diss. Utrecht. 1863.

<sup>6)</sup> Physiologie d. Mensch.

<sup>7)</sup> l. Bd. III. Luciani.

<sup>8)</sup> l. c.

<sup>9)</sup> l. c.

<sup>10)</sup> Arch. f. exp. Pathologie. Bd. 27.

нервные приборы к сокращению ее. Но так как коэффициент гесп. модуль эластичности при таких условиях определить нельзя, то Dreser предлагает поэтому определять отклонение кривой растяжения от прямой линии отношением действительно произведенной при деформации работы к той, которая должна бы быть совершена, если бы кривая растяжения была прямолинейна — линия соединения наибольшей и наименьшей длины мышцы.

На основании произведенного мною ряда наблюдений над эластичностью мышцы лягушки приходится прийти к заключению, что пользование прибором, при помощи которого может происходить быстрое натяжение и ослабление мышцы, иметь огромное значение для правильности суждения о действительно существующих в покоящейся мышце механических свойствах — эластичности ее. Этим, может быть, и можно объяснить разногласия или несколько в сторону стоящие взгляды некоторых авторов в этом отношении, так как не все пользовались одними и теми же методами, принимая к тому же во внимание те условия и особенности органических мягких тел, какия особенно могут быть в мышцах, как тканях животного организма. Раньше уже было упомянуто, что для всех тел как неорганической, так и органической природы существует предел упругости и прочности материала. Если произвести теперь в пределах упругости с последовательным увеличением груза растяжение мышцы, то получается кривая как растяжения, так и обратного сокращения, которая уже отличается несколько от повторного тем же последовательным увеличением груза растяжения, и только после нескольких

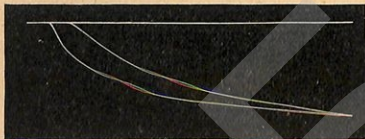


Fig. 4.

раз произведенных опытов устанавливается, наконец, стойкая в смысле получения формы кривая.

Fig. 4 представляет собою первоначальное растяжение последовательное

увеличением груза и обратное сокращение мышцы после ослабления натяжения.

Fig. 5 и 6 — кривая эластического растяжения и обрат-

ного сокращения той же самой мышцы, взятая в 4-й и 5-й раз и не представляющая между собою почти никакого различия не только по формам выражения,



Fig. 5.

но и по произведенным вычислениям. Это явление как бы представляет собою приспособление материала к производимому вытяжению и только по достижении его должны производиться уже дальнейшие какие-либо наблюдения при различных условиях, имея, таким образом, исходную точку, с которой можно было бы судить об изменениях в том или другом направлении.



Fig. 6.

Произведенная мною изслѣдования надъ растяженіемъ другихъ животныхъ тканей дали слѣдующіе результаты:

Fig. 7 представляет собою кривую эластического растяжения легкого лягушки.

Fig. 8 представляет собою кривую растяжения желудка лягушки.

Fig. 9 представляет собою кривую растяжения сѣдалищнаго нерва лягушки.

Fig. 10 представляет собою кривую растяжения тонкихъ кишекъ лягушки.

Такимъ образомъ можно вообще сказать, какъ признать и

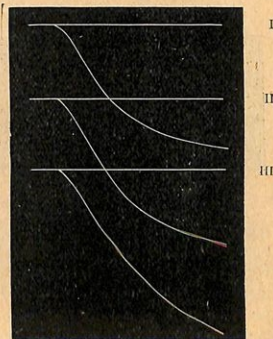


Fig. 7. I — легкое надуте воздухомъ; II — легкое безъ воздуха; III — легкое съ перерѣзанными большими сосудами.

самъ Dreser, что съ увеличеніемъ груза растяженіе мышцы гесп. другихъ тканей организма становится все меньше и графическое



Fig. 8.

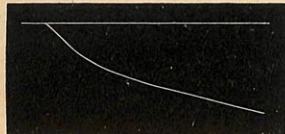


Fig. 9.

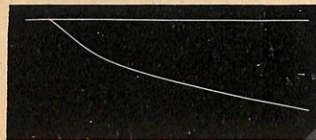


Fig. 10.

изображеніе растяженія, какъ показывають кривыя, ближе всего подходит къ гиперболѣ. Какого-либо извращенія гиперболы кривой эластическаго растяженія въ вышеупомянутомъ смыслѣ Dreser'a мнѣ, работавшему съ аппаратомъ проф. Jacoby, однако, не приходилось наблюдать, что можно по всей вѣроятности объяснить тѣмъ, что, вѣдь, мышца при растяженіи израсходуетъ часть своей запасной энергіи вслѣдствіе внутренняго тренія, превращая, какъ показалъ A. Fick<sup>1)</sup>, часть совершенной при деформации работы въ тепло, поэтому, несмотря на раздраженіе, она не въ состояніи при той скорости нагрузки, которая совершается аппаратомъ, противодействовать своимъ сокращеніемъ тому растяженію, которому подвергается при дальнѣйшемъ обремененіи. Кривая эластическаго обратнаго сокращенія въ такихъ случаяхъ выражается тѣмъ, что она, кромѣ начальнаго и конечнаго пункта, не совпадаетъ съ кривой растяженія, но лежитъ подъ ней. Несовпаденіе начальнаго пункта въ нашихъ кривыхъ обуславливается только конструкціей аппарата. На самомъ же дѣлѣ кри-

<sup>1)</sup> Züricher Arbeiten. Wien. 1869.  
Mechanische Arbeit u. Wärmetwickel. 1882.

вью должны замыкать другъ друга подобно кривой, полученной Nerauder'омъ<sup>1)</sup>. Въ противномъ случаѣ это указывало бы на присутствіе остаточной деформации.

Спрашивается теперь, — это выраженіе эластическаго растяженія кривой гиперболой обуславливается чисто анатомическими и физическими свойствами тканей, или же оно является какой-то особой характерной чертой только самой протоплазмы?

Въ самомъ дѣлѣ, кромѣ животныхъ тканей, подобное свойство обнаруживаютъ и ткани растительныя.

Fig. 11 представляетъ собою кривую эластическаго растяженія ствола растенія *Humulus lupulus*, хотя гиперболы кривая характеръ ея выраженъ довольно слабо. Принимая во вниманіе, что въ составъ тканей могутъ входить неоднородные элементы, участвующіе затѣмъ каждый въ отдѣльности въ полученіи общей кривой при растяженіи, я поставилъ себѣ вопросъ, нельзя ли получить подобную кривую гиперболы изъ сочетанія такихъ элементовъ, которые въ отдѣльности каждый даютъ прямолинейную кривую растяженія. Резина, напр., какъ разъ въ этомъ отношеніи является весьма подходящимъ матеріаломъ. Если взять нѣсколько резиновыхъ нитей по возможности изъ одинаковаго наилучшаго матеріала, одинаковой длины, строго центрировать грузъ по отношенію ко всей системѣ и взять при помощи аппарата кривую растяженія, то получается, какъ показывается Fig. 12,



Fig. 11.



Fig. 12.

кривая эластическаго растяженія прямолинейная. Но стоитъ только измѣнить въ этой же самой системѣ первоначальное натяженіе

<sup>1)</sup> Handbuch d. Physiol. d. Menschen. Bd. II. Tigerstedt.

отдельных нитей, как происходит изменение кривой растяжения в сторону приближения ее к формѣ выражения гиперболой.

Fig. 13 и 14 представляют собою кривыя растяжения различныхъ количествъ подобныхъ нитей и въ различныхъ условияхъ натяжения.

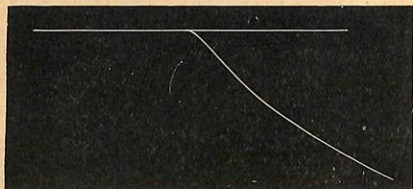


Fig. 13.

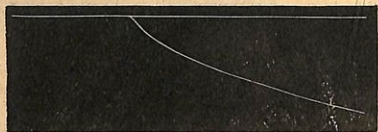


Fig. 14.

мѣ гиперболы, мало чѣмъ отличающаяся отъ кривой икроножной мышцы лягушки. На основании этихъ наблюдений поэтому является вполне возможнымъ признать и значение структуры той или



Fig. 15.

другой ткани въ выражении подобной кривой, какъ это отчасти высказывалось и ранѣе нѣкоторыми исследователями (Goto<sup>1)</sup>, Dreser<sup>2)</sup>). Это предположение и признание значения на основании опыта еще бо-

лѣе напрашивается, если принять во внимание, что и жи-

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Biolog. 46.

<sup>2)</sup> l. c.

вотная ткани смотря по структурѣ не все могутъ имѣть при растяжении выражение гиперболы. Повидому тамъ, гдѣ составные элементы по мѣрѣ возможности однородны, равномерно распределены и одинаково участвуютъ въ натяжении съ самаго начала отягощения, подобно, напр., резинѣ, кривая растяжения получается почти прямолинейной. Въ самомъ дѣлѣ сухожилие въ этомъ отноше- нии является наиболее подходящей тканью.

Fig. 16 представляет собою прямолинейную кривую эластическаго растяжения ахиллесова сухожилия лягушки.



Fig. 16.

Далѣе, если взять рабій пузырь и наполнить его до такой степени водой, что можно легко предположить, что при подобныхъ условияхъ участие составныхъ элементовъ въ растяжении не будетъ такимъ равномернымъ, какъ въ пустомъ его состояніи, и произвести растяжение послѣдовательнымъ увеличеніемъ груза, то получаются кривыя, какъ показываютъ Fig. 17, Fig. 18, а также и наблюдения надъ эластическимъ растяжениемъ легкаго (Fig. 7), вполне оправдывающія вышеупомянутыя разужденія и заключение, что равномерность натяжения составныхъ элементовъ



Fig. 17. Рабій пузырь съ водой.



Fig. 18. Рабій пузырь пустой.

ткани имѣть огромное значение, какъ и слѣдовало уже ожидать а priori, для выражения кривой эластическаго растяжения въ сторону прямой линіи, а при обратныхъ условияхъ — въ сторону гиперболы. Въ пользу этого предстваленія говорятъ также и все кривыя эластическаго растяжения икроножной мышцы лягушки, взятая во время тетаническаго сокращения ея подъ влияніемъ электрическаго раздраженія.

Fig. 19 представляет нормальную кривую растяжения и обратного сокращения послѣ уже установки ея.

Fig. 20 представляет кривую эластического растяжения и

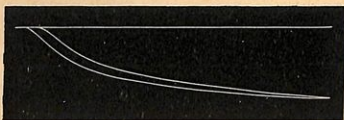
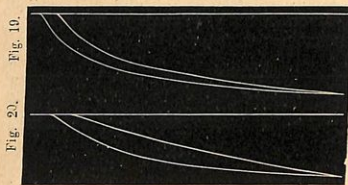


Fig. 21.

Кривая эластического растяжения и обратного сокращения изолированной икроножной мышцы лягушки.

Fig. 22) и съ измѣненіемъ структуры вслѣдствіе процесса свертывания при высокой температурѣ (Fig. 23 и Fig. 24). Послѣ



Fig. 22.

Кривая эластичности той же самой мышцы черезъ сутки. Микроскопически — попутные структуры.

принадлежащихъ къ неорганической природѣ.

Въ самомъ дѣлѣ хорошо известно, что мышцы состоятъ изъ волоконъ, которыя каждое въ отдѣльности по предположенію

обратного сокращения той же самой мышцы во время тетануса, гдѣ обѣ кривыя являются болѣе прямолинейными по сравнению съ нормальными, такъ какъ при подобныхъ условияхъ мышечныя волокна находятся въ болѣе равномерно натянутыхъ состояніяхъ, чѣмъ при нормѣ.

Совершенно тождественные результаты получаются въ опытахъ надъ эластичностью мышцы лягушки съ измѣнившейся тканевой структурой ея вслѣдствіе высыхания (Fig. 21 и

наблюдений невольно теперь напрашивается и само объясненіе, какимъ образомъ получается подобная кривая растяжения согласно закону растяжимости тѣлъ.

даютъ прямолинейную кривую растяжения подобно резинѣ. Но такъ какъ длина всѣхъ волоконъ въ мышцѣ, ихъ направленіе и площадь сѣченія по всей длинѣ ея никогда не бываютъ одинаковы, то естественно, что при растяженіи ея болѣе равные и центрированные по отношенію къ грузу составные элементы почти одновременно участвуютъ въ растяженіи, другіе же по мѣрѣ увеличения натяженія присоединяются постепенно. Площадь поперечнаго сѣченія такимъ образомъ прогрессивно увеличивается, подобно тому, какъ это совершалось и въ нашей модели, сдѣланной изъ резиновыхъ нитей, что должно каждый разъ обуславливать уменьшеніе удлиненія при прогрессивно увеличивающемся растяженіи вслѣдствіе увеличения площади сѣченія растягиваемаго тѣла, приводя

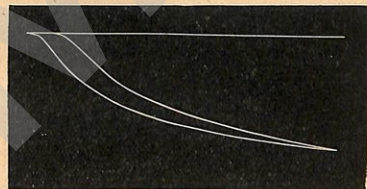


Fig. 23. Кривая эластичности изолированной икроножной мышцы лягушки въ Ringer'ѣ при 30°C.



Fig. 24. Кривая эластичности той же самой изолированной икроножной мышцы лягушки въ Ringer'ѣ при 40°C.

Въ итогѣ къ гиперболическому выраженію кривой. А это отношеніе является какъ разъ закономѣрнымъ при наблюденіяхъ въ неорганической матеріи.

Если измѣрять растяженіе неорганическихъ тѣлъ подъ вліяніемъ груза, то оказывается, что оно будетъ во-первыхъ тѣмъ значительнѣе, чѣмъ больше грузъ, и во-вторыхъ, чѣмъ длиннѣе растягиваемое тѣло; но при равной длинѣ и одинаковомъ грузѣ, наоборотъ, растяженіе тѣмъ менѣе, чѣмъ толще тѣло, т.е. чѣмъ больше его поперечное сѣченіе. Въ самомъ дѣлѣ, если предположить, что испытываемое тѣло состоитъ изъ 100 тончайшихъ проволочекъ, лежащихъ параллельно и имѣющихъ каждая въ поперечникѣ 0,001<sup>2</sup>, и къ нему приходится тогда по 10,0, а при одинаковой

длинѣ, но вдвое толще, на каждую единицу площади пришлось бы по 5,0, слѣдовательно удлинение будет вдвое меньше.

Тоже самое совершается въ мышцахъ, хотя и не так пропорціонально вслѣдствіе неравнобѣрности присоединенія къ растягиванію составныхъ элементовъ ткани, что и ведетъ въ результатѣ къ полученію кривой гиперболическаго характера.

Такое неправильное и неравнобѣрное расположеніе волоконъ въ мышцѣ для физиологической функціи ея является весьма выгоднымъ какъ при покоѣ, такъ и въ дѣятельномъ состояніи. Въ первомъ случаѣ потому, что покоящаяся мышца можетъ въ силу этого оказывать меньшее сопротивленіе малымъ пассивнымъ движеніямъ, чѣмъ при равнобѣрной длинѣ волоконъ, и только при большемъ пассивномъ растяженіи можетъ наступить опасность разрыва ткани, но тутъ, въ силу присоединенія къ растягиванію другихъ волоконъ, увеличивается поперечный разрѣзъ и тѣмъ самымъ смягчается растяженіе, въ то время какъ подобное смѣщеніе въ самомъ началѣ безъ всякой цѣли уменьшало бы эффектъ полезности работы. Не менѣе важно подобное неравнобѣрное расположеніе волоконъ и для дѣятельной мышцы. Такъ, при малыхъ активныхъ движеніяхъ не всѣ волокна вступаютъ въ дѣйствіе, въ противномъ случаѣ движенія были бы грубы и напрасно тратилась бы энергія, а при большихъ сопротивленіяхъ во время активнаго движенія большее участіе волоконъ способствуетъ наступленію такого напряженія, которое можетъ притти въ состояніе равновѣсія съ грузомъ. Такимъ образомъ, благодаря подобному строенію, работоспособность мышцы только выигрываетъ.

Послѣ разсмотрѣнія эластическихъ свойствъ покоящейся мышцы, весьма интересно и важно познакомиться съ тѣмъ, каковы же будутъ измѣненія ихъ подъ вліяніемъ различныхъ фармакологическихъ агентовъ. Какъ бы ни было разнообразно это вліяніе фармакологическихъ веществъ, такъ уже объ этомъ было упомянуто въ общей части, на различные органы или ткани ихъ, судя по вышнему выраженію тѣхъ измѣненій, которыя обычно лежатъ въ основѣ физиологической функціи тканевыхъ элементовъ, дѣятельность этихъ органовъ можетъ отклоняться отъ нормы только въ двухъ направленіяхъ — въ сторону повышенія или пониженія.

Подобное изученіе, которое лежитъ въ основѣ современной экспериментальной фармакологіи — какъ науки биологической — является необходимымъ потому, что здѣсь мы, пользуясь фарма-

кологическихъ веществами, какъ биологическими реактивами, можемъ создавать этимъ самымъ такія условія, которыя могутъ не соотвѣтствовать таковымъ въ физической природѣ, а при разнообразіи условій удобнѣе и правильнѣе можно изучать законы биологій, пользуясь при этомъ полученными теоретическими выводами и для практическихъ цѣлей медицины.

Относительно упругости мышцы подъ вліяніемъ различныхъ фармакологическихъ средствъ были уже произведены изслѣдованія Rossbach'омъ<sup>1)</sup>, Anrep'омъ<sup>2)</sup>, Kober'омъ<sup>3)</sup>, Dreser'омъ<sup>4)</sup>, Goto<sup>5)</sup> и др., при чемъ было констатировано, что она можетъ испытывать значительныя вариации.

Rossbach и Anrep пришли даже къ результату, что определеннымъ измѣненіемъ эластичности мышцы, наступающимъ подъ вліяніемъ различныхъ фармакологическихъ веществъ при малыхъ натяженіяхъ, можно пользоваться и для токсикологическаго анализа. Работая съ кураре и кокаиномъ, какъ веществами, парализующими двигательныя нервы чувствительныя окончанія нервовъ, они нашли пониженіе тонуса мышцы, вслѣдствіе чего происходить удлиненіе мышцы безъ замѣтнаго измѣненія въ эластичности. Физостигминъ, вліяя на контрактильное вещество мышцы, обуславливаетъ повышеніе упругости ея. Дигиталинъ производитъ удлиненіе мышцы и увеличеніе эластичности, производя прямое вліяніе на самое контрактильное вещество. Вератринъ обуславливаетъ сначала удлиненіе, а затѣмъ контрактуру мышцы и въ обоихъ стадіяхъ понижаетъ эластичность, дѣлая ее несравненной. Наконецъ, калийныя соли укорачиваютъ мышцу, одновременно повышая эластичность ея, въ то время какъ натронныя соли при тѣхъ же условіяхъ опыта не производятъ замѣтнаго вліянія ни на длину, ни на упругость мышцы. M. Goto<sup>6)</sup>, при изученіи эластическихъ свойствъ мышцы подъ вліяніемъ тростниковаго сахара, NaCl, KCl, алкоголя и хлороформа, пришелъ къ выводу, что общее выраженіе формы кривой растяженія мышцы не зависитъ отъ возбудимости.

Эластическія свойства мышцы могутъ значительно измѣняться

<sup>1)</sup> Physiologie d. Menschen. Luciani. Bd. III.

<sup>2)</sup> Arch. f. exp. Path. u. Pharmac. XV.

<sup>3)</sup> l. c.

<sup>4)</sup> l. c.

<sup>5)</sup> l. c.

подъ влияніемъ и такихъ веществъ, которыя не видѣруются въ самыхъ волокна.

Для растяжимости мышцы имѣеть значеніе, кромѣ протоплазмы, и соединительнотканная структура (Perinysium, Sarcolemma).

Kober<sup>1)</sup>, изслѣдуя влияніе кофеина на мышечное вещество, наблюдалъ, что при повышеніи дозъ мышца постепенно теряетъ свою эластичность. Весьма обстоятельно, пользуясь при этомъ точными методами математическаго опредѣленія отклоненія отъ нормы въ количественномъ отношеніи, были произведены изслѣдованія Dreser<sup>2)</sup> надъ изученіемъ эластическихъ свойствъ мышцъ подъ влияніемъ нѣкоторыхъ фармакологическихъ агентовъ и среди нихъ, между прочимъ, кофеина. Вліяніе кофеина, по его изслѣдованіямъ, очень зависитъ отъ дозы. Малая доза (1—2 mgr.) повышаютъ растяжимость покоющейся мышцы, а болѣзнь уменьшаютъ ее, при чемъ кривая растяженія становится болѣе прямой, чѣмъ въ нормѣ. Dreser изучалъ эластическія свойства мышцъ подъ влияніемъ фармакологическихъ веществъ при нормальномъ кровообращеніи конечности лягушекъ, вводя испытуемья вещества въ лимфатическій мѣшокъ. При этомъ наблюденія зареєистровывались только спустя 2—3 часа послѣ инъекцій. Подобныя долгія выжиданія могутъ, конечно, являться при учитываніи результатовъ не совсемъ безразличнымъ факторомъ, къ тому же надо принять во вниманіе, что у лягушекъ подкожное введеніе веществъ, принадлежащихъ къ ксантиновой группѣ, можетъ легко обусловливать влияніе ихъ на мышцу на мѣстѣ приложенія, а поэтому скорость всасыванія и количественное поступленіе веществъ въ кровь можетъ подвергаться значительнымъ колебаніямъ. Чтобы провести сравнительное дѣйствіе различно алкилированныхъ ксантиновъ въ качественномъ и количественномъ отношеніи на измѣненія эластическихъ свойствъ икроножной мышцы лягушекъ, мною были поставлены опыты съ аппаратомъ проф. Jacoby при нормальномъ сохраненномъ кровообращеніи конечности лягушекъ. Во избѣжаніе всѣхъ вышеупомянутыхъ неудобствъ при подобнаго рода изслѣдованіяхъ, инъекціи растворенныхъ веществъ производились не въ лимфатическій мѣшокъ, а прямо въ кровь черезъ брюшную вену, при чемъ наблюденія производились по истеченіи 3-хъ минутъ послѣ инъекціи. Жи-

<sup>1)</sup> l. c.

<sup>2)</sup> l. c.

вотныя брались одного вида (Esculentia) и по возможности одинаковаго вѣса, а вещества вводились, расчитывая количество свободного основанія пропорціонально про 1,0 вѣса тѣла. Обездвиженіе лягушекъ производилось высокой перерѣзкой двигательныхъ нервовъ переднихъ и заднихъ конечностей. Нижеслѣдующія таблицы представляютъ собою вычисленія кривыхъ растяженія икроножной мышцы и обратнаго сокращенія ея въ нормѣ и подъ влияніемъ алкилированныхъ ксантиновъ. Сравненіе производилось по методу, предложенному Dreser<sup>2)</sup>, при чемъ площади работы опредѣлялись путемъ взвѣшиванія. Ошибки колеблются въ предѣлахъ 0,20—0,25%.

### Опыты съ растяженіемъ покоющейся икроножной мышцы лягушки.

#### Trimethylxanthinum.

*Rana escul.* ♂ 40,0

$$\text{Норма} \begin{cases} \text{площадь работы} & = 0,1240 \\ \text{площадь} \triangle & = 0,1780 \end{cases} = 69,6\%$$

$$10^{-4} \text{ про } 1,0 \text{ вѣса тѣла} \begin{cases} \text{площадь работы} & = 0,0971 \\ \text{площадь} \triangle & = 0,1310 \end{cases} = 74,1\%$$

#### Aethyltheophyllum.

*Rana escul.* ♂ 40,0

$$\text{Норма} \begin{cases} \text{площадь работы} & = 0,1263 \\ \text{площадь} \triangle & = 0,1782 \end{cases} = 70,8\%$$

$$10^{-4} \text{ про } 1,0 \text{ вѣса тѣла} \begin{cases} \text{площадь работы} & = 0,1761 \\ \text{площадь} \triangle & = 0,2351 \end{cases} = 74,9\%$$

Aethyltheobrominum.

*Rana escul.* ♂ 35,0

$$\text{Норма} \left\{ \begin{array}{l} \text{площадь работы} = \frac{0,1110}{0,1690} = 65,6\% \\ \text{площадь } \triangle \end{array} \right.$$

$$10^{-4} \text{ pro } 1,0 \text{ вѣса тѣла} \left\{ \begin{array}{l} \text{площадь работы} = \frac{0,1450}{0,2080} = 69,7\% \\ \text{площадь } \triangle \end{array} \right.$$

Aethylparaxanthinum.

*Rana escul.* ♂ 40,0

$$\text{Норма} \left\{ \begin{array}{l} \text{площадь работы} = \frac{0,0986}{0,1615} = 61,0\% \\ \text{площадь } \triangle \end{array} \right.$$

$$10^{-4} \text{ pro } 1,0 \text{ вѣса тѣла} \left\{ \begin{array}{l} \text{площадь работы} = \frac{0,1360}{0,2067} = 65,7\% \\ \text{площадь } \triangle \end{array} \right.$$

Theobrominum.

*Rana escul.* ♂ 40,0

$$\text{Норма} \left\{ \begin{array}{l} \text{площадь работы} = \frac{0,1005}{0,1755} = 57,1\% \\ \text{площадь } \triangle \end{array} \right.$$

$$10^{-4} \text{ pro } 1,0 \text{ вѣса тѣла} \left\{ \begin{array}{l} \text{площадь работы} = \frac{0,1240}{0,1940} = 63,9\% \\ \text{площадь } \triangle \end{array} \right.$$

Theophyllinum.

*Rana escul.* ♂ 40,0

$$\text{Норма} \left\{ \begin{array}{l} \text{площадь работы} = \frac{0,1350}{0,2002} = 67,4\% \\ \text{площадь } \triangle \end{array} \right.$$

$$10^{-4} \text{ pro } 1,0 \text{ вѣса тѣла} \left\{ \begin{array}{l} \text{площадь работы} = \frac{0,1971}{0,2633} = 74,8\% \\ \text{площадь } \triangle \end{array} \right.$$

Paraxanthinum.

*Rana escul.* ♂ 35,0

$$\text{Норма} \left\{ \begin{array}{l} \text{площадь работы} = \frac{0,0991}{0,1651} = 60,0\% \\ \text{площадь } \triangle \end{array} \right.$$

$$10^{-4} \text{ pro } 1,0 \text{ вѣса тѣла} \left\{ \begin{array}{l} \text{площадь работы} = \frac{0,1480}{0,2200} = 67,2\% \\ \text{площадь } \triangle \end{array} \right.$$

Heteroxanthinum.

*Rana escul.* ♂ 35,0

$$\text{Норма} \left\{ \begin{array}{l} \text{площадь работы} = \frac{0,0982}{0,1625} = 60,4\% \\ \text{площадь } \triangle \end{array} \right.$$

$$10^{-4} \text{ pro } 1,0 \text{ вѣса тѣла} \left\{ \begin{array}{l} \text{площадь работы} = \frac{0,1185}{0,1710} = 69,2\% \\ \text{площадь } \triangle \end{array} \right.$$

Methoxycoffeinum.

*Rana escul.* ♂ 35,0

$$\text{Норма} \left\{ \begin{array}{l} \text{площадь работы} = \frac{0,1200}{0,1940} = 62,8\% \\ \text{площадь } \triangle \end{array} \right.$$

$$10^{-4} \text{ pro } 1,0 \text{ вѣса тѣла} \left\{ \begin{array}{l} \text{площадь работы} = \frac{0,1160}{0,1670} = 66,4\% \\ \text{площадь } \triangle \end{array} \right.$$

Aethoxycoffeinum.

*Rana escul.* ♂ 36,0

$$\text{Норма} \left\{ \begin{array}{l} \text{площадь работы} = \frac{0,1251}{0,1911} = 65,9\% \\ \text{площадь } \triangle \end{array} \right.$$

$$10^{-4} \text{ pro } 1,0 \text{ вѣса тѣла} \left\{ \begin{array}{l} \text{площадь работы} = \frac{0,1300}{0,1890} = 68,7\% \\ \text{площадь } \triangle \end{array} \right.$$

Опыты съ ослабленіемъ натяженія икроножной  
мышцы лягушки.

Paraxanthinum.

*Rana escul.* ♂ 40,0.

$$\text{Норма} \left\{ \begin{array}{l} \text{площадь работы} \\ \text{площадь } \triangle \end{array} \right. = \frac{0,1021}{0,1781} = 57,3\%$$

$$10^{-4} \text{ про } 1,0 \text{ вѣса тѣла} \left\{ \begin{array}{l} \text{площадь работы} \\ \text{площадь } \triangle \end{array} \right. = \frac{0,0870}{0,1740} = 50,0\%$$

Theobrominum.

*Rana escul.* ♂ 40,0

$$\text{Норма} \left\{ \begin{array}{l} \text{площадь работы} \\ \text{площадь } \triangle \end{array} \right. = \frac{0,0870}{0,1691} = 51,4\%$$

$$10^{-4} \text{ про } 1,0 \text{ вѣса тѣла} \left\{ \begin{array}{l} \text{площадь работы} \\ \text{площадь } \triangle \end{array} \right. = \frac{0,0871}{0,1981} = 43,9\%$$

Theophyllinum.

*Rana escul.* ♂ 38,0

$$\text{Норма} \left\{ \begin{array}{l} \text{площадь работы} \\ \text{площадь } \triangle \end{array} \right. = \frac{0,0970}{0,1900} = 51,0\%$$

$$10^{-4} \text{ про } 1,0 \text{ вѣса тѣла} \left\{ \begin{array}{l} \text{площадь работы} \\ \text{площадь } \triangle \end{array} \right. = \frac{0,0880}{0,1950} = 45,1\%$$

Coffeinum.

*Rana escul.* ♂ 40,0

$$\text{Норма} \left\{ \begin{array}{l} \text{площадь работы} \\ \text{площадь } \triangle \end{array} \right. = \frac{0,0930}{0,1870} = 49,7\%$$

$$10^{-4} \text{ про } 1,0 \text{ вѣса тѣла} \left\{ \begin{array}{l} \text{площадь работы} \\ \text{площадь } \triangle \end{array} \right. = \frac{0,0990}{0,2131} = 46,4\%$$

Aethyltheophyllinum.

*Rana escul.* ♂ 36,0

$$\text{Норма} \left\{ \begin{array}{l} \text{площадь работы} \\ \text{площадь } \triangle \end{array} \right. = \frac{0,1030}{0,1980} = 52,0\%$$

$$10^{-4} \text{ про } 1,0 \text{ вѣса тѣла} \left\{ \begin{array}{l} \text{площадь работы} \\ \text{площадь } \triangle \end{array} \right. = \frac{0,0880}{0,1820} = 48,3\%$$

Aethyltheobrominum.

*Rana escul.* ♂ 40,0

$$\text{Норма} \left\{ \begin{array}{l} \text{площадь работы} \\ \text{площадь } \triangle \end{array} \right. = \frac{0,1240}{0,2150} = 57,6\%$$

$$10^{-4} \text{ про } 1,0 \text{ вѣса тѣла} \left\{ \begin{array}{l} \text{площадь работы} \\ \text{площадь } \triangle \end{array} \right. = \frac{0,1460}{0,2720} = 53,6\%$$

Aethylparaxanthinum.

*Rana escul.* ♂ 39,0

$$\text{Норма} \left\{ \begin{array}{l} \text{площадь работы} \\ \text{площадь } \triangle \end{array} \right. = \frac{0,0986}{0,1971} = 50,0\%$$

$$10^{-4} \text{ про } 1,0 \text{ вѣса тѣла} \left\{ \begin{array}{l} \text{площадь работы} \\ \text{площадь } \triangle \end{array} \right. = \frac{0,0800}{0,1731} = 46,2\%$$

Heteroxanthinum.

*Rana escul.* ♂ 35,0

$$\text{Норма} \left\{ \begin{array}{l} \text{площадь работы} \\ \text{площадь } \triangle \end{array} \right. = \frac{0,0884}{0,1631} = 54,1\%$$

$$10^{-4} \text{ про } 1,0 \text{ вѣса тѣла} \left\{ \begin{array}{l} \text{площадь работы} \\ \text{площадь } \triangle \end{array} \right. = \frac{0,0891}{0,1891} = 47,1\%$$

Methoxycoffeinum.

Rana escul. ♂ 35,0

$$\text{Норма} \begin{cases} \text{площадь работы} = \frac{0,1160}{0,2390} = 48,5\% \\ \text{площадь } \triangle \end{cases}$$

$$10^{-4} \text{ про } 1,0 \text{ веса тв.ла} \begin{cases} \text{площадь работы} = \frac{0,0830}{0,1830} = 45,3\% \\ \text{площадь } \triangle \end{cases}$$

Aethoxycoffeinum.

Rana escul. ♂ 40,0

$$\text{Норма} \begin{cases} \text{площадь работы} = \frac{0,0940}{0,1800} = 52,2\% \\ \text{площадь } \triangle \end{cases}$$

$$10^{-4} \text{ про } 1,0 \text{ веса тв.ла} \begin{cases} \text{площадь работы} = \frac{0,1161}{0,2360} = 49,1\% \\ \text{площадь } \triangle \end{cases}$$

Таблица № 1.

ВЕЩЕСТВА.	Доза.	Уменьшение эластического растяжения икр. мышцы в %.	Несовершенство восстановления энергии при ослаб. напряж. икр. мышцы в %.
Coffeinum . . . . .	10 <sup>-4</sup> про 1,0 веса тв.ла живота intra venam abdominalem.	6,4	6,6
Aethyltheobrominum . . . . .		6,2	7,2
Aethyltheophyllinum . . . . .		5,7	7,1
Aethylparaxanthinum . . . . .		7,7	7,6
Paraxanthinum . . . . .		12,0	12,7
Theobrominum . . . . .		11,9	12,6
Theophyllinum . . . . .		10,9	11,5
Heteroxanthinum . . . . .		12,8	12,9
Methoxycoffeinum . . . . .		5,7	6,5
Aethoxycoffeinum . . . . .		5,0	5,9

Из этих данных эксперимента ясно слѣдуетъ, что вещества каантинового ряда не остаются безъ вліянія на измѣненія эластическихъ свойствъ покоящейся поперечнополосатой мышцы. При этомъ слѣдуетъ отмѣтить, что характеръ качественного выражения кривой растяженія вездѣ остается одинъ и тотъ же — растяжимость уменьшается, а кривая упругаго растяженія становится болѣе прямолинейной. Эти наблюденія вполне согласуются съ изслѣдованіями Dreser'a, который констатировалъ то же самое по отношенію къ кофеину при его введеніи въ среднихъ дозахъ. Разница въ дѣйствіи между отдѣльными веществами въ моихъ опытахъ заключается только въ количественномъ отношеніи. Кромѣ кривой растяженія измѣняется, какъ видно, и кривая обратнаго сокращенія, которая становится тогда еще менѣе совершенной. Всѣ эти явленія несомнѣнно стоятъ въ тѣсной зависимости отъ вліянія веществъ этой группы на самую контрактильную мышечную субстанцію. Дѣло въ томъ, что мышечная структура при дѣйствіи этихъ веществъ можетъ претерпѣвать слѣдующія измѣненія: самая первоначальная стадія вліянія выражается только конденсированіемъ бѣлковой молекулы, затѣмъ уже появляется мельчайшее гранулированіе въ структурѣ, характеризуемое помутнѣніемъ, какъ процессомъ свертыванія миозина, и, наконецъ, наступаетъ полное уничтоженіе и разрушеніе строенія мышцы.

Для малыхъ и среднихъ дозъ приходится принимать во вниманіе только первыя двѣ стадіи вліянія, которыя можно еще считать вполне обратимыми, т.е. послѣ окончанія дѣйствія полное возвращеніе структуры къ нормѣ. Наблюдаемое такимъ образомъ при дѣйствіи каантиновыхъ тѣлъ уменьшеніе растяжимости поперечнополосатой мышцы становится послѣ этого вполне понятнымъ. Оно по формѣ выраженія кривой и по механизму происхожденія является совершенно аналогичнымъ той картинѣ дѣйствія, которая наблюдается при тетанизованіи мышцы. Въ томъ и другомъ случаѣ дѣйствительно происходитъ укороченіе отдѣльныхъ мышечныхъ волоконъ, и вслѣдствіе этого мышца при растяженіи участвуетъ болѣе однородно своими составными элементами. Разница заключается только въ ходѣ обратнаго сокращенія послѣ ослабленія натяженія.

При дѣйствіи всѣхъ этихъ веществъ наблюдается, какъ ясно видно при вычисленіи кривыхъ, увеличеніе противъ нормы временной остаточной деформации. Согласно изслѣдованіямъ Пика<sup>1)</sup>,

1) l. c.

при растяжении мышцы, как известно, часть совершенной работы превращается в тепло, которое под влиянием веществ ксантиновой группы, благодаря специфическому влиянию их на контрактильное вещество, может развиваться в большой степени, подобно тому, как это увеличение развития тепла при сокращении мышцы под влиянием, напр., кофеина, было констатировано Bürker<sup>1)</sup> при помощи термоэлектрических измерений, а под влиянием вератрина — Fick<sup>2)</sup> и Böhm<sup>3)</sup>. Такое усиленное израсходование энергии при деформации поперечнополосатой мышцы под влиянием ксантиновых тел и является, очевидно, причиной более несовершенного выражения кривой при ослаблении натяжения по сравнению с нормой, ибо выделенная в виде теплоты энергия должна быть заимствована, по закону сохранения энергии, из работы самой мышцы.

Что касается вопроса о количественной разнице участия влияния всех этих веществ на изменение упругих свойств поперечнополосатой мышцы, то в этом отношении следует отметить, что триалкилированные ксантины менее выражено принимают участие в этом, в то время как диметилксантины обладают значительно более сильным действием, а за ними следует монометилксантин-тетероксантин.

Отсюда, таким образом, ясно следует, что, чем менее ксантиновое ядро подвергается алкилированию, тем рвче происходит влияние на изменения эластических свойств покоящейся мышцы. Подобную количественную разницу в действии этих ксантинов приходится наблюдать также — как будет указано ниже — и при изучении свойств дѣятельной мышцы. Если принять теперь во внимание химическую структуру этих веществ, чтобы выяснить значение присоединения метиловой или этилового гесп. метокси или этоксиловой группы в этом отношении, то оказывается, что замена у азота метила этилом действие ксантинового ядра качественно несколько не изменяет, а количественная разница настолько слабо выражена, что ее едва приходится принимать во внимание. В самом деле, при сравнении, напр., между собою Methyltheobrominum и Aethyltheobrominum разница получается только на 0,2% — 0,6%, а это различие несомненно может лежать в пределах ошибки наблюдения. В тех же приблизительно пределах колеблется цифровая данная, полученная при изуче-

<sup>1)</sup> По личному сообщению Prof. Bürker'a.  
<sup>2)</sup> Myotherm. Untersuch. 1872.

ний сравнительного действия метоксилированного и этоксилированного кофеина. Некоторую роль может быть склонность к постоянной вариации количественного действия следовало бы отметить при изменении расположения метиловых и этиловых групп в изомерных соединениях: Aethyltheophyllinum, Aethyltheobrominum, Aethylparaxanthinum, Theophyllinum, Theobrominum, Paraxanthinum, в порядке при этом последовательного усиления от Theophyllinum к Paraxanthinum, а также уменьшение мышечного влияния кофеина вследствие присоединения в нем к углероду группы метокси и этокси. Но все-таки и здесь резко выраженного различия наблюдать не приходится.

Таковы результаты наблюдений относительно действия различных алкилированных ксантинов на выражение изменения упругих свойств покоящейся поперечнополосатой мышцы.

Они несомненно должны будут нам служить руководящими при объяснении изменений под влиянием тех же ксантинов как механических свойств скелетной мышцы в дѣятельном состоянии, так и при изучении изменения дѣятельности сердца, как органа, состоящего из ткани, близкой по структуре и по характеру сокращения к поперечнополосатой мускулатуре.

## II. Влияние на изменение механических свойств дѣятельной мышцы.

Теперь обратимся к рассмотрению влияния производных ксантина на изменения механических свойств дѣятельной мышцы. Мышца, как известно, кроме эластичности обнаруживает еще и другое главное свойство — сократимость. Сократимость мышцы выражается в способности изменять форму, укорачиваться и увеличиваться в толщину под влиянием тех или иных раздражений. Раздражители мышц бывают очень различны. Нормальным раздражителем служит нервный импульс, доставляемый к мышце по двигательному нерву; его можно заменить искусственным раздражителем, прикладываемым к нерву. Впрочем мышечная ткань раздражаема и сама по себе, без посредства нервов. Наиболее употребительным раздражителем служит электрический ток, которым я и пользовался в своих исследованиях при помощи индукционного аппарата Du Bois-Reymond'a (в модификации Ludwig'a с обмоткой в 10000 оборотов). Для возбуждения мышцы к одиночному сокращению

раздражение производилось замыканием индуктивного тока, для тетанизирования же ее — частыми прерываниями его при помощи молоточка. На раздражение одиночным индукционным ударом мышца регулярно отвѣчает коротким сокращением и на полученной кривой тогда различаютъ двѣ ясно отдѣленные одна отъ другой части: 1) участок, на которомъ кривая не обнаруживаетъ еще никакихъ измѣненій, происходящихъ съ мышцей, хотя раздражение уже произведено; эта фаза носитъ название периода скрытаго раздраженія мышцы; 2) на другомъ участкѣ кривая, которую чертить рычагъ, поднимается вверхъ, достигаетъ извѣстной высоты, въ теченіе короткаго времени держится на ней и спускается внизъ до своего прежняго уровня. Этотъ участокъ соотвѣтствуетъ стадіи активнаго сокращенія мышцы и въ свою очередь дѣлится на двѣ фазы: восходящую фазу, или фазу нарастающей энергіи, которая соотвѣтствуетъ укороченію мышцы, — и фазу нисходящую, или фазу убывающей энергіи, которая соотвѣтствуетъ расслабленію ее, причемъ послѣднее всегда немного продолжительнѣе, чѣмъ сокращеніе, и продолжается не съ одинаковой скоростью во все продолженіе стадіи убывающей энергіи. Продолжительность одиночнаго сокращенія въ цѣломъ, равно какъ и продолжительность отдѣльныхъ его фазъ, считая здѣсь и періодъ скрытаго раздраженія, можетъ мѣняться въ зависимости отъ разныхъ условий. Она увеличивается вслѣдствіе усталости мышцы, при охлажденіи, при остановкѣ кровообращенія, при увеличеніи груза, подвѣшеннаго къ мышцѣ, при противоположныхъ же условіяхъ укорачивается. Высота мышечной кривой, т.-е. величина укороченія мышцы, оказывающая на силу сокращенія, также измѣнчива; всѣ тѣ причины, которая ослабляютъ возбудимость мышечной ткани, обычно уменьшаютъ и высоту кривой.

Для выясненія характера вліянія веществъ ксантиновой группы на выраженіе подобной кривой мною были поставлены надъ икроножной лягушечей мышцей, находящейся подъ нормальнымъ кровообращеніемъ, опыты съ миографомъ, при помощи котораго регистрировались изотоническія сокращенія. Животныя обездвигивались вышеупомянутымъ способомъ — высокой перерывающей двигательныхъ нервовъ переднихъ и заднихъ конечностей, а возбужденіе мышцы производилось черезъ сѣдланный нервъ максимальнымъ раздраженіемъ для каждой данной мышцы при помощи замыканія индуктивнаго тока, получаемаго при перичномъ токѣ отъ элемента Даниэля въ 1,2 V.

Опыты  
съ миогра-  
фомъ.

Еще Filehne,<sup>1)</sup> изслѣдуя непосредственное вліяніе кофеина, теобромина на мышцу, нашелъ, что мышечная окоченѣлость, очень рѣзка при кофеинѣ, еще сильнѣе бываетъ выражена при теоброминѣ, дѣйствіе котораго въ свою очередь слабѣе ксантинового.

Въ томъ же году появилась работа Paschke's'a и Pal'y'a<sup>2)</sup>, которые въ лабораторіи Stricker'a произвели рядъ опытовъ на лягушкахъ съ цѣлью опредѣлить вліяніе ксантина, теобромина и кофеина на дѣятельность мышцы. По ихъ изслѣдованіямъ оказалось, что возбудимость мышцы лягушекъ при введеніи малыхъ дозъ выше-названныхъ веществъ сначала значительно усиливается, но затѣмъ черезъ нѣкоторое время совершенно исчезаетъ, при чемъ этотъ промежутокъ времени короче всего при кофеинѣ и долѣе всего при ксантинѣ. Хотя характеръ мышечной кривой, напоминающей вератриновую, остается одинаковымъ во всемъ ксантиновомъ рядѣ, но сила и продолжительность сокращенія различны. Сокращеніе сильнѣе и долѣе всего длится при кофеинѣ, менѣе при теоброминѣ и всего менѣе при ксантинѣ. Въ то время какъ Buchheim и Eisenmenger<sup>3)</sup>, проводя сравненіе въ дѣйствіи между кофеиномъ и теоброминомъ, наблюдали на миографическихъ кривыхъ удлиненіе нисходящаго колѣна, но не находили никакой разницы въ выраженіи формы кривыхъ мышечныхъ сокращеній подъ вліяніемъ этихъ веществъ, Albanese<sup>4)</sup>, изучая дѣйствіе монометилксантиновъ, наблюдалъ, что оно выражается главнымъ образомъ на поперечнополосатой мышцѣ подобно дѣйствію ксантина, производя ихъ окоченѣніе, при чемъ гетероксантинъ болѣе сильно выраженъ въ этомъ отношеніи. Подобныя противорѣчія въ полученіи результатовъ можно объяснить по всей вѣроятности тѣмъ, что, съ одной стороны, не всѣ авторы пользовались однимъ и тѣмъ же видомъ животныхъ (лягушекъ), а съ другой — различные изслѣдователи испытуемыя вещества вводили въ лимфатическій мѣшокъ то въ видѣ легко растворимыхъ двойныхъ солей, совершенно не упоминаая при этомъ — сколько приходилось на всѣ тѣла количества самаго основанія, то прямо въ формѣ различныхъ, трудно растворимыхъ свободныхъ основаній. Отсюда, такимъ образомъ, могли создаваться разнообра-

<sup>1)</sup> Pflüger's Archiv f. Physiolog. 1886.

<sup>2)</sup> Wiener medicin. Jahrbücher. 1886.

<sup>3)</sup> Eckhard's Beiträge zur Anatomie u. Physiolog. Bd. V. 1870.

<sup>4)</sup> Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 43.

ныя условия для всасыванія, а, слѣдовательно, и для самаго дѣйствія.

Въ самомъ дѣлѣ введеніе производныхъ ксантина въ лимфатической мѣшокъ лягушекъ является не совсѣмъ безразличнымъ факторомъ даже при одинаковой формѣ легко растворимыхъ солей. Дѣло въ томъ, что, какъ уже отчасти извѣстно, различно алкилированные ксантины производятъ и различно количественное дѣйствіе на поперечнополосатую мышцу. Далѣе обычно принято утверждать, что *Rana temporaria* и *Rana esculenta* отличаются между собою въ смыслѣ различнаго реагированія на влияніе ксантиновъ, при чемъ *Rana escul.* отвѣчаетъ главнымъ образомъ нервной системой, а *Rana tempor.* мышцами (Schmiedeberg). Дѣйствительно, нижеслѣдующіе два опыта наглядно доказываютъ разницу въ картинѣ дѣйствія, напр., при кофеинѣ.

Опытъ № 47.

*Rana temporaria* ♂ 50,0.

- 4h 35' Coffeinum 2.10—1 pro 1.0 вѣса тѣла въ брюшной лимфатической мѣшокъ.  
 4h 40' Некоторая вялость въ движеніяхъ.  
 4h 48' Замѣтна ригидность въ заднихъ конечностяхъ, движенія медленны и сопровождаются со значительнымъ затрудненіемъ.  
 5h 0' Движенія заднихъ конечностей весьма затруднительны. При прикосновеніи замѣчается повышеніе рефлексовъ до выраженія тетаническихъ сокращеній въ переднихъ конечностяхъ, въ заднихъ же едва замѣтно извращеніе.  
 5h 15' Idem.  
 5h 25' При прикосновеніи тетаническихъ сокращеній почти не замѣчается.  
 5h 32' Полное развитіе мышечнаго окоченія.  
 5h 47' Микроскопически структура мышцъ въ различныхъ участкахъ то измѣнена, то нѣтъ.

Опытъ № 48.

*Rana esculenta* ♂ 50,0.

- 10h 30' Coffeinum 2.10—4 pro 1.0 вѣса тѣла въ брюшной лимфатической мѣшокъ.  
 10h 40' Рефлексы нѣсколько повышены.  
 10h 45' Весьма ясное повышеніе рефлексовъ.  
 11h 0' Рефлексы повышены до выраженія tetanus. Никакой ригидности мышца не замѣчается.  
 11h 15' Легко вызывается стрихниноподобный tetanus.  
 12h 0' Idem.  
 12h 10' Микроскопически замѣтнаго измѣненія структуры въ мышцѣ не замѣчается.

Если эта разница въ дѣйствіи ксантиновъ, какъ показали изслѣдованія Schmiedeberg'a<sup>1)</sup>, Jacoby и мои<sup>2)</sup> и обусловливается отчасти различной чувствительностью поперечно-полосатой мышцы и центральной нервной системы у этихъ животныхъ, то все-таки главная причина заключается не въ этомъ. Дѣло въ томъ, что если препарировать этихъ животныхъ, то оказывается, что они представляютъ значительныя различія въ смыслѣ развитія у нихъ соединительной ткани, которая у *Rana escul.* является сравнительно наиболее развитой. Далѣе установлено (Schmiedeberg,<sup>3)</sup> Paschkis и Pal,<sup>4)</sup> Albanese<sup>5)</sup>, что мышечное окоченіе подъ влияніемъ ксантиновыхъ тѣлъ начинается съ мѣста приложенія и распространяется медленно на соседніе, а затѣмъ и на отдаленныя участки. Это явленіе между прочимъ постоянно констатируется у *Rana tempor.* и отсутствуетъ обычно у *R. escul.* Если принять теперь во вниманіе существенныя различія у этихъ двухъ видовъ лягушекъ въ развитіи соединительной ткани resp. perimysium, которое какъ разъ при введеніи въ лимфатическій мѣшокъ производныхъ ксантина служитъ отдѣляющей перегородкой между вводимыми веществами и самой мышечной тканью, затѣмъ особое средство этихъ веществъ къ поперечно-полосатой мускулатурѣ и наконецъ картину выраженія общаго и мѣстнаго дѣйствія ихъ у этихъ животныхъ, то невольно напрашивается вопросъ, не обусловливается ли вышеописанная разница въ дѣйствіи на этихъ лягушекъ главнымъ образомъ исключительными мѣстными условиями при введеніи имъ ксантиновыхъ веществъ подъ кожу. Для выясненія этого вопроса мною были поставлены нѣсколько опытовъ надъ обоими видами лягушекъ съ введеніемъ имъ кофеина прямо въ кровь. Результаты въ этомъ отношеніи, какъ показывать приводимый ниже для примѣра опытъ № 10, получились заслуживающіе вниманія.

<sup>1)</sup> Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 2. 1874.

<sup>2)</sup> Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Suppl.—Bd. 1908.

<sup>3)</sup> l. c.

<sup>4)</sup> l. c.

<sup>5)</sup> l. c.

Опыт № 49.

*Rana temporaria* ♂ 40,0.

- 2h 0' Coffeinum 2.10<sup>-4</sup> pro 1,0 вѣса тѣла *intra venam abdominale*.  
 2h 3' При прикосовеніи наблюдаются тетаноподобная сокращения передних и задних конечностей.  
 2h 5' Idem.  
 2h 8' Тихичный tetanus. Никаких замѣтных явленій мышечнаго окоочевія.  
 2h 35' Idem.  
 2h 40' Idem.  
 2h 50' При прикосовеніи—стрихниноподобный tetanus. Ригидность мышцъ отсутствуетъ.  
 3h 0' Idem. Микроскопически структура скелетной мышцы замѣтно не измѣнена.

*Rana temporaria*, какъ видно изъ опыта, при внутривенномъ введеніи кофеина реагируетъ совершенно одинаково съ *Rana escul.*, отвѣчая повышенной возбудимостью со стороны центральной нервной системы, дѣйствіе же на мышцу при подобныхъ наблюденіяхъ вообще трудно учить. На основаніи этихъ опытовъ такимъ образомъ приходится констатировать, что оба вида лягушекъ реагируютъ почти одинаково на вводимое прямо въ кровь вещество ксантинаго ряда; слѣдовательно, при подкожномъ введеніи разница обуславливается разнообразными условиями для всасыванія, а также и тѣмъ, что влияніе на центральную нервную систему, если даже вещество отчасти и успѣло всосаться, маскируется мѣстнымъ дѣйствіемъ на мышцу. Того же мнѣнія придерживается на основаніи своихъ изслѣдованій Н. П. Кравковъ.<sup>1)</sup> Обратимся теперь къ разсмотрѣнію полученныхъ міографическихъ кривыхъ.

Для проведенія по возможности точнаго сравненія количественнаго дѣйствія различно алкилированныхъ ксантиновъ на дѣятельную скелетную мышцу мною и въ этотъ разъ, какъ во всѣхъ предыдущихъ и послѣдующихъ опытахъ съ лягушками, испытуемыя вещества вводились прямо въ кровь черезъ брюшную вену съ одинаковымъ расчетомъ по количеству свободнаго основанія pro 1,0 вѣса тѣла животнаго.

Fig. 25—34 представляютъ собою міографическія кривыя икроножной мышцы лягушки, полученныя путемъ электрическаго раздраженія мышцы черезъ *nervus ischiadicus*.

<sup>1)</sup> Основы фармакологіи. 1904.

Fig. 25.

*Rana temporaria* ♂ 38,0.

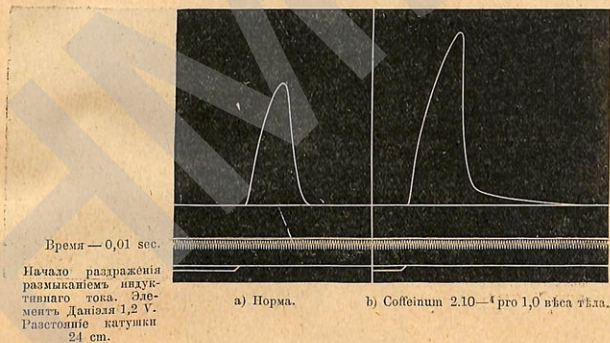


Fig. 26.

*Rana temporaria* ♂ 40,0

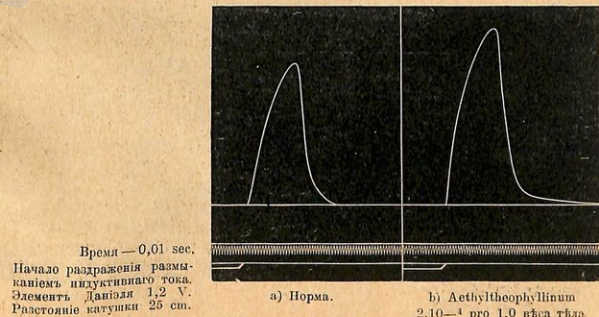
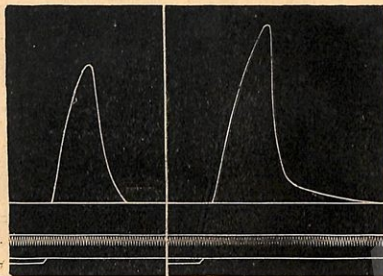


Fig. 27.

Rana temporaria ♂ 38,0.



Время — 0,01 sec.

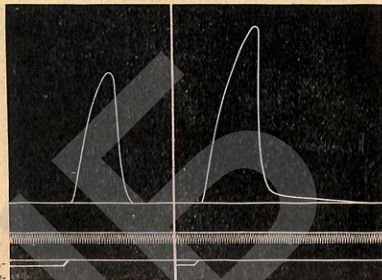
Начало раздражения размканием индуктивного тока. Элементъ Даниэля 1,2 V. Расстояние катушки 26 см.

а) Норма.

б) Aethyltheobrominum  
2.10<sup>-4</sup> про 1,0 вѣса тѣла.

Fig. 28.

Rana temporaria ♂ 37,0.



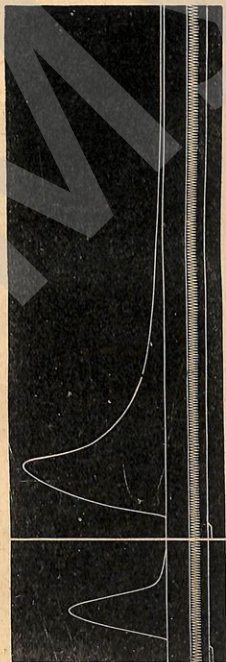
Время — 0,01 sec.

Начало раздражения размканием индуктивного тока. Элементъ Даниэля 1,2 V. Расстояние катушки 25 см.

а) Норма

б) Aethylparaxanthinum  
2.10<sup>-4</sup> про 1,0 вѣса тѣла.

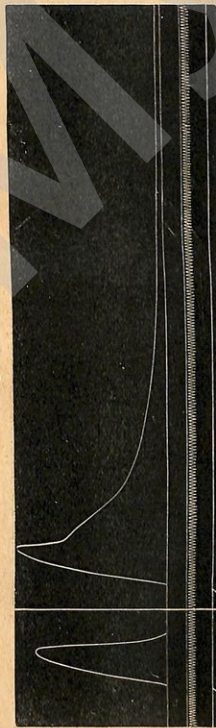
Fig. 29.  
Rana temporaria ♂ 38,0.



б) Theophyllinum 2.10<sup>-4</sup> про 1,0 вѣса тѣла.

а) Норма.

Время — 0,01 sec.  
Начало раздражения размканием индуктивного тока. Элементъ Даниэля 1,2 V. Расстояние катушки 26 см.



Время — 0,01 sec.  
Начало разряда —  
живь разряда —  
живь индуктив-  
ного тока. Это —  
мать. Длитель-  
1,2 V. Расстояние  
наступил 25 см.

b) Paraxanthinum 2.10 — 4 pro 1,0 Eca rila.

a) Норика.

Fig. 31.  
Rana temporaria ♂ 38,0.

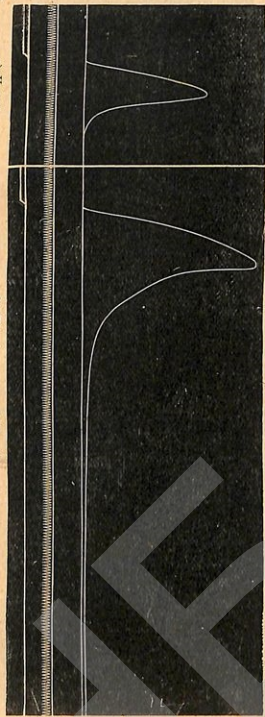


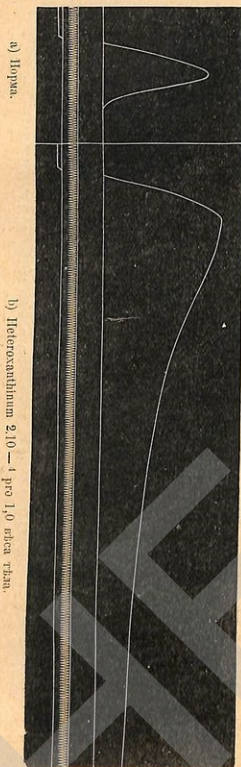
Fig. 30.  
Rana temporaria ♂ 37,0.

a) Норика.

b) Theobrominum 2.10 — 4 pro 1,0 Eca rila.

Время — 0,01 sec.  
Начало разряда —  
живь разряда —  
живь индуктив-  
ного тока. Это —  
мать. Длитель-  
1,2 V. Расстояние  
наступил 21 см.

Время — 0,01 sec.  
Начало раздражения  
замыканием индуктив-  
ного тока. Элемент  
Даниэля 1,2 V. Расстояние  
катушки 24 см.

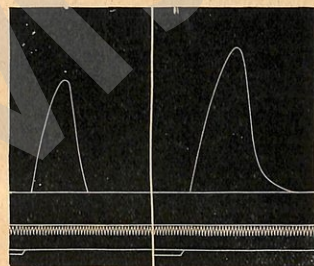


*Rana temporaria* ♂ 37,0.

Fig. 32.

Fig. 33.

*Rana temporaria* ♂ 38,0.



а) Норма.

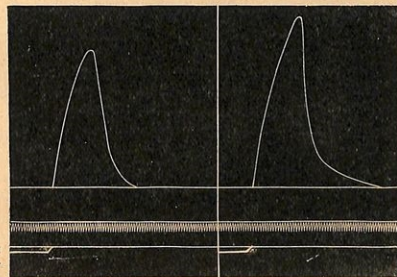
б) Methoxycoffeinum  
2.10 — 1 про 1,0 вѣса тѣла.

Время — 0,01 sec.

Начало раздражения замыканием индуктивного тока. Элемент Даниэля 1,2 V. Расстояние катушки 25 см.

Fig. 34.

*Rana temporaria* ♂ 40,0.



а) Норма.

б) Aethoxycoffeinum  
2.10 — 4 про 1,0 вѣса тѣла.

Время — ,01 sec.

Начало раздражения замыканием индуктивного тока. Элемент Даниэля 1,2 V. Расстояние катушки 24 см.

Таблица № 2.

ВЕЩЕСТВА	Высота подъема в мм.		Разница в %	Продолжительность периода сократ. в sec.		Разница в %	Период скрытого раздражения в sec.	
	Норма	Отравлено		Норма	Отравлено		Норма	Отравлено
Coffeinum . . . . .	27	39	44	0,25	0,60	140	0,03	0,03
Aethyltheophyllinum . . . . .	31	40	29	0,31	0,57	83	0,025	0,025
Aethyltheobrominum . . . . .	31	42	35	0,28	0,55	107	0,03	0,03
Aethylparaxanthinum . . . . .	28,5	39,5	38	0,25	0,59	136	0,03	0,03
Theophyllinum . . . . .	22	33	50	0,32	1,32	312	0,025	0,025
Theobrominum . . . . .	28	39	39	0,3	1,22	396	0,025	0,025
Paraxanthinum . . . . .	29	34	17	0,19	1,42	647	0,025	0,025
Heteroxanthinum . . . . .	24	27,5	14	0,28	∞	∞	0,03	0,03
Methoxycoffeinum	25,5	33	29	0,19	0,33	73	0,025	0,025
Aethoxycoffeinum	31,5	39,5	25	0,33	0,52	56	0,025	0,025

Все кривые наглядно свидетельствуют о томъ, что подъ влияниемъ алкилированныхъ ксантиновъ сила мышечнаго сокращения увеличивается. Это явление несомнѣнно связано съ влияниемъ этихъ веществъ на самое мышечное вещество, за что всецѣло говорятъ предыдущіе опыты съ эластичностью, а также получение подобной картины дѣйствія при прямомъ раздраженіи мышцы (Buchheim u. Eisenmenger).<sup>1)</sup> Эта повышенная подъ влияниемъ ксантиновыхъ веществъ возбудимость поперечнополосатой мышцы, которая, согласно условіямъ опыта, не стоитъ также ни въ какой зависимости отъ центральной нервной системы, не наблюдалась при кофеинѣ только въ опытахъ Johannsen'a<sup>2)</sup>, Aubert'a<sup>3)</sup> и Haase<sup>4)</sup>;

1) I. c.

2) Ueber d. Wirkung des Coffeins. Dissert. 1869.

3) Pflüger's Arch. f. Physiol. Bd. V. 1872.

4) Untersuchungen über d. Wirkung. d. Coffeins. Dissert. 1871.

у перваго даже параллельно увеличенію дозъ она прогрессивно уменьшалась, что согласуется вполне съ наблюденіями Albers'a<sup>1)</sup>. Но при этомъ надо принять во вниманіе, что въ опытахъ Albers'a и Johannsen'a при подкожномъ введеніи вещества происходили столь значительныя измѣненія мѣстнаго характера, наблюдаемыя также и Horre<sup>2)</sup>, что мышца наконецъ совершенно теряла свою нормальную гистологическую структуру вслѣдствіе специфическаго вліянія кофеина на скелетную мускулатуру, которое Klemptner'омъ<sup>3)</sup> отождествляется съ посмертнымъ окозненіемъ, а это несомнѣнно и служило причиной неполученія повышенія возбудимости мышцы. Впрочемъ, если ксантиновое вещество вводить въ малыхъ дозахъ и если оно встрѣчаетъ болѣе благоприятныя условия для всасыванія въ кровь, минуя тѣмъ самымъ возможность оказывать мѣстное вліяніе, то въ такомъ случаѣ, какъ видно изъ наблюденія Paschki's'a и Pal'a<sup>4)</sup>, Milrad'a<sup>5)</sup>, Baldi<sup>6)</sup>, Fihlene<sup>7)</sup> и Kobert'a<sup>8)</sup>, наблюдается повышение возбудимости мышцы, которое исчезаетъ только съ развитіемъ дѣйствія вещества ксантиновой группы на мускулатуру въ повышенныхъ дозахъ.

Итакъ, на основаніи данныхъ эксперимента слѣдуетъ, что подъ вліяніемъ различно алкилированныхъ ксантиновъ при одинаковомъ количественномъ введеніи ихъ *intra venam* наступаетъ въ той или другой степени усиленіе мышечныхъ сокращеній, какъ результатъ повышенной возбудимости самой мышцы; это усиленіе при тривалкилированныхъ ксантинахъ нѣсколько сильнѣе выражено при дѣйствіи Trimethylxanthinum, чѣмъ при тѣхъ соединеніяхъ, гдѣ метиловая группа замѣнена этиловой въ томъ же расположеніи. Эти наблюденія говорятъ за то, что мышечная ткань является какъ бы болѣе чувствительной по отношенію къ метилированнымъ ксантинамъ, что можетъ происходить—или въ силу большаго химическаго сродства ея къ этимъ соединеніямъ, или же вслѣдствіе измѣненія коэффициента распредѣленія ксантиновыхъ веществъ по отношенію къ нервной и мышечной ткани

1) Deutsche Klinik. 1852. № 51.

2) Therapeutisch-physiolog. Arbeiten. 1856.

3) Ueber die Wirkg. des destill. Wassers u. d. Coff. auf die Muskeln u. über die Ursache der Muskelstarre. Dissert. 1883.

4) I. c.

5) Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 20. 1886.

6) La Terapia Moderna. № 12. 1891.

7) I. c.

8) Arch. f. experim. Path. u. Pharm. XV. 1882.

при переходе того или другого радикала. То же самое наблюдается, как видно из числовых данных опытов, при метоксилированном и этоксилированном кофеинѣ. Наблюдаемое при этомъ дѣйствіе Aethoxycoffeinum на мышцу въ духѣ кофеина вполне согласуется съ результатами изслѣдованій Fihlene<sup>1)</sup>.

Что касается значенія для дѣйствія изомерій въ этил-диметилксантинахъ, то, подобно результатамъ, полученнымъ при изученіи эластическихъ свойствъ покоящейся мышцы, расположение алкиловыхъ группъ въ соединеніи Aethylparaxanthinum обуславливаетъ болѣе интенсивное вліяніе и на повышение возбудимости скелетной мышцы. Эти различія въ дѣйствіи алкилированныхъ ксантиновъ, какъ свидѣлствуютъ сами кривыя и произведенныя по нимъ вычисления, еще болѣе рельефно выступаютъ при измѣненіи выраженія нисходящаго колѣна міографической кривой. Въ самомъ дѣлѣ, при триалкилированныхъ ксантинахъ или этокси-геп. метоксилированномъ кофеинѣ параллельно усиленію сокращенія происходитъ и замедленіе расслабленія сокращенной мышцы. Это замедленіе расслабленія мышцы, напр., подъ вліяніемъ Methoxycoffeinum сильнѣе выражено по сравненію съ Aethoxycoffeinum на 17%. Затѣмъ дѣйствіе Trimethylxanthinum остается и здѣсь также преобладающимъ по сравненію съ этил-диметилксантинами, а среди изомерныхъ соединеній усиленіе дѣйствія возрастаетъ въ порядкѣ послѣдовательности отъ Aethyltheophyllinum къ Aethylparaxanthinum. Нѣсколько иначе, однако, обстоитъ дѣло съ отношеніемъ скорости расслабленія мышцы къ силѣ сокращенія ей подъ дѣйствіемъ диметилъ и монометилксантиновъ. Здѣсь, какъ видно, сила одиночнаго сокращенія поперечно-полосатой мышцы прогрессивно падаетъ отъ уменьшенія числа метиловъ въ ксантиновомъ ядрѣ, оставаясь все-таки выше нормы и совпадая при этомъ вполне съ уменьшеніемъ скорости расслабленія ей. Эти наблюденія съ одной стороны говорятъ за то, что если послѣднее явленіе выражено сильнѣе, то вещество значитъ обладаетъ болѣе интенсивнымъ дѣйствіемъ на мышцу, но съ другой — какъ бы противорѣчить усиленному вліянію, если судить только о силѣ дѣйствія по измѣненію высоты подъема. Впрочемъ это противорѣчіе является только кажущимся.

Дѣло въ томъ, что въ мышцахъ, при сокращеніи какъ извѣстно, совершаются химическіе процессы (Helmholtz<sup>2)</sup>, Du Bois-

<sup>1)</sup> I. c.

<sup>2)</sup> Arch. f. Anat. u. Physiol. 1848.

Reymond<sup>3)</sup>, Chauveau<sup>4)</sup>, Kaufmann<sup>5)</sup> и др.), которые характеризуются расщепленіемъ тѣхъ или другихъ веществъ съ выдѣленіемъ при этомъ тепловой энергіи (Helmholtz, Heidenhain<sup>6)</sup>, Fick, Bürker и др.) и, какъ слѣдствіе израсходования запаснаго матеріала, происходитъ, согласно изслѣдованіямъ Hermann'a<sup>7)</sup>, Pflüger'a<sup>8)</sup>, Montgomery<sup>9)</sup>, Schenk'a<sup>10)</sup>, болѣе замедленное по сравненію съ подымомъ расслабленіе мышцы.

На полученныхъ міографическихъ кривыхъ ясно видно, что это отставаніе нисходящаго колѣна тѣмъ болѣе выражено, чѣмъ менѣе ксантиновое ядро алкилировано и, наконецъ, при монометилксантинѣ замѣчается наибольшій эффектъ дѣйствія, который является почти тождественнымъ въ этомъ отношеніи съ вератриновымъ, подъ вліяніемъ котораго поперечнополосатая мышца, какъ установлено (Fick, Böhm), при сокращеніи выдѣляетъ большее количество тепла. Отсюда такимъ образомъ слѣдуетъ, что болѣе медленное расслабленіе мышцы должно указывать на большую потерю энергіи при сокращеніи, за что всецѣло говорить также и наблюденія съ утомленной мышцей. Если принять теперь во вниманіе, что при сокращеніи мышцы подъ вліяніемъ, наприм., кофеина также происходитъ усиленное выдѣленіе тепла (Bürker), что вполне согласуется съ наблюденіями Kügler'a<sup>11)</sup>, утверждающаго на основаніи своихъ изслѣдованій, что кофеинъ, несомнѣнно, повышаетъ процессы расщепленія въ мышцахъ, а по изслѣдованіямъ V. Fürth'a<sup>12)</sup> болѣе быстрое превращеніе мѣозина въ мѣозинфibrинъ, то послѣ этого становится вполне объяснимымъ то усиленіе, которое наблюдается при сокращеніи подъ вліяніемъ вообще алкилированныхъ ксантиновъ и является слѣдствіемъ болѣе дѣятельнаго состоянія мышцы при этихъ условіяхъ, подобно тому какъ это замѣчается при вератринѣ. Что же касается теперь того апараллелизма, наблюдаемаго между силой сокращенія мышцы и скоростью расслабленія ей при диметилъ- и монометилъ-ксантинахъ, то оны, повидимому, обуславливается исключительно болѣе сильнымъ дѣйствіемъ ихъ на мышцу, молекулы кото-

<sup>3)</sup> Handbuch d. Physiologie. Bd. I. Hermann.

<sup>4)</sup> Физиология человека. Гедонъ.—1907.

<sup>5)</sup> Mechan. Leistung, Wärmeeutw. u. Stoffumsatz bei d. Muskeltätigkeit. 1864. Leipzig.

<sup>6)</sup> Handbuch d. Physiol. Bd. I.

<sup>7)</sup> Pflüger's Arch. f. Physiol. Bd. II.

<sup>8)</sup> Pflüger's Arch. f. Physiol. Bd. XXV.

<sup>9)</sup> Pflüger's Arch. f. Physiol. Bd. LI.

<sup>10)</sup> Ueber d. Starre d. Säugethiermuskels. Dissert. 1888.

<sup>11)</sup> Ergebnisse d. Physiol. Bd. I. 1902.

рой при этих условиях становятся более неустойчивыми, вследствие чего гораздо быстрее и энергичнее происходит превращение химической потенциальной энергии в кинетическую. Чем сильнее вещество действует, тем при сокращении мышцы расходуется большее количество энергии, но несмотря на интенсивность процесса, он может совершаться более неравномерно, падая главным образом на начальный момент деятельности мышцы. В таком случае он является уже недостаточным для достижения большей высоты подъема по сравнению с действием других веществ, при наличии которых, как менее сильно действующих, процессы расщепления по всей вероятности совершаются менее интенсивно, но более равномерно. Вследствие же большей потери энергии при сокращении мышцы под влиянием мало алкилированных ксантинов совершается, сообразно состоянию мышцы, весьма медлен. расслабление ее, как наглядно доказывают кривые.

Таким образом уменьшение высоты подъема при сокращении мышцы параллельно с замедлением расслабления ее всецело говорит только за усиление действия ксантинового вещества на поперечнополосатую мускулатуру. Поэтому Baldi <sup>1)</sup> совершенно не прав, деля заключение о сравнительной силе действия алкилированных ксантинов на мышцу на основании только изменения высоты подъема при сокращении ее и утверждая, что с увеличением числа метилов в ксантиновом ядре действие подобного вещества на мышцу усиливается. Этим действием, как видно из числовых данных моих экспериментов, менее обладают триалкилированные ксантины, еще менее метокси-гесп. этоксилированный кофеин, усиление же следует в порядке последовательности деалкилизации их. Из диметилксантинов при теofilлине действие слабое выражено, более же сильно при параксантине, что согласуется отчасти наблюдениями Salomon'a <sup>2)</sup>, наблюдавшего при нем на лягушках главным образом мышечное действие. Затем следует монометилксантин-тетероксантин и, наконец, по Fihleue <sup>3)</sup>, ксантин. Период скрытого раздражения поперечнополосатой делятельной мышцы, как следует из опытов, под влиянием вышеупомянутых ксантиновых веществ, в подтверждение наблюдений Paschki's'a и Pal'a <sup>4)</sup>, несколько не изменяется.

<sup>1)</sup> La Terapia moderna. № 12. 1891.

<sup>2)</sup> Arch. f. Anat. u. Physiol. (Phys. Abt.) 1886.

<sup>3)</sup> l. c.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XIII. 1888.

До сих пор мы рассматривали влияние различно алкилированных ксантинов на поперечно-полосатую мышцу в двух ее состояниях: в покоящемся и деятельном — при одиночном сокращении без подъема груза, которое, конечно, указывая только на самый характер влияния этих веществ, на их химический, физический и физиологический изменения, которые происходят в мышечной ткани во время сокращения, не может еще служить настоящим мерилом измерения работоспособности ее. Только в том случае, если мышца под влиянием того или иного раздражения поднимает на известную высоту груз, она совершает механическую работу, которую можно выразить по общим принципам механики числовыми данными — как произведение массы на пройденный путь:  $a = p \cdot h$ . Но мышца все-таки не каждый груз может поднимать на одну и ту же высоту. При малых грузах высота поднятия, зависящая от энергии сокращения мышцы, наибольшая. По мере того, как груз увеличивается, высота поднятия уменьшается и, наконец, поднятие совершенно не может произойти. Этим самым тогда определяется абсолютная сила мышцы, т. е. достижением максимального груза, поднимаемого ею, который, конечно, может меняться, смотря по изменению возбудимости мышцы и силы ее раздражения.

Для каждой мышцы существует определенный груз, при котором работоспособность ее наибольшая, так назыв. максимальная работа, т. е. когда груз и высота подъема имеют приблизительно среднюю величину.

Дело в том, что нормально в животном организме не наблюдается обычно деятельности скелетной мышцы в видь одиночного сокращения, а постоянно только в формь продолжительного, представляющего собою суммирование одиночных сокращений и называемого тетаническим. Но это для решения многих вопросов не имеет существенного значения, а наоборот — при исследованиях является даже более удобным; так как суммарное действие является, так сказать, производной функцией от одиночного сокращения, то в таком случае необходимо только проинтегрировать его, чтобы получить последнее.

Для выяснения теперь вопроса, насколько вышеупомянутые алкилированные ксантины способны повысить возбудимость скелетной мышцы к совершенно механической работы, сделать ее более чувствительной к восприятию того или другого раздра-

Определенное работоспособности при одиночном сокращении под влиянием слабых токов и обременения малыми грузами.

жения, мною были поставлены опыты над икроножною мышцею лягушки (*Rana escul.*) при нормальных условиях кровообращения съ одиночным раздраженіем ея слабыми токами и обремененіем малыми грузами. Раздражителемъ служило замыканіе индуктивнаго тока, идущаго отъ того же самаго аппарата Du Bois-Reymond'a въ вышеупомянутой модификаціи Ludwig'a при напряженіи первичнаго тока (элементъ Даниэля) въ 1,2 V. на разстояніи вторичной катушки въ 25 см. и удаленіи при этомъ желѣзнаго сердечника. Раздраженіе производилось черезъ nerv. ischiadic. черезъ каждыя двѣ минуты. Испытуемыя вещества вводились *intra venam abdominale*m, а наблюденіе регистрировалось по истеченіи пяти минутнаго дѣйствія. Сравненіе при этомъ производилось вычисленіемъ отношенія площади суммарно произведенной мышцею работы по достиженіи абсолютной силы ея при нормальныхъ условияхъ къ площади ея работы подъ вліяніемъ того или другого ксантиноваго вещества.

Опытъ № 60

*Rana esculenta* ♂ 28,0.

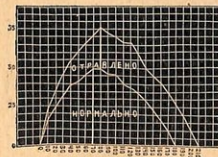
Норма.

Coffeinum  $10^{-4}$  про 1,0 вѣса тѣла.

Вѣсъ груза въ грм.	Высота подъема въ мм.	Работа.
10	16,5	165
20	12	240
30	10,5	315
40	9,5	380
50	8	400
60	7,5	450
<b>70</b>	<b>7</b>	<b>490</b>
80	6	480
90	5	450
100	4,5	450
110	3,5	385
120	3	360
130	2,5	325
140	2	280
150	1,5	225
160	1	160
170	0,5	85
180	0	0

Вѣсъ груза въ грм.	Высота подъема въ мм.	Работа.
10	23	230
20	16,5	330
30	15	450
40	13,5	540
50	12	600
60	11	660
70	10	700
80	9,5	<b>760</b>
90	8	720
100	7	700
110	6	660
120	5,5	660
130	4,5	585
140	3,5	490
150	3	450
160	2,5	400
170	2	340
180	1,5	270
190	1	190
200	0,5	100
210	0	0

Fig. 35.



Отравлено — площадь работы = 0,1360

Норма — площадь работы = 0,0810

Опыт № 61

Rana temporaria ♂ 25,0.

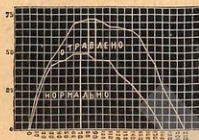
Норма.

Coffeinum  $10^{-4}$  pro 1,0 вѣса тѣла.

Вѣсъ груза въ грм.	Высота подъема въ мм.	Работа.
10	19,5	195
20	16,5	330
30	14	420
40	11	440
50	9	450
60	8	480
70	7	490
80	6	480
90	5	450
100	4,5	450
110	4	440
120	3	360
130	2,5	325
140	2	280
150	1,5	225
160	1	160
170	0,5	85
180	0	0

Вѣсъ груза въ грм.	Высота подъема въ мм.	Работа.
10	22	220
20	17	340
30	15	350
40	13	520
50	12	600
60	11,5	690
70	10	700
80	9	720
90	8	720
100	7	700
110	6	660
120	5,5	660
130	5	650
140	4,5	630
150	4	600
160	3	480
170	2,5	425
180	1,5	270
190	1	190
200	0,5	100
210	0	0

Fig. 36.



Отравлено — площадь работы 0,1410  
Норма — площадь работы 0,0820

Опыт № 62

Rana esculenta ♂ 26,0.

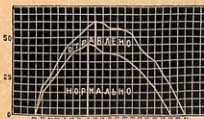
Норма.

Aethyltheophyllium  $10^{-4}$  pro 1,0 вѣса тѣла.

Вѣсъ груза въ грм.	Высота подъема въ мм.	Работа.
10	15	150
20	10	200
30	9	270
40	8,5	340
50	8	400
60	7	420
70	6,5	455
80	5,5	440
90	4,5	405
100	4	400
110	3,5	385
120	3	360
130	2,5	325
140	2	280
150	1,5	225
160	1	160
170	0,5	85
180	0	0

Вѣсъ груза въ грм.	Высота подъема въ мм.	Работа.
10	18	180
20	11,5	230
30	11	330
40	10,5	420
50	9,5	475
60	8,5	510
70	8	560
80	7,5	600
90	6,5	585
100	5,5	550
110	5	550
120	4,5	540
130	4	520
140	3	420
150	2,5	375
160	2	320
170	1,5	255
180	1	180
190	0,5	95
200	0	0

Fig. 37.



Отравлено — площадь работы 0,1000  
Норма — площадь работы 0,0620

Опыт № 63

Rana esculenta ♂ 28,0.

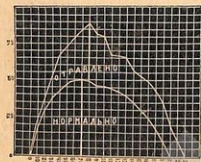
Норма.

Aethyltheobrominum 10<sup>-4</sup> pro 1,0 вѣса тѣла.

Вѣсъ груза въ грм.	Высота подъема въ мм.	Работа.
10	16,5	165
20	14,5	290
30	12,5	375
40	10,5	420
50	9,5	475
60	8	480
<b>70</b>	<b>7</b>	<b>490</b>
80	6	480
90	5	450
100	4,5	450
110	4	440
120	3,5	420
130	3	390
140	2,5	350
150	2	300
160	1,5	240
170	1	170
180	0,5	90
190	0	0

Вѣсъ груза въ грм.	Высота подъема въ мм.	Работа.
10	22,5	225
20	18	360
30	17	510
40	16,5	660
50	14,5	725
60	13,5	780
70	12	840
<b>80</b>	<b>11</b>	<b>880</b>
90	9	810
100	8	800
110	6	660
120	5,5	660
130	5	650
140	4	560
150	3,5	525
160	3	480
170	2,5	425
180	2	360
190	1	190
200	0,5	100
210	0	0

Fig. 38.



Отравлено — площадь работы = 0,1452  
Норма — площадь работы = 0,0881

Опыт № 64

Rana esculenta ♂ 25,0.

Норма.

Aethylparaxanthinum 10<sup>-4</sup> pro 1,0 вѣса тѣла.

Вѣсъ груза въ грм.	Высота подъема въ мм.	Работа.
10	15	150
20	9,5	190
30	7,5	225
40	6	240
50	5,5	275
60	5	300
70	4,5	315
<b>80</b>	<b>4</b>	<b>320</b>
90	3,5	315
100	3	300
110	2,5	275
120	2	240
130	1,5	195
140	1	140
150	0,5	75
160	0	0

Вѣсъ груза въ грм.	Высота подъема въ мм.	Работа.
10	16	160
20	13	260
30	11,5	345
40	10	400
50	8,5	425
60	7,5	450
70	7	490
80	6,5	520
<b>90</b>	<b>6</b>	<b>540</b>
100	5	500
110	4	440
120	3	360
130	2,5	325
140	2	280
150	1,5	225
160	1	160
170	0,5	85
180	0	0

Fig. 39.



Отравлено — площадь работы = 0,0781  
Норма — площадь работы = 0,0471

Опыт № 65

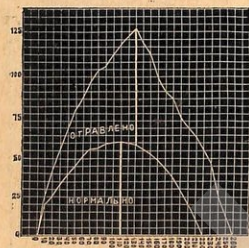
Rana esculenta ♂ 32,0.

Норма.

Theophyllinum 10<sup>-4</sup> про 1,0 вѣса гѣла.

Вѣсъ груза въ гgm.	Высота подъема въ mm.	Работа.
10	19	190
20	12,5	250
30	11	330
40	10	400
50	9	450
60	8,5	510
70	8	560
80	7	560
90	6,5	585
100	6	600
110	5,5	605
120	5	600
130	4,5	585
140	4	560
150	3,5	525
160	3	480
170	2,5	425
180	2	360
190	1,5	285
200	1	200
210	0,5	105
220	0	0

Fig. 40.



Отравлено — площадь работы = 0,3850  
 Норма — площадь работы = 0,1230

Вѣсъ груза въ ggm.	Высота подъема въ mm.	Работа.
10	24,5	245
20	21	420
30	19	570
40	17,5	700
50	16,5	825
60	15	900
70	14,5	1015
80	13,5	1080
90	12,5	1125
100	12	1200
110	11,5	1265
120	11	1320
130	10,5	1365
140	9	1260
150	8	1200
160	6,5	1040
170	5,5	935
180	5	900
190	4	760
200	3,5	700
210	3	630
220	2,5	550
230	2	460
240	1	240
250	0,5	125
260	0	0

Опыт № 66

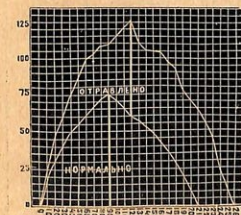
Rana esculenta ♂ 34,0.

Норма.

Theobrominum 10<sup>-4</sup> про 1,0 вѣса гѣла.

Вѣсъ груза въ ggm.	Высота подъема въ mm.	Работа.
10	22	220
20	15,5	310
30	14	420
40	12,5	500
50	11	550
60	10	600
70	9,5	665
80	9	720
90	8,5	765
100	7,5	750
110	6,5	715
120	5,5	660
130	4,5	585
140	4	560
150	3,5	525
160	3	480
170	2,5	425
180	2	360
190	1	190
200	0,5	100
210	0	0

Fig. 41.



Отравлено — площадь работы = 0,4390  
 Норма — площадь работы = 0,1352

Вѣсъ груза въ ggm.	Высота подъема въ mm.	Работа.
10	25,5	255
20	24	480
30	20	600
40	19	760
50	17	850
60	16	960
70	14,5	1015
80	13,5	1080
90	12	1080
100	11,5	1150
110	11	1210
120	10,5	1260
130	8,5	1105
140	7,5	1050
150	7	1050
160	6,5	1040
170	5,5	935
180	5	900
190	4	760
200	3,5	700
210	3	630
220	2,5	550
230	2	460
240	1	240
250	0,5	125
260	0	0

Опыт № 67  
Rana esculenta ♂ 30,0.

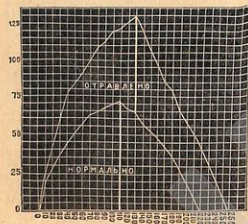
Норма.

Paraxanthinum 10<sup>-4</sup> pro 1,0 вѣса тѣла.

Вѣсъ груза въ грм.	Высота подъема въ мм.	Работа.
10	20	200
20	13	260
30	12	360
40	11	440
50	10	500
60	9,5	570
70	9	630
80	8	640
90	7,5	675
100	7	700
110	6,5	715
120	5,5	660
130	5	650
140	4	560
150	3,5	525
160	3	480
170	2,5	425
180	2	360
190	1,5	285
200	1	200
210	0,5	105
220	0	0

Вѣсъ груза въ грм.	Высота подъема въ мм.	Работа.
10	24	240
20	20	400
30	19	570
40	18	780
50	16,5	825
60	15	900
70	14	980
80	13,5	1080
90	12,5	1125
100	12	1200
110	11	1210
120	10,5	1260
130	10	1300
140	8,5	1190
150	7	1050
160	6	960
170	5	850
180	4,5	810
190	3,5	665
200	3	600
210	2,5	525
220	2	440
230	1,5	345
240	1	240
250	0,5	125
260	0	0

Fig. 42.



Отравлено — площадь работы = 0,4261

Норма — площадь работы = 0,1291

Опыт № 68  
Rana esculenta ♂ 28,0.

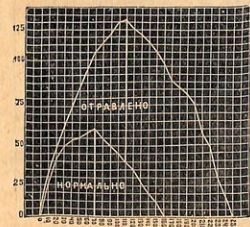
Норма.

Heteroxanthinum 10<sup>-4</sup> pro 1,0 вѣса  
тѣла.

Вѣсъ груза въ грм.	Высота подъема въ мм.	Работа.
10	22	220
20	18	360
30	15	450
40	12	480
50	10	500
60	9	540
70	8	560
80	6	480
90	5	450
100	4	400
110	3	330
120	2,5	300
130	2	260
140	1	140
150	0,5	75
160	0	0

Вѣсъ груза въ грм.	Высота подъема въ мм.	Работа.
10	24	240
20	21	420
30	19	570
40	17	680
50	16	800
60	15,5	930
70	15	1050
80	14	1120
90	13	1170
100	12,5	1250
110	11,5	1265
120	10	1200
130	9	1170
140	8	1120
150	7	1050
160	6	960
170	5	850
180	4,5	810
190	4	760
200	3,5	700
210	2,5	525
220	2	440
230	1	230
240	0,5	120
250	0	0

Fig. 43.



Отравлено — площадь работы = 0,2760

Норма — площадь работы = 0,0801

Опыт № 69

Rana esculenta ♂ 26,0.

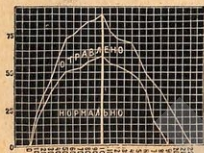
Норма.

Methoxycoffeinum 10<sup>-4</sup> pro 1,0 вка  
гла.

Весь груза въ грм.	Высота подъема въ мм.	Работа.
10	17	170
20	13,5	270
30	12	360
40	11	440
50	10	500
60	8,5	510
70	7,5	525
80	7	560
90	6,5	585
100	6	600
110	5	550
120	4,5	540
130	4	520
140	3,5	490
150	3	450
160	2	360
170	1	170
180	0,5	90
190	0	0

Весь груза въ грм.	Высота подъема въ мм.	Работа.
10	20,5	205
20	17,5	350
30	16	480
40	15	600
50	14,5	725
60	12,5	750
70	11,5	805
80	10,5	840
90	9,5	855
100	9	900
110	7	770
120	6	720
130	5,5	715
140	5	700
150	4	600
160	3	480
170	2,5	425
180	2	360
190	1,5	285
200	1	200
210	0,5	105
220	0	0

Fig. 44.



Отражено — площадь работы = 0,1642  
Норма — площадь работы = 0,1100

Опыт № 70

Rana esculenta ♂ 29,0.

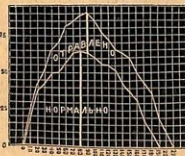
Норма.

Aethoxycoffeinum 10<sup>-4</sup> pro 1,0 вка  
гла.

Весь груза въ грм.	Высота подъема въ мм.	Работа.
10	19,5	195
20	16	380
30	14	420
40	12,5	500
50	10	500
60	9,5	570
70	9	630
80	8	640
90	7,5	630
100	6	600
110	5	550
120	4,5	540
130	4	520
140	3	420
150	2,5	375
160	2	320
170	1	170
180	0,5	90
190	0	0

Весь груза въ грм.	Высота подъема въ мм.	Работа.
10	21,5	215
20	21	420
30	17	510
40	16,5	660
50	14	700
60	13,5	810
70	12	840
80	11	880
90	10	900
100	8,5	850
110	7	770
120	6	720
130	5	650
140	4,5	630
150	4	600
160	3	480
170	2,5	425
180	2	360
190	1	190
200	0,5	100
210	0	0

Fig. 45.



Отражено — площадь работы = 0,1587  
Норма — площадь работы = 0,1076

Таблица № 3.

ВЕЩЕСТВА.	Увеличение площади работы мышцы въ % при одиночныхъ сокращеніи ея по сравнению съ нормой.
Coffeinum . . . . .	67
Aethyltheophyllinum . . . . .	61
Aethyltheobrominum . . . . .	64
Aethylparaxanthinum . . . . .	65
Theophyllinum . . . . .	210
Theobrominum . . . . .	224
Paraxanthinum . . . . .	230
Heteroxanthinum . . . . .	244
Methoxycoffeinum . . . . .	49
Aethoxycoffeinum . . . . .	47

Работоспособность поперечнополосатой мышцы под влиянием алкилированных ксантиновъ, какъ видно изъ данныхъ эксперимента, значительно увеличилась, что несомнѣнно является слѣдствіемъ повышения возбудимости и увеличенія абсолютной силы при одиночномъ сокращеніи ея. Это увеличеніе особенно рельефно выражено при дѣйствіи монометиль- и диметиль-ксантиновъ по сравнению съ болѣе алкилированными ксантинами; при дѣйствіи ихъ замѣчается также значительное повышение максимальной работы. Далѣе, здѣсь мы опять встрѣчаемся съ тѣмъ же явленіемъ, какъ и во всѣхъ предыдущихъ опытахъ, и нѣсколько даже болѣе выраженнымъ, что замѣна въ ксантиновомъ ядрѣ метила этиломъ въ результатъ вызываетъ ослабленіе дѣйствія соответствующаго соединенія на мышцу; кромѣ того метокси—гепс. этоксилированный кофеинъ менѣе сильно вліяетъ по сравнению съ триалкилированными ксантинами; въ изомерныхъ же соединеніяхъ усиленіе дѣйствія несомнѣнно связано съ расположеніемъ алкиловыхъ группъ въ ксантиновомъ ядрѣ и при томъ въ томъ же духѣ, какъ и во всѣхъ предыдущихъ наблюденіяхъ, т.е. сильнѣе при параксантинѣ и слабѣе при теофиллинѣ; теоброминъ занимаетъ среднее

мѣсто въ этомъ отношеніи. Dreser <sup>1)</sup> также, какъ при кофеинѣ, своими изслѣдованіями констатировалъ повышеніе работоспособности скелетной мышцы подъ вліяніемъ теобромина. Эта повышенная подъ вліяніемъ алкилированныхъ ксантиновъ работоспособность скелетной мышцы, наблюдаемая въ послѣдовательной зависимости отъ степени алкилизаціи ксантинова ядра, отчасти какъ бы противорѣчитъ міографическимъ даннымъ, гдѣ подъ вліяніемъ соответственныхъ болѣе сильно дѣйствующихъ соединеній мышца при сокращеніи видимо быстрѣе теряетъ и большее количество энергии, вслѣдствіе чего и происходитъ болѣе медленное разслабленіе ея. Такъ какъ послѣднее обстоятельство, несомнѣнно, должно служить весьма не выгоднымъ условіемъ при совершеніи механической работы подъ вліяніемъ тяжести, то и эффектъ полезности работы долженъ былъ бы при этомъ прогрессивно падать. На самомъ же дѣлѣ приходится наблюдать совершенно обратное, что, несомнѣнно, должно стоять въ связи, съ одной стороны,—съ различіемъ дозировкой вещества, нѣкоторой разницей чувствительности поперечнополосатой мышцы у этихъ видовъ животныхъ (лягушечкѣ) по отношенію къ вводимымъ веществамъ, а съ другой — съ различіемъ степени раздраженія<sup>2)</sup> и малыхъ подвѣшиваній груза; не остаются безъ вліянія на полученіе конечнаго эффекта полезности работы въ смыслѣ повышенія его и происходящія при этомъ вышеупомянутыя измѣненія эластическихъ свойствъ самой мышцы, которыя могутъ быть весьма выгодны въ этомъ смыслѣ при поднятій только небольшихъ тяжестей. При этомъ интересно будетъ отмѣтить тотъ фактъ, что Rana tempor., которая, какъ слѣдуетъ изъ вышеприведенныхъ опытовъ, при дѣйствіи кофеина послѣ внутривеннаго введенія его по общему выраженію реакціи ничѣмъ не отличалась отъ Rana escul., все-таки, оказывается, обладаетъ болѣе чувствительностью со стороны мышечной ткани (повышеніе работоспособности на 71,9%), являясь, слѣдовательно, въ этомъ отношеніи полнымъ подтвержденіемъ наблюденій Schmiedeberg'a, и др. авторовъ, подобно тому, какъ Henze <sup>3)</sup> констатировалъ тоже

<sup>1)</sup> Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 27.

<sup>2)</sup> такъ какъ субмаксимальная степень раздраженія не могутъ вызвать столь быстрой и обширной траты энергии при сокращеніи мышцъ, ибо при этихъ условіяхъ она распределяется болѣе равномерно на весь періодъ сокращенія вслѣдствіе болѣе постепеннаго присоединенія отълѣзныхъ элементовъ мышцы къ участію въ работѣ.

<sup>3)</sup> Pflüger's Arch. f. Physiol. Bd. 92.

самое путем сравнительного определения возникновения демаркационных токов в мышцах у этих животных под влиянием кофеина.

Определение работоспособности мышц при тетанизации и в максимальном раздражении при поднятии сверхоптимального груза. Совершенно обратные результаты были получены мною при наблюдении деятельности скелетной мускулатуры под влиянием хотя тех же алкилированных ксантинов, но при тетанизации ее максимальным раздражением при помощи индуктивного тока в продолжении одной секунды и при поднятии груза постепенно увеличивавшагося сверх оптимальной нормы. На этот раз икроножная мышца, находясь под нормальным кровообращением, предварительно обременялась тем или другим грузом в продолжении 0,25 мин., а затем уже производилось раздражение — в отличие от предыдущей постановки опыта с малыми грузами, где мышца начинала растягиваться только в момент сокращения ее. Тетанизация мышц производилась при помощи санного аппарата Du Bois-Reymond'a в модиф. Людвига (обмотка в 10000 оборотов) при первичном токе 1,4V (элемент Даниэля) с 5-ти минутными перерывами. Наблюдение нормы производилось над твюв икроножной мышцей лягушек, а влияние того или другого ксантинового вещества над правой.

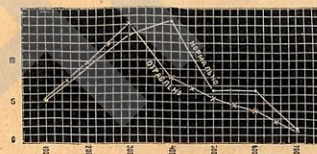
Опыт № 71

Rana temporaria ♂ 35,0.

Расстояние вторичной катушки 24 см.

Н о р м а.			Работа.		
Грузъ въ грм.	Высота подъема въ мм.	Работа.	Грузъ въ грм.	Высота подъема въ мм.	Работа.
100	45	4500	100	49	4900
200	44,5	8900	200	46,5	9300
300	41,5	12450	300	45,5	13650
400	28,5	14000	400	18,5	7400
500	12	6000	500	10	5000
600	10	6000	600	6	3600
700	2	1400	700	1,5	1050

Fig. 46.



Отравлено — площадь работы 0,1130  
 Норма — площадь работы 0,1330

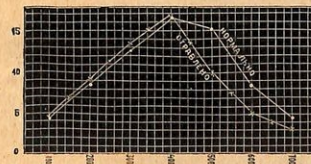
Опыт № 72

Rana temporaria ♂ 38,0.

Расстояние вторичной катушки 21 см.

Н о р м а.			Работа.		
Грузъ въ грм.	Высота подъема въ мм.	Работа.	Грузъ въ грм.	Высота подъема въ мм.	Работа.
100	43,5	4350	100	46,5	4650
200	43	8600	200	46	9200
300	42,5	12750	300	45	13500
400	41	16400	400	42	16800
500	30,5	15250	500	20	10000
600	14	8400	600	8,5	5100
700	6,5	4550	700	4,5	3150

Fig. 47.



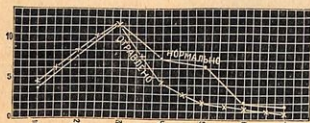
Отравлено — площадь работы 0,1495  
 Норма — площадь работы 0,1740

Опыт № 73

Rana temporaria ♂ 35,0.  
Расстояние вторичной катушки 23 см.

Н о р м а.			Aethylchloraminum 2.10 <sup>-4</sup> pro 1.0 в. т. г. гла. intra venam abdomin.		
Грузъ вь. гсм.	Высота подъема вь. мм.	Работа.	Грузъ вь. гсм.	Высота подъема вь. мм.	Работа.
100	39,5	3950	100	41,5	4150
200	39	7800	200	41	8200
300	38	11400	300	38	11400
400	18	7200	400	11	4400
500	13	6500	500	4	2000
600	3	1800	600	2,5	1500
700	2	1400	700	1	700

Fig. 48.



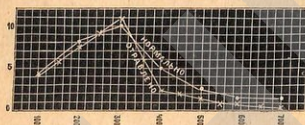
Отравлено — площадь работы = 0,0810  
Норма — площадь работы = 0,0941

Опыт № 74

Rana temporaria ♂ 33,0.  
Расстояние катушки 25 см.

Н о р м а.			Aethylparaxanthinum 2.10 <sup>-4</sup> pro 1.0 в. т. г. гла. intra venam abdom.		
Грузъ вь. гсм.	Высота подъема вь. мм.	Работа.	Грузъ вь. гсм.	Высота подъема вь. мм.	Работа.
100	42	4200	100	40	4000
200	41	8200	200	37	7400
300	33,5	10050	300	36	10800
400	12,5	5000	400	6	2400
500	5	2500	500	3	1500
600	2,5	1500	600	1	600
700	2	1400	700	0,5	350

Fig. 49.



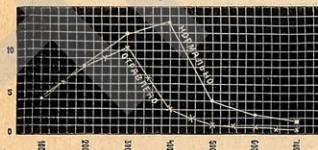
Отравлено — площадь работы = 0,0688  
Норма — площадь работы = 0,0821

Опыт № 75.

Rana temporaria ♂ 35,0.  
Расстояние вторичной катушки 23 см.

Н о р м а.			Theobrominum 2.10 <sup>-4</sup> pro 1.0 в. т. г. гла. intra venam abdominalis.		
Грузъ вь. гсм.	Высота подъема вь. мм.	Работа.	Грузъ вь. гсм.	Высота подъема вь. мм.	Работа.
100	41,5	4150	100	42,5	4250
200	41	8200	200	40,5	8100
300	40	12000	300	35	10500
400	33	13200	400	7,5	3000
500	8	4000	500	2,5	1250
600	4	2400	600	1,5	900
700	2,5	1750	700	1	700

Fig. 50.



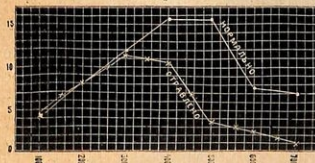
Отравлено — площадь работы = 0,0747  
Норма — площадь работы = 0,1021

Опыт № 76.

Rana temporaria ♂ 38,0.  
Расстояние вторичной катушки 21 см.

Н о р м а.			Theobrominum 2.10 <sup>-4</sup> pro 1.0 в. т. г. гла. intra venam abdominalis.		
Грузъ вь. гсм.	Высота подъема вь. мм.	Работа.	Грузъ вь. гсм.	Высота подъема вь. мм.	Работа.
100	41,5	4150	100	42,5	4250
200	41	8200	200	41	8200
300	40	12000	300	38,5	11500
400	39	15600	400	27	10800
500	31	15500	500	7	3500
600	13	7800	600	4	2400
700	10	7000	700	3	2100

Fig. 51.



Отравлено — площадь работы = 0,1082  
Норма — площадь работы = 0,1514



Таблица № 4.

ВЕЩЕСТВА.	Уменьшение площади работы мышцы в % при tetanisировании ея.	ВЕЩЕСТВА.	Уменьшение площади работы мышцы в % при tetanisировании ея.
Coffeinum . . . . .	17	Theobrominum . . . . .	39
Aethyltheophyllinum . . . . .	16	Paraxanthinum . . . . .	42
Aethyltheobrominum . . . . .	16	Heteroxanthinum . . . . .	49
Aethylparaxanthinum . . . . .	19	Methoxycoffeinum . . . . .	16
Theophyllinum . . . . .	38	Aethoxycoffeinum . . . . .	14

Эта противоположность в получении результатов по сравнению съ предыдущей постановкой опытов обуславливается тѣмъ, что здѣсь работа мышцы должна была сопровождаться большей тратой энергии. Мышца въ данномъ случаѣ находилась подъ влияніемъ не одиночного сокращенія при наличности слабаго одиночного же раздраженія и малыхъ друзовъ, а наоборотъ, — въ работѣ мышцы участвовали одновременно всѣ составные элементы ея вслѣдствіе тетанизированія ее максимальнымъ раздраженіемъ въ теченіе всего опыта, а грузъ постепенно увеличивался отъ предѣловъ оптимальности. Сокращеніе при этомъ начиналось производиться впервые послѣ предварительнаго растяженія ея, а мышца въ такомъ случаѣ, какъ показали изслѣдованія Виха<sup>1)</sup>, по сравнению съ предыдущей постановкой опытовъ, развиваетъ тепловой энергии больше. Эти условия естественно должны были служить факторами, при наличіи которыхъ и подъ влияніемъ алкилированныхъ ксантиновъ, обуславливающихъ вообще большее расходванія энергии, какъ упоминалось выше, мышца совершала въ суммѣ цѣлаго ряда раздраженій при возрастающемъ грузѣ работу по площади меньшую, чѣмъ при нормѣ. Хотя въ началѣ опыта и наблюдался нѣкоторый положительный эффектъ полезности работы, какъ это видно изъ опытовъ съ триалкилированными ксантинами, но въ дальнѣйшемъ замѣчалось все-таки паденіе ея и при этомъ бѣстрѣе нормы, что можно принять какъ слѣдствіе преждевременнаго истощенія запасныхъ силъ мышцы. Здѣсь поэтому замѣчается прогрессивное уменьшеніе площади работы соотвѣтственно уменьшенію алкилизации ксантина, какъ слѣдствіе болѣе сильнаго влияния тѣхъ или другихъ соединеній этого ряда, при которыхъ, какъ ясно слѣдуетъ изъ нижеслѣдующихъ кривыхъ, утомленіе попе-

<sup>1)</sup> Skandin. Arch. f. Physiol. 12.

речнополосатой мышцы наступаютъ скорѣе, а восстановленіе энергии, какъ истраченной въ болѣебшемъ количествѣ, происходитъ значительно медленнѣе. При этомъ слѣдуетъ отмѣтить, что колебанія уменьшенія площади работы при дѣйствіи триалкилированныхъ ксантиновъ resp. этокси- и метоксилированныхъ кофеиновъ совершаются въ томъ или другомъ направленіи приблизительно въ тѣхъ же предѣлахъ, какъ и въ предыдущихъ опытахъ. При дѣйствіи же диметилксантиновъ въ изомерныхъ ихъ соединеніяхъ уменьшеніе площади работы менѣе всего наблюдается при теофиллинѣ и болѣе при параксантинѣ, а затѣмъ уже слѣдуетъ монотиль-ксантинъ — гетероксантинъ. Такимъ образомъ мы видимъ, что продолжительная работа подъ влияніемъ вышеназванныхъ веществъ при условіяхъ большаго побужденія къ затратѣ энергии и при болѣебшемъ сопротивленіи, встрѣчаемъ при совершеніи работы, является тѣмъ болѣе невыгодной, чѣмъ сильнѣй дѣйствуетъ вещество этого ряда на мышцу.

Для того, чтобы выяснитъ теперь вопросъ, насколько въ самомъ дѣлѣ поперечнополосатая мышца можетъ бѣстрѣе утомляться подъ влияніемъ ксантиновыхъ веществъ, мною были поставлены опыты съ утомленіемъ икроножной мышцы лягушки, раздражая ее черезъ сѣдалищный нервъ размыканіемъ индуктивнаго тока частотою 102 раза въ 1 минуту; мышца при этомъ каждый разъ только въ этотъ моментъ начинала подвергаться дѣйствію оптимальнаго груза, колебавшагося для каждой отдѣльной мышцы въ предѣлахъ 90,0—110,0. Прерываніе тока производилось при помощи метронома, приложеннаго къ вышеупомянутому аппарату Du Bois Reymond'a, а высота подъема заносилась на барабанъ, весьма медленно вращавшійся при помощи передачъ электромоторомъ. Источникомъ первичнаго тока служилъ сухой элементъ въ 1,2 V. Предварительно нормальная мышца утомлялась черезъ опредѣленные промежутки времени (1,2,5,20 мин.) и проверялась затѣмъ степень восстановленія ея энергии. Оказывается, какъ ясно видно изъ нижеслѣдующихъ цифровыхъ данныхъ, что икроножная мышца лягушки, находящаяся подъ нормальной циркуляціей крови, уже черезъ 20 минутъ возвращалась совершенно къ прежнему состоянію. Черезъ 30 мин. послѣ четвертаго утомленія вводилось то или другое испытуемое вещество и снова черезъ тѣ же промежутки времени производилось раздраженіе черезъ нервъ до полнаго утомленія мышцы. Сравненіе производилось путемъ взвѣшиванія площадей произведенныхъ работъ и затѣмъ опредѣленіемъ ихъ отношеній.

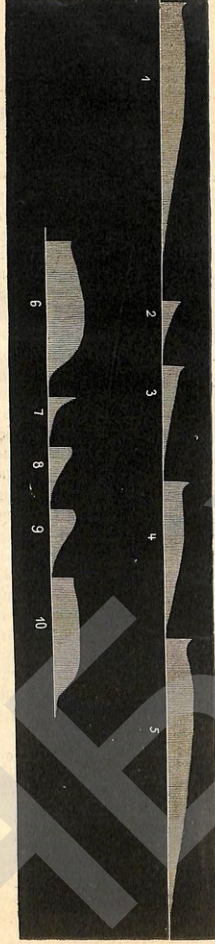
Опыты съ утомленіемъ мышци — подѣ влияніемъ чѣстотою субмаксимальнаго раздраженія при опредѣленномъ оптимальномъ грузѣ.

- 1) Кривая утолщений в первый раз; площадь произвольной работы = 0,0684;
- 2) кривая утолщения после однократной паузы: 2-минуты. паузы;
- 3) " " " " 3-минуты. паузы;
- 4) " " " " 5-минуты. паузы;
- 5) " " " " 20-минуты. паузы; площадь произвольной работы = 0,0690.

- 6) кривая утолщения после второго подъема 28 см. произвольной работы = 0,0817;
- 7) кривая утолщения после однократной паузы: 2-минуты. паузы;
- 8) " " " " 3-минуты. паузы;
- 9) " " " " 5-минуты. паузы;
- 10) " " " " 20-минуты. паузы; площадь произвольной работы = 0,0683.

Объемом 1,5-10-4 про 1,0 веса тела интра веням abdominalium.

Грызт: 55,0. Растворение втропной катушки 28 см.

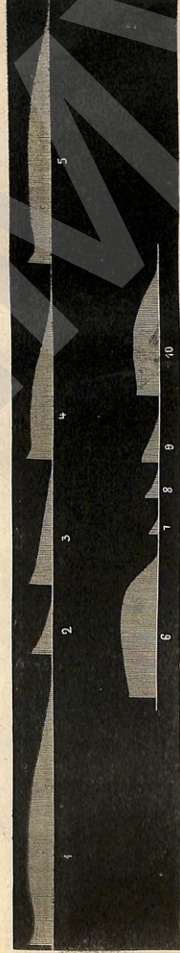


Кривая есцелента  $\text{C} 32,0$ .

Fig. 56.

Fig. 57.

Кривая есцелента  $\text{C} 35,0$ .



Ацетилгидрофиллум 1,5-10-4 про 1,0 веса тела интра веням abdominalium.

Грызт: 40,0. Растворение втропной катушки 28 см.

- 1) Кривая утолщений в первый раз; площадь произвольной работы = 0,0684;
- 2) кривая утолщений после однократной паузы: 2-минуты. паузы;
- 3) " " " " 3-минуты. паузы;
- 4) " " " " 5-минуты. паузы;
- 5) " " " " 20-минуты. паузы; площадь произвольной работы = 0,0672.
- 6) кривая утолщений после второго подъема 28 см.; площадь произвольной работы = 0,0680;
- 7) кривая утолщения после однократной паузы: 2-минуты. паузы;
- 8) " " " " 3-минуты. паузы;
- 9) " " " " 5-минуты. паузы;
- 10) " " " " 20-минуты. паузы; площадь произвольной работы = 0,0672.

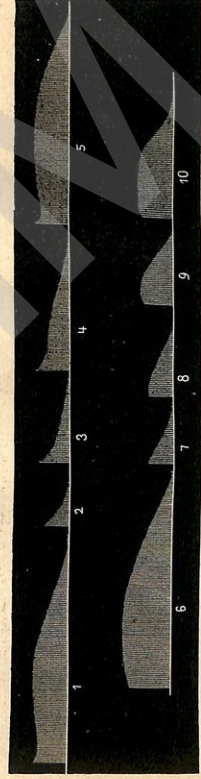


Fig. 58.

Rana esculenta  $\odot$  38,0.

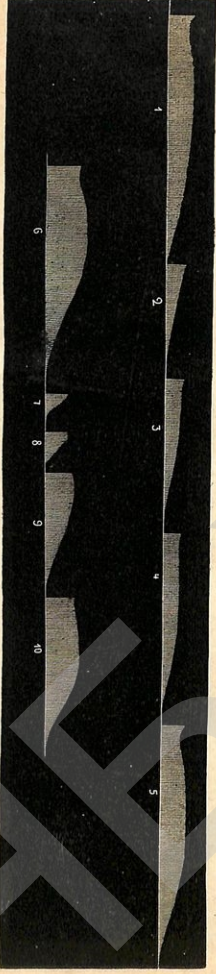


Fig. 59.

Rana esculenta  $\odot$  35,0.

Асфальтобетонным 1:5,10—1 про 1,0 века зана инта ванам абломинелем.  
Дуэзъ 100,0. Расстояние вторичной катруици 28 см.

- |  |   |
|--|---|
| 1) Кривая утолщения на первой разъ; площадь произведенной работы = 0,0695; | 6) кривая утолщения пось ваянон асфидодромикана; площадь произведенной работы = 0,0882; |
| 2) кривая утолщения пось окопичутой лавуа; 2-минутн. лавуа;                | 7) кривая утолщения пось окопичутой лавуа; 2-минутн. лавуа;                             |
| 3) " " " " 5-минутн. лавуа;  | 8) " " " " 2-минутн. лавуа;   |
| 4) " " " " 20-минутн. лавуа; площадь произведенной работы = 0,0700;        | 9) " " " " 5-минутн. лавуа;   |
|  | 10) " " " " 20-минутн. лавуа; площадь произведенной работы = 0,0690;                    |

Асфальтобетонным 1:5,10—1 про 1,0 века зана инта ванам абломинелем.  
Дуэзъ 110,0. Расстояние вторичной катруици 28 см.

- |  |   |
|--|---|
| 1) Кривая утолщения на первой разъ; площадь произведенной работы = 0,0803; | 6) кривая утолщения пось ваянон асфидодромикана; площадь произведенной работы = 0,0892; |
| 2) кривая утолщения пось окопичутой лавуа; 2-минутн. лавуа;                | 7) кривая утолщения пось окопичутой лавуа; 2-минутн. лавуа;                             |
| 3) " " " " 5-минутн. лавуа;  | 8) " " " " 5-минутн. лавуа;   |
| 4) " " " " 20-минутн. лавуа; площадь произведенной работы = 0,0801;        | 9) " " " " 20-минутн. лавуа; площадь произведенной работы = 0,0801;                     |
| 5) " " " " 20-минутн. лавуа; площадь произведенной работы = 0,0801;        | 10) " " " " 20-минутн. лавуа; площадь произведенной работы = 0,0801;                    |







Таблица № 5.

В ЕЩ Е С Т В А .	Норма утомления в первый разъ.	Норма — утомленіе черезъ 20 минутъ въ четвергъ разъ.	Отрасле- ное — уто- мленіе въ первый разъ.	Отношен- іе % по сравненію съ траевой 3-ей.	Отрасле- ное — уто- мленіе че- резъ 20 м. въ четвергъ разъ.	Отношен- іе % по сравненію съ траевой 4-ой.
Coffeinum . . . . .	0,0686	0,0690	0,0817	+ 18,4	0,0689	- 15,6
Aethyltheophyllinum . . . . .	0,0684	0,0690	0,0820	+ 18,8	0,0672	- 18,0
Aethyltheobrominum . . . . .	0,0695	0,0700	0,0862	+ 23,2	0,0690	- 19,9
Aethylparaxanthinum . . . . .	0,0803	0,0801	0,0992	+ 23,8	0,0681	- 31,4
Methoxycoffeinum . . . . .	0,0401	0,0410	0,0466	+ 13,6	0,0415	- 10,9
Aethoxycoffeinum . . . . .	0,0821	0,0820	0,0872	+ 6,3	0,0824	- 5,5
Theophyllinum . . . . .	0,0598	0,0602	0,0556	- 7,6	0,0301	- 45,8
Theobrominum . . . . .	0,0700	0,0706	0,0648	- 8,2	0,0292	- 64,1
Paraxanthinum . . . . .	0,0616	0,0610	0,0539	- 11,6	0,0192	- 64,3
Heteroxanthinum . . . . .	0,0831	0,0834	0,0709	- 14,9	0,0172	- 75,7

Изъ полученныхъ діаграммъ ясно слѣдуетъ, что при частомъ поднятїи оптимальнаго груза дѣйствительно наступаетъ при дѣйстви алкилированныхъ ксантиновъ болѣе быстрое по сравненію съ нормой утомленіе скелетной мышцы. Такое ускореніе утомленія поперечнополосатой мускулатуры наблюдалось также Rosbach'омъ и Harteneck'омъ<sup>1)</sup> при дѣйстви кофеина на кроликовъ. Однако цифровыя данныя моихъ изслѣдованій, представляющія собою вычисленія площадей произведенныхъ работъ, ясно свидѣтельствуютъ, что, несмотря на болѣе быстрое прекращеніе работы мышцы вслѣдствіе утомленія ея, въ результатъ, подъ вліяніемъ триалкилированныхъ ксантиновъ и тѣмъ болѣе метокси-resp. этоксикофеина, какъ болѣе слабыхъ по дѣйствию, все-таки получается положительный эффектъ полезности работы. Kobert<sup>2)</sup> при кофеинѣ также получилъ въ суммѣ произведенныхъ одионочныхъ сокращеній мышцы вплоть до утомленія ея большую работу, чѣмъ въ нормѣ. Согласно діаграммамъ этотъ эффектъ обуславливается только тѣмъ, что мышца хотя и менѣе продолжи-

1) Arch. f. d. ges. Physiol. XV. 1877.

2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 15. 1881.

тельное время, но зато энергичнѣе совершаетъ поднятїе груза вслѣдствіе вышеупомянутаго специфическаго вліянія веществъ ксантиновой группы. Эффектъ этотъ еще болѣе сказывается подъ вліяніемъ менѣ алкилированныхъ и вслѣдствіе этого сильнѣе дѣйствующихъ ксантиновъ, при которыхъ энергія расходуется въ еще болѣе короткій періодъ времени, такъ что, несмотря на болѣе сильную работу въ начальномъ періодѣ, являющуюся слѣдствіемъ повышенія возбудимости мышечной ткани, въ результатъ эффектъ полезности работы, какъ видно изъ цифровыхъ данныхъ, становится уже отрицательнымъ. Эта количественная разница въ дѣйстви ксантиновыхъ веществъ еще рельефнѣе замѣтна при выраженіи дальнѣйшаго утомленія, что, несомнѣнно, говоритъ за прогрессивно уменьшающуюся скорость и степень восстановленія потраченной при работѣ энергіи. Итакъ, поперечнополосатая мышца болѣе всего утомляется и требуетъ большаго періода времени для восстановленія потерянной энергіи при дѣйстви менѣе, нежели при дѣйстви болѣе алкилированныхъ ксантиновъ. Эти же данныя какъ нельзя болѣе соотвѣствуютъ результатамъ, полученнымъ мною при постановкѣ предыдущихъ опытовъ.

При внимательномъ разсмотрѣнїи вышеупомянутыхъ діаграммъ бросается въ глаза разница въ направленїи верхней границы ординатъ, имѣющей при отравленїи другое очертаніе, нежели при нормѣ. Въ послѣднемъ случаѣ замѣчается въ началѣ небольшое пониженіе работы съ послѣдующимъ постепеннымъ увеличеніемъ ея до извѣстныхъ предѣловъ, послѣ которыхъ уже начинается болѣе или менѣе длительный періодъ утомленія. При отравленїи же не замѣчается въ очертанїи верхней границы ординатъ, подобной первоначальной, впадины, а наблюдается только съ самаго начала повышеніе работы, характеризуемое нѣкоторою равномерностью въ подъемѣ границы вплоть до того же начала утомленія, но происходящаго въ болѣе короткій періодъ времени.

Эта особенность въ очертанїи границы ординатъ, наблюдаемая при нормальномъ утомленїи, легко объясняется структурой скелетной мышцы, составные элементы которой, подобно вышеупомянутому пучку резиновыхъ нитей, будучи неодинаковой длины, расположены по разнымъ направленїямъ и не одинаково центрированы по отношенію къ поднимаемому грузу. При этихъ условїяхъ, если принять къ тому же во вниманіе приращеніе не максимальнаго раздраженія, обремененіе мышцы нѣкоторымъ грузомъ заставляетъ работать въ первый моментъ не всѣ

волокна, они быстро устают от этой нагрузки, и дают вышеуказанную впадину, замѣчаемую на диаграммах. На сѣмьну имъ тогда въ постепенномъ порядкѣ являются другія волокна, но въ количествѣ уже большемъ, что доказывается поднятiемъ верхнихъ границъ ординатъ; это же явленіе обуславливаетъ увеличеніе площади поперечнаго сѣченія мышцы, а черезъ это и увеличеніе самой работы, иначе, при замѣнѣ уставшихъ волоконъ такимъ же количествомъ новыхъ, верхняя граница ординатъ имѣла бы видъ прямой, болѣе или менѣе параллельной оси абсциссы. Подобныя разсужденія вполнѣ подтверждаются и термоэлектрическими изслѣдованіями Bürker'a<sup>1)</sup>, который установилъ, что мышца при утомленіи постепенно увеличиваетъ количество выделяемаго тепла до нѣкотораго предѣла, послѣ котораго уже наблюдается прогрессивное паденіе еѣго.

Переходя же къ разсмотрѣнію верхней границы ординатъ при отравленіи, мы наблюдаемъ отсутствіе подобной начальной впадины. Это явленіе несомнѣнно объясняется вышеупомянутымъ специфическимъ влияніемъ веществъ ксантиновой группы, которыя, съ одной стороны—повышаютъ возбудимость, а съ другой производить укорачиваніе волоконъ и заставляють ихъ вслѣдствіе этого участвовать въ сопротивленіи первоначальному натяженію въ числѣ съ самаго начала большемъ противъ нормы, что обуславливаетъ большую площадь поперечнаго сѣченія, а черезъ это и большую работу. Подтвержденіе этому объясненію можно также видѣть въ томъ, что при влияніи болѣе алкилированныхъ ксантиновыхъ веществъ подобное пониженіе ординатъ все-таки выражено въ той или другой степени; эти же вещества, какъ ясно слѣдуетъ изъ всѣхъ предыдущихъ экспериментовъ, являются по дѣйствию на измѣненіе длины волоконъ и на повышеніе возбудимости ихъ менѣе сильно вліяющими, что и можетъ создавать условія для появленія первоначальной впадины, въ то время какъ при менѣе алкилированныхъ ксантинахъ, какъ болѣе сильно дѣйствующихъ, это явленіе вполнѣ отсутствуетъ.

Такимъ образомъ, на основаніи всѣхъ вышеприведенныхъ экспериментовъ надъ поперечно-полосатой мышцей подъ влияніемъ веществъ ксантиновой группы, можно притти къ слѣдующимъ заключеніямъ.

1) Arch. f. d. ges. Phys. 80. 81. 109.

Всѣ алкилированныя ксантины вліяютъ на скелетную мышцу возбуждающимъ образомъ, и это возбужденіе стоитъ въ обратномъ пропорціональномъ отношеніи къ деалкилизациі ксантиноаго ядра. Если мышца находится подъ влияніемъ среднихъ дозъ и должна совершить при этомъ работу, аналогичную поднятiю малыхъ и постепенно увеличивающихся приблизительно до предѣловъ оптимальности грузовъ, при слабомъ побужденіи къ затратѣ энергіи, то эффектъ полезности суммарной работы за опредѣленный періодъ времени получается положительный, и онъ становится тѣмъ болѣе, чѣмъ сильнѣе дѣйствуетъ вещество.

Если же скелетная мышца совершаетъ работу подъ влияніемъ тѣхъ же самыхъ веществъ и при той же приблизительно дозировкѣ, но за предѣлами оптимальности и при максимальномъ раздраженіи ея прерывистымъ токомъ, то вышеазванный эффектъ полезности становится уже отрицательнымъ, и это уменьшеніе работы опять-таки будетъ тѣмъ болѣе, чѣмъ менѣе алкилировано ксантиново ядро.

Въ этомъ уменьшеніи работы при подобныхъ условіяхъ ея совершенія несомнѣнно играетъ громадную роль специфическое вліяніе вышеазванныхъ веществъ на контрактильное вещество мышцы въ механическомъ отношеніи, обуславливая большее или меньшее несовершенство эластическихъ свойствъ ея. Подъ вліяніемъ этихъ веществъ растяжимость уменьшается, кривая упругаго растяженія становится болѣе прямолинейной, а кривая обратнаго сокращенія менѣе совершенной противъ нормы.

Степень утомленія скелетной мышцы при дѣйствіи веществъ ксантиновой группы отъ производимой работы при обремененіи оптимальнымъ грузомъ и при частомъ, близкомъ къ максимальному, раздраженіи также находится въ опредѣленной зависимости отъ большей или меньшей алкилизациі ксантина.

При дѣйствіи болѣе алкилированныхъ ксантиновъ площадь работы, произведенной за нѣкоторый періодъ времени вплоть до предѣловъ полнаго истощенія всѣхъ запасныхъ силъ мышцы, все еще имѣетъ положительное значеніе и превосходить въ % отношеніи площадь той же работы мышцы въ нормальномъ состояніи. Если при дѣйствіи этихъ веществъ періодъ утомленія нѣсколько и короче, зато интенсивность работы, производимой въ единицу времени въ начальномъ періодѣ, въ общемъ болѣе нормальной, что и даетъ въ результатѣ вышеуказанный излишекъ въ работѣ. При дѣйствіи мало алкилированныхъ ксантин-

новъ результатъ получается уже обратный; хотя интенсивность работы здѣсь большая, но вслѣдствіе еще болѣе быстрого протеканія періода утомленія она не успѣваетъ предвартъ потерю работы въ полномъ ея объемѣ, что и даетъ отрицательный эффектъ.

Замѣна въ ксантиновомъ ядрѣ у азота метиловой группы этиловой въ количественномъ отношеніи не производитъ рѣзко замѣтной разницы дѣйствія, нѣсколько большая разница въ дѣйствіи — въ сторону уменьшенія — наблюдается при метокеп — геср. этоксилированіи триметилксантина. Что же касается значенія для дѣйствія изомернаго расположенія метиловыхъ группъ въ диметилксантинахъ, то усиленіе его (дѣйствія) наиболѣе всего становится присущимъ параксантину, менѣе — теофиллину, теоброминъ же занимаетъ среднее между ними положеніе.

### Вліяніе алкилированныхъ ксантиновъ на органы кровообращенія и центральную нервную систему.

Относительно вліянія алкиловыхъ производныхъ ксантина на органы кровообращенія существуютъ многочисленныя изслѣдованія какъ со стороны лабораторныхъ экспериментаторовъ, такъ и со стороны клиницистовъ. Наиболѣе частымъ изслѣдованіямъ подвергался въ этомъ отношеніи кофеинъ. Выводы изслѣдователей, изучавшихъ дѣйствіе кофеина на сосудистую систему, не всегда были согласны между собою. Leven<sup>1)</sup>, Забѣлинъ<sup>2)</sup>, Pässler<sup>3)</sup>, Brown-Sequard<sup>4)</sup>, Santesson<sup>5)</sup>, Loewie<sup>6)</sup> и мн. др. наблюдали повышеніе кровяного давленія. Съ ними сходятся заявленія Schmiedeberg'a<sup>7)</sup>, Schulz'a<sup>8)</sup>, Tappeiner'a<sup>9)</sup>, Kunkel'я<sup>10)</sup>, Lauder Brunton'a<sup>11)</sup>, въ то время какъ Эйхвальдъ<sup>12)</sup>, Aubert<sup>13)</sup> и Haase<sup>14)</sup> видѣли въ своихъ опытахъ съ кофеинномъ вообще пониженіе кровяного давленія. При этомъ надо принять во вниманіе, что дозировка производилась авторами весьма различно, а это, конечно, не могло не отразиться на полученіи такихъ противоположныхъ результатовъ.

1) Arch. de physiol. norm. et path. 1. 1868.

2) Медицинскій Вѣстникъ. 1861. № 30, 31, 33, 35.

3) Arch. f. klin. Mediz. Bd. 64.

4) Arch. de physiol. norm. et path. 1868.

5) Skandin. Arch. f. Physiol. Bd. 12. 1902.

6) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 53. 1905.

7) Grundriss der Pharmakologie. 1909.

8) Real-Encycloped. d. ges. Heilk. Bd. 4.

9) Lehrbuch. d. Arzneimittellehre. 1910.

10) Handbuch d. Toxicologie. Bd. 2. 1901.

11) Handbuch d. allg. Pharmak. u. Therapie. 1893.

12) Критическій обзоръ диссертации Забѣлина о физиологич. дѣйствіи лимонноквас. кофеина. Сиб. 1862.

13) Pfüger's Arch. f. Physiol. Bd. V. 1872.

14) Über die Wirkung d. Coffeins Dissert. Rostock. 1871.

Въ самомъ дѣлѣ, изслѣдованія Binz'a<sup>1)</sup>, Wagner'a<sup>2)</sup>, Leblond'a<sup>3)</sup>, П. П. Кравкова<sup>4)</sup> и др. являются нѣсколько объясняющими вышеупомянутыя противорѣчія авторовъ. По ихъ изслѣдованіямъ также наступало пониженіе кровяного давленія, но только при введеніи большихъ дозъ, тогда какъ среднія количества постоянно повышали кровяное давленіе. Cohnstein<sup>5)</sup>, изучая вліяніе кофеина, теобромина, этилтеобромина и этосиккофенина на кровяное давленіе, тоже пришелъ къ заключенію, что малыя дозы кофеина вызываютъ повышеніе артеріальнаго давленія, а большія препятствуютъ наступленію этого повышенія. Того же мнѣнія придерживается и Bock<sup>6)</sup> на основаніи своихъ наблюденій. Значительнымъ несоотвѣтствомъ отличалось также кровяное давленіе подъ вліяніемъ кофеина въ изслѣдованіяхъ Maki<sup>7)</sup>, Landergren'a и Tigerstedt'a<sup>8)</sup>, — то наблюдалась нѣкоторая склонность къ повышенію на короткое время, то съ самаго начала давленіе падало, то, наконецъ, никакого измѣненія въ давленіи не замѣчалось. Такимъ образомъ, по литературнымъ даннымъ, является несомнѣннымъ, что полученіе противоположныхъ результатовъ нѣкоторыми авторами обусловливалось введеніемъ различныхъ дозъ. Дѣйствительно, относительно опытовъ Aubert'a есть даже указанія, что имъ примѣнялись слишкомъ большія дозы, дѣйствовавшія прямо токсически (Wagner<sup>9)</sup>, Binz<sup>10)</sup>, Leech<sup>11)</sup>, въ то время какъ при малыхъ все-таки замѣчалось у него повышеніе (Güpre<sup>12)</sup>). У Эйхвальда есть также опыты, при которыхъ постѣ кофеина получалось значительное повышеніе кровяного давленія.

Для выясненія вопроса, какимъ образомъ холоднокровныя и

1) Arch. f. exp. Pharm. u. Path. Bd. 9. 1878.

2) Experim. Untersuch. u. d. Einfluss d. Coffeins auf's Herz u. Gefassapparat. Dissert. Berlin. 1885.

3) Étude physiolog. et thérap. de la caféine. Thèse. Paris. 1883.

4) Основы фармакологіи. Спб. 1904.

5) Über d. Einfluss d. Theobromins, Coffeins u. einiger. z. d. Gruppe gehörig. Subst. auf d. arteriell. Blutdruck. Dissert. Berlin 1892.

6) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 43. 1900.

7) Über d. Einfluss d. Camphers, Coffeins u. Alcohols auf. d. Herz. Dissert. Strassburg. 1884.

8) Skandin. Arch. f. Physiol. Bd. 4. 1893.

9) l. c.

10) l. c.

11) The Practitioner. London. 1880. Vol. 24. 25.

12) Über d. Wirkung. d. Coffeinsalze bei Herzkrank. Dissert. Berlin 1884.

теплокровныя животныя реагируютъ по сравненію съ кофеиномъ на введеніе среднихъ дозъ другихъ, взятыхъ для изслѣдованія алкилированныхъ ксантинновъ, мною были поставлены опыты съ кровянымъ давленіемъ на лягушкахъ и собакахъ.

#### 1. Дѣйствіе на холоднокровныхъ животныхъ.

Изученіемъ вліянія этихъ веществъ на состояніе кровяного давленія у лягушекъ in toto до сихъ поръ, насколько я могъ убѣдиться при просмотрѣ литературы, никто не занимался. Постановка опытовъ съ кровянымъ давленіемъ у лягушекъ производилась мною по методу, предложенному проф. Jacoby<sup>1)</sup> и выработанному въ его лабораторіи. Кровяное давленіе измѣрялось въ лѣвой аортѣ, при чемъ перикардій не вскрывался. Животныя предварительно обездвигивались кураризаціей. Испытуемая вещества медленно вводились intra venam abdominalem.

Опыты надъ кровянымъ давленіемъ у лягушекъ.

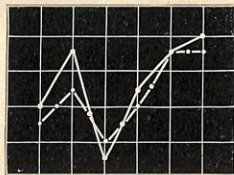
1) Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 66.

Опытъ № 91.

Rana esculenta ♂ 33,0.

ВРЕМЯ.	Частота пульса въ 1 мин.	Кровяное давление въ мм. Hg.	ПРИМЪЧАНИЯ.
11 <sup>h</sup> 0'	33	20	Cigare.
11 <sup>h</sup> 5'	36	22	
11 <sup>h</sup> 10'	30	19	
11 <sup>h</sup> 19'	34	21	Соединил 10 <sup>-4</sup> про 1,0 вѣса тѣла intra venam abdominalen.
11 <sup>h</sup> 24'	36	24	
11 <sup>h</sup> 37'	37	24	

Fig. 66.



Пульсъ.  
Кровяное давленіе.

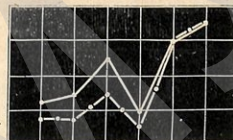
Диаграмма къ опыту № 91.

Опытъ № 92.

Rana esculenta ♂ 40,0.

ВРЕМЯ.	Частота пульса въ 1 мин.	Кровяное давление въ мм. Hg.	ПРИМЪЧАНИЯ.
9 <sup>h</sup> 7'	39,5	24,5	Cigare.
9 <sup>h</sup> 12'	40	24,5	
9 <sup>h</sup> 17'	42	26	
9 <sup>h</sup> 27'	39	24	Aethyltheobrominum 10 <sup>-4</sup> про 1,0 вѣса тѣла intra venam abdominalen.
9 <sup>h</sup> 32'	43	29	
9 <sup>h</sup> 37'	44	30	

Fig. 67.



Пульсъ.  
Кровяное давленіе.

Диаграмма къ опыту № 92.

Опытъ № 93.

Rana esculenta ♂ 40,0.

ВРЕМЯ.	Частота пульса въ 1 мин.	Кровяное давление въ мм. Hg.	ПРИМЪЧАНИЯ.
4 <sup>h</sup> 52'	45	22	Cigare.
4 <sup>h</sup> 57'	46	23	
5 <sup>h</sup> 2'	45	25,5	
5 <sup>h</sup> 13'	46	25	Methoxycofemina 10 <sup>-4</sup> про 1,0 вѣса тѣла intra venam abdominalen.
5 <sup>h</sup> 18'	47	26	
5 <sup>h</sup> 24'	48	26	

Fig. 68.



Пульсъ.  
Кровяное давленіе.

Диаграмма къ опыту № 93.

Опытъ № 94.

Rana esculenta ♂ 35,0.

ВРЕМЯ.	Частота пульса въ 1 мин.	Кровяное давление въ мм. Hg.	ПРИМЪЧАНИЯ.
3 <sup>h</sup> 5'	36	28	Cigare.
3 <sup>h</sup> 10'	36	27	
3 <sup>h</sup> 15'	36	27	
3 <sup>h</sup> 27'	36	28	Aethylparaxanthinum 10 <sup>-4</sup> про 1,0 вѣса тѣла intra venam abdominalen.
3 <sup>h</sup> 32'	39	30	
3 <sup>h</sup> 37'	39	30	

Fig. 69.

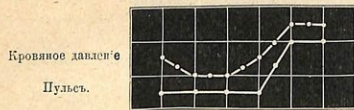


Диаграмма къ опыту № 94.

Опыт № 95.

Rana esculenta ♂ 40,0.

ВРЕМЯ.	Частота пульса въ 1 мин.	Кровяное давление въ мм. Hg.	ПРИМЪЧАНИЯ.
6 <sup>h</sup> 3'	36	28	Сigare.
6 <sup>h</sup> 8'	36	28	
6 <sup>h</sup> 13'	35	25	
6 <sup>h</sup> 22'	36	28	Dethyltheobrominum 10 <sup>-4</sup> pro 1,0 vëca vëkla intra venam abdominalen.
6 <sup>h</sup> 27'	36	31	
6 <sup>h</sup> 32'	38	32	

Fig. 70.



Диаграмма къ опыту № 95.

Опыт № 96.

Rana esculenta ♂ 35,0.

ВРЕМЯ.	Частота пульса въ 1 мин.	Кровяное давление въ мм. Hg.	ПРИМЪЧАНИЯ.
5 <sup>h</sup> 3'	38	32	Сigare.
5 <sup>h</sup> 8'	36	31	
5 <sup>h</sup> 12'	38	31,5	
5 <sup>h</sup> 21'	34	30	Dethyltheobrominum 10 <sup>-4</sup> pro 1,0 vëca vëkla intra venam abdominalen.
5 <sup>h</sup> 26'	38	32	
5 <sup>h</sup> 31'	39	34	

Fig. 71.



Диаграмма къ опыту №96.

Опыт № 97.

Rana esculenta ♂ 32,0.

ВРЕМЯ.	Частота пульса въ 1 мин.	Кровяное давление въ мм. Hg.	ПРИМЪЧАНИЯ.
7 <sup>h</sup> 10'	39	26	Сigare.
7 <sup>h</sup> 15'	41	27	
7 <sup>h</sup> 20'	39	25	
7 <sup>h</sup> 36'	38	25	Theobrominum 10 <sup>-4</sup> pro 1,0 vëca vëkla intra venam abdominalen.
7 <sup>h</sup> 41'	40	26	
7 <sup>h</sup> 46'	41	27,5	

Fig. 72.

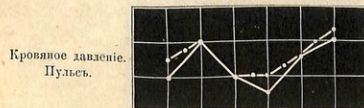


Диаграмма къ опыту № 97.

Опыт № 98.

Rana esculenta ♂ 36,0.

ВРЕМЯ.	Частота пульса въ 1 мин.	Кровяное давление въ мм. Hg.	ПРИМЪЧАНІЯ.
10h 8'	44	20	Сигаре.
10h 15'	42	19	
10h 23'	42	20,5	Theophyllinum 10 <sup>-4</sup> про 1,0 вѣса тѣла intra venam abdominalem.
10h 28'	45	21	
10h 32'	45	21	

Fig. 73.

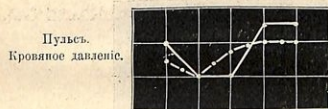


Диаграмма къ опыту № 98.

Опыт № 99.

Rana esculenta ♂ 35,0.

ВРЕМЯ.	Частота пульса въ 1 мин.	Кровяное давление въ мм. Hg.	ПРИМЪЧАНІЯ.
11h 30'	36	23	Сигаре.
11h 35'	36	24	
11h 40'	34	23	
11h 48'	32	22	Heteroxanthinum 10 <sup>-4</sup> про 1,0 вѣса тѣла intra venam abdominalem.
11h 53'	36	23	
11h 58'	38	23,5	

Fig. 74.

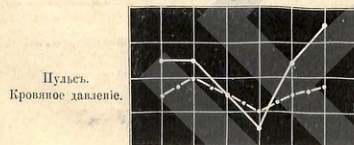


Диаграмма къ опыту № 99.

Опыт № 100.

Rana esculenta ♂ 40,0

ВРЕМЯ.	Частота пульса въ 1 мин.	Кровяное давление въ мм. Hg.	ПРИМЪЧАНІЯ.
4h 9'	43	30	Сигаре.
4h 14'	41	28	
4h 19'	41	28	
4h 25'	38	26	Paraxanthinum 10 <sup>-4</sup> про 1,0 вѣса тѣла.
4h 30'	40	28	
4h 35'	44	29	

Fig. 75.

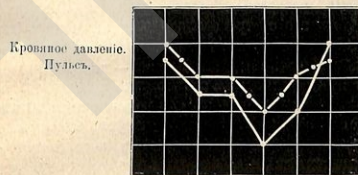


Диаграмма къ опыту № 100.

Таблица № 6.

В Е Щ Е С Т В А.	Уменьшеіе пульса по сравненію съ нормой въ %.	Повышеніе кровяного давленія по сравненію съ нормой въ %.
Coffeinum . . . . .	12,1	20,0
Aethyltheophyllinum . . . . .	10,0	20,0
Methoxycoffeinum . . . . .	6,6	18,1
Aethylparaxanthinum . . . . .	8,3	11,1
Aethyltheobrominum . . . . .	8,5	22,2
Aethoxycoffeinum . . . . .	5,4	9,6
Heteroxanthinum . . . . .	8,5	2,1
Theophyllinum . . . . .	4,6	7,6
Theobrominum . . . . .	5,1	5,7
Paraxanthinum . . . . .	7,5	3,5

Изъ этихъ данныхъ ясно слѣдуетъ, что подъ вліяніемъ кантиновыхъ веществъ у лягушекъ произошло въ той или другой степени повышение кровяного давления, которое, напр., при кофеинѣ поднялось на 20%, пульсъ же при этомъ участился на 12%. Хотя о состояніи кровяного давления у лягушекъ никто изъ авторовъ нигдѣ не упоминаетъ, но учащеніе дѣятельности сердца подъ вліяніемъ кофеина наблюдалось также Mitscherlich'омъ<sup>1)</sup>, Leven'омъ<sup>2)</sup>, Leblond'омъ<sup>3)</sup>, Voit'омъ<sup>4)</sup>, Johansen'омъ<sup>5)</sup>, Hoppe<sup>6)</sup>, Wagner'омъ<sup>7)</sup>, Stuhlmann'омъ и Falk'омъ<sup>8)</sup>, тогда какъ Gluere<sup>9)</sup>, Aubert и Haase<sup>10)</sup> констатировали каждый разъ замедленіе сердечной дѣятельности. Впрочемъ это пониженіе частоты пульса наблюдалось иногда и у предыдущихъ авторовъ, но только или при дальнѣйшемъ развитіи дѣйствія, или же при дозирокѣ большей, чѣмъ этого требовалось для вызванія tetanus'a. Въ самомъ дѣлѣ, и въ нѣкоторыхъ изъ моихъ опытовъ надъ лягушками наблюдалось подобное явленіе — пониженіе дѣятельности сердца и притомъ каждый разъ только при дозахъ, которыя несомнѣнно значительно измѣняли самую сердечную мышцу, аналогично вліянію его на скелетную мускулатуру, близкую ей по структурѣ и по характеру сокращенія, такъ какъ животныя послѣ этого уже не выживали, и по вскрытіи ихъ сердце (желудочекъ) было каждый разъ обнаружено сильно систолически сокращеннымъ, подобно тому, какъ это наблюдалось еще Albers'омъ<sup>11)</sup>, Johansen'омъ<sup>12)</sup>, Voit'омъ<sup>13)</sup>, Stuhlmann'омъ и Falk'омъ<sup>14)</sup>, Leblond'омъ<sup>15)</sup> и др. Впрочемъ Макі<sup>16)</sup> на изолированныхъ сердцахъ

1) Der Cacao u. d. Chocolate. Berlin, 1859.

2) Arch. de physiol. norm. et path. 1. 1868.

3) Étude physiol. et thérapeut. de la Coffein. Thèse. Paris, 1883.

4) Untersuch. üb. d. Wirkungen des Kochsalzes, d. Kaffee's u. d. Muskelbewegungen auf. d. Stoffwechsel. 1860.

5) I. e.

6) Therapeut.-physiolog. Arbeiten. 1856.

7) I. e.

8) Virchow's Arch. 1857. Bd. XI.

9) I. e.

10) Pfliiger's Arch. f. Physiol. Bd. V. 1872.

11) Deutsche Klinik. 1853. № 34.

12) I. e.

13) I. e.

14) I. e.

15) I. e.

16) I. e.

лягушекъ съ помощью прибора Williams'a не находилъ ни замѣтнаго ускоренія, ни замедленія сердцебиенія. При дѣйствіи триалкилксантиновъ, какъ видно изъ таблицы № 6, болѣе повышенному кровяному давленію соответствуетъ и большая частота сокращеній сердца. Это болѣе высокое стояніе давления крови уже въ значительной меньшей степени выражено при диметилксантинахъ и еще менѣе значительно при гетероксантинахъ, въ то время какъ учащеніе пульса при немъ приближается даже къ дѣйствію первыхъ. Подобное явленіе замѣчается и при дѣйствіи параксантина. Далѣе, метокси- и этоксигоффеины, не отличаясь рѣзко въ дѣйствіи на частоту пульса отъ диметилксантиновъ, расходятся между собою по силѣ вызываемаго повышенія кровяного давления, первый колеблется въ предѣлахъ триалкилированныхъ ксантиновъ, второй же приблизительно занимаетъ среднее мѣсто между кофеиномъ и теоброминомъ. Такимъ образомъ при дѣйствіи болѣе деалкилированныхъ ксантиновъ наблюдается обратная пропорциональность отношенія между кровянымъ давленіемъ и частотой пульса. Наблюдаемое въ моихъ опытахъ повышеніе кровяного давления и учащеніе пульса могутъ зависѣть, какъ извѣстно, или отъ возбужденія центровъ продолговатаго мозга — вазомоторнаго и центра ускоряющихъ нервовъ, или отъ вліянія на нервные интракардиальные центры, или отъ затрагиванія самой сердечной мышцы, въ связи съ периферическимъ вліяніемъ на сосуды, или же, наконецъ, отъ той или другой комбинаціи всѣхъ этихъ вліяній. Для выясненія всѣхъ этихъ вліяній мною были поставлены соответствующіе эксперименты.

Для того, чтобы установить, насколько можетъ быть здѣсь прежде всего велико вліяніе на самое сердце, независимо отъ дѣйствія на центральную нервную систему и сосуды периферически, необходимо было поставить опыты съ изолированнымъ сердцемъ лягушки, которые мною и были произведены при помощи аппарата проф. Jacoby<sup>1)</sup>. Этотъ приборъ имѣетъ болшыя преимущества передъ другими и является выгоднымъ въ томъ отношеніи, что здѣсь изолированный органъ имѣетъ поставленъ въ болѣе нормальныя условія, чѣмъ при всѣхъ другихъ: сердце работаетъ помощью собственныхъ клапановъ, предсердія не исключаются при работѣ, а функционируютъ какъ въ нормѣ; при всемъ томъ при полученіи кривой имѣ-

Опытъ надъ изолированнымъ сердцемъ лягушки.

1) Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 41.

ются факторы, которые необходимы для детального учитывания деятельности изолированного сердца. Питательной жидкостью служила дефибринированная телячья кровь в разбавлении физиологическим раствором соли (0,64%) 1:2; во все время опыта артериализация крови поддерживалась постоянным пропусканием мелких пузырьков кислорода. Испытуемая вестца пропускались в концентрации 0,02%.

Нижеслѣдующія таблицы представляют собою среднія вычисления полученныхъ данныхъ.

*Опытъ № 101.*

Рапа температура  $\bar{c}$  33,0.

Паядка сердца на аппаратъ 10<sup>h</sup>10'.

**Норма.**

10<sup>h</sup> 45' — 25,5 mm. Hg = Sec. 21,5 = Puls. 18 = 1,6 ccm. = 34,42 cm. Aq.

Volum. pro min. = 4,4

Работа въ мин. = 151,44 грмет.

Puls. pro min. = 50,2

Volum. pro puls. = 0,088

11<sup>h</sup> 0' — 25,5 mm. Hg = Sec. 21,5 Puls. 18,5 = 1,6 ccm. = 34,42 cm. Aq.

Volum. pro min. = 4,4

Работа въ мин. = 151,44 грмет.

Puls. pro min. = 51,6

Volum. pro puls. = 0,086

11<sup>h</sup> 15' — 25 mm. Hg = Sec. 22 = Puls. 18,5 = 1,6 ccm. = 33,75 cm. Aq.

Volum. pro min. = 4,3

Работа въ мин. = 145,12 грмет.

Puls. pro min. = 50,4

Volum. pro puls. = 0,086

**Софеинум въ концентрации 0,02%.**

11<sup>h</sup> 30' — 26 mm. Hg = Sec. 21 = Puls. 19 = 1,6 ccm. = 35,10 cm. Aq.

Volum. pro min. = 4,5

Работа въ мин. = 157,95 грмет.

Puls. pro min. = 54,2

Volum. pro puls. = 0,084

11<sup>h</sup> 45' — 27,5 mm. Hg = Sec. 20 = Puls. 19,5 = 1,6 ccm. = 37,12 cm. Aq.

Volum. pro min. = 4,8

Работа въ мин. = 178,17 грмет.

Puls. pro min. = 58,5

Volum. pro puls. = 0,082

12<sup>h</sup> 0' — 28,5 mm. Hg = Sec. 19 = Puls. 19,5 = 1,6 ccm. = 38,47 cm. Aq.

Volum. pro min. = 5,0

Работа въ мин. = 192,35 грмет.

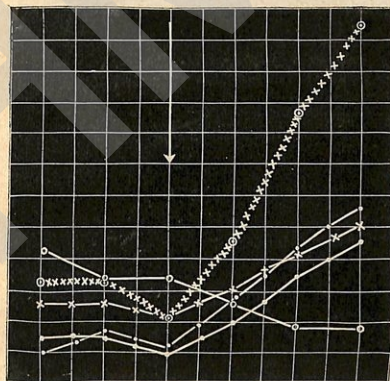
Puls. pro min. = 61,5

Volum. pro puls. = 0,082

Софеинум.

Fig. 76.

Диаграмма къ опыту № 101



Работа.

Пульсъ въ мин.  
Объемъ въ мин.  
Кровяное давленіе.

Пульсовой объемъ.

Въ среднемъ:			
25,3 mm. Hg. . . .	+2,7 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	+8,6 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	+12,6 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>
Vol. p. min. 4,3 . . .	+4,0 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	+11,6 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	+16,2 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>
Работа 147,00 . . . .	+7,5 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	+21,2 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	+30,8 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>
P. p. min. 50,7 . . . .	+6,9 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	+15,3 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	+21,3 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>
V. p. p. 0,086 . . . .	-2,3 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	-4,6 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>	-4,6 <sup>o</sup> / <sub>o</sub>

Отчет № 102.

*Rana temporaria* ♂ 39,0.

Пасадка сердца на аппарат 9<sup>h</sup> 0'.

Норма.

9<sup>h</sup> 35' — 40 mm. Hg = Sec. 18,5 = Puls. 17,5 = 1,6 cm. = 54,00 cm. Aq.

Volum. pro min. = 5,1

Работа вь мин. = 291,60 грмсм.

Puls. pro min. = 56,7

Volum. pro puls. = 0,091

9<sup>h</sup> 50' — 39 mm. Hg = Sec. 19 = Puls. 17,5 = 1,6 cm. = 52,65 cm. Aq.

Volum. pro min. = 5,0

Работа вь мин. = 263,25 грмсм.

Puls. pro min. = 55,2

Volum. pro puls. = 0,091

10<sup>h</sup> 5' — 39 mm. Hg = Sec. 19 = Puls. 17,5 = 1,6 cm. = 52,65 cm. Aq.

Volum. pro min. = 5,0

Работа вь мин. = 263,25 грмсм.

Puls. pro min. = 55,2

Volum. pro puls. = 0,091

**Aethylparaxanthinum** вь концентрации 0,02%.

10<sup>h</sup> 20' — 42 mm. Hg = Sec. 18 = Puls. 18 = 1,6 cm. = 56,70 cm. Aq.

Volum. pro min. = 5,3

Работа вь мин. = 300,51 грмсм.

Puls. pro min. = 60,0

Volum. pro puls. = 0,088

10<sup>h</sup> 35' — 43 mm. Hg = Sec. 17,5 = Puls. 18 = 1,6 cm. = 58,05 cm. Aq.

Volum. pro min. = 5,4

Работа вь мин. = 313,47 грмсм.

Puls. pro min. = 61,7

Volum. pro puls. = 0,088

10<sup>h</sup> 50' — 44,5 mm. Hg = Sec. 17 = Puls. 18,5 = 1,6 cm. = 60,07 cm. Aq.

Volum. pro min. = 5,6

Работа вь мин. = 336,39 грмсм.

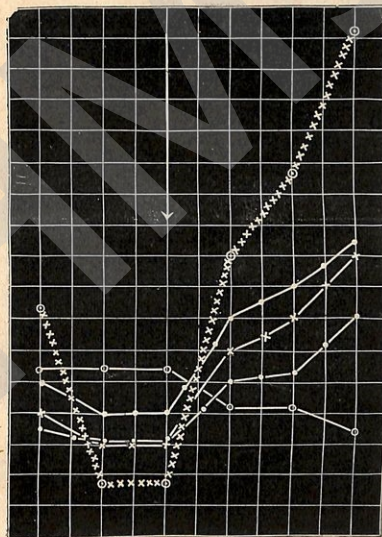
Puls. pro min. = 65,2

Volum. pro puls. = 0,086

Aethylparax.

Fig. 77.

Диаграмма къ опыту № 102.



Работа.

Кровяное давление.  
Объем вь мин.

Пульс вь мин.

Пульсовой объем.

Вь среднемъ:			
39,3 mm. Hg . . .	+ 6,8 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	+ 9,4 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	+ 13,2 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
Vol. p. min. 5,0 . . .	+ 6,0 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	+ 8,0 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	+ 12,0 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
Работа 272,70 . . .	+ 10,1 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	+ 14,1 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	+ 23,3 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
P. p. min. 55,7 . . .	+ 7,7 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	+ 10,7 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	+ 17,0 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>
Vol. p. puls. 0,091 . . .	- 3,3 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	- 3,3 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	- 5,4 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>

Опыт № 103.

Rana temporaria ♂ 35,0.

Насадка сердца на аппарат 3<sup>h</sup> 12'.

Норма.

- 3<sup>h</sup> 40' — 26 mm. Hg = Sec. 24 = Puls. 22 = 1,6 ccm. = 35,10 cm. Aq.  
 Volum. pro min. = 4,0  
 Работа вь мин. = 140,40 грсмст.  
 Puls. pro min. = 53,7  
 Volum. pro puls. = 0,074
- 3<sup>h</sup> 55' — 26 mm. Hg = Sec. 24 = Puls. 21,5 = 1,6 ccm. = 35,10 cm. Aq.  
 Volum. pro min. = 4,0  
 Работа вь мин. = 140,40 грсмст.  
 Puls. pro min. = 52,5  
 Volum. pro puls. = 0,076
- 4<sup>h</sup> 10' — 26 mm. Hg = Sec. 23,5 = Puls. 21,5 = 1,6 ccm. = 35,10 cm. Aq.  
 Volum. pro min. = 4,0  
 Работа вь мин. = 140,40 грсмст.  
 Puls. pro min. = 53,6  
 Volum. pro puls. = 0,076

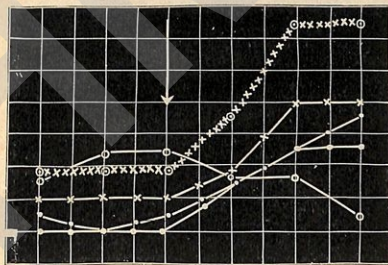
Aethyltheobrominum вь концентрации 0,02%.

- 4<sup>h</sup> 25' — 27,5 mm. Hg = Sec. 23 = Puls. 21,5 = 1,6 ccm. = 37,12 cm. Aq.  
 Volum. pro min. = 4,1  
 Работа вь мин. = 152,19 грсмст.  
 Puls. pro min. = 56,0  
 Volum. pro puls. = 0,074
- 4<sup>h</sup> 40' — 28,5 mm. Hg = Sec. 22 = Puls. 21,5 = 1,6 ccm. = 38,47 cm. Aq.  
 Volum. pro min. = 4,3  
 Работа вь мин. = 165,42 грсмст.  
 Puls. pro min. = 58,6  
 Volum. pro puls. = 0,074
- 4<sup>h</sup> 55' — 28,5 mm. Hg = Sec. 22 = Puls. 22,5 = 1,6 ccm. = 38,47 cm. Aq.  
 Volum. pro min. = 4,3  
 Работа вь мин. = 165,42 грсмст.  
 Puls. pro min. = 61,3  
 Volum. pro puls. = 0,071

Aethyltheobrom.

Fig. 78.

Диаграмма кь опыту № 103.



Работа.

Объем вь мин.

Пульс вь мин.

Кровяное давлени.

Пульсовой объем.

Вь среднемъ:			
26 mm. Hg . . .	+ 5,0%	+ 9,6%	+ 9,6%
Vol. p. min. 4,0 . . .	+ 2,5%	+ 7,5%	+ 7,5%
Работа 140,10 . . .	+ 8,6%	+ 18,0%	+ 18,0%
P. p. min. 53,2 . . .	+ 5,2%	+ 10,1%	+ 15,2%
Vol. p. puls. 0,075 . . .	- 1,3%	- 1,3%	- 5,3%

Опытъ № 104.

Rana temporaria 5 39,0.

Посадка сердца на аппарате 2<sup>h</sup> 30'.

Норма.

3<sup>h</sup> 0' — 35,5 mm. Hg = Sec. 16 = Puls. 11,5 = 1,6 ccm. = 47,92 cm. Aq.

Volum. pro min. = 6,0  
Работа въ мин. = 287,52 грсмем.  
Puls. pro min. = 43,1  
Volum. pro puls. = 0,139

3<sup>h</sup> 15' — 35,5 mm. Hg = Sec. 16 = Puls. 11 = 1,6 ccm. = 47,92 cm. Aq.

Volum. pro min. = 6,0  
Работа въ мин. = 287,52 грсмем.  
Puls. pro min. = 41,2  
Volum. pro puls. = 0,145

3<sup>h</sup> 30' — 35,5 mm. Hg = Sec. 15,5 = Puls. 11 = 1,6 ccm. = 47,92 cm. Aq.

Volum. pro min. = 6,1  
Работа въ мин. = 292,31 грсмем.  
Puls. pro min. = 42,5  
Volum. pro puls. = 0,145

Aethytheophyllinum въ концентраціи 0,02%.

3<sup>h</sup> 45' — 36,5 mm. Hg = Sec. 15 = Puls. 11,5 = 1,6 ccm. = 49,27 cm. Aq.

Volum. pro min. = 6,4  
Работа въ мин. = 315,32 грсмем.  
Puls. pro min. = 46,0  
Volum. pro puls. = 0,139

4<sup>h</sup> 0' — 36,5 mm. Hg = Sec. 15 = Puls. 11,5 = 1,6 ccm. = 49,27 cm. Aq.

Volum. pro min. = 6,4  
Работа въ мин. = 315,32 грсмем.  
Puls. pro min. = 46,0  
Volum. pro puls. = 0,139

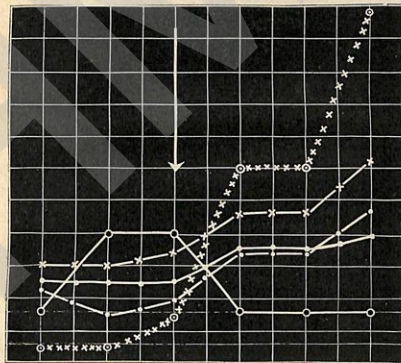
4<sup>h</sup> 15' — 37 mm. Hg = Sec. 14 = Puls. 11,5 = 1,6 ccm. = 49,95 cm. Aq.

Volum. pro min. = 6,8  
Работа въ мин. = 339,66 грсмем.  
Puls. pro min. = 49,2  
Volum. pro puls. = 0,139

Aethytheophyll.

Fig. 79.

Диаграмма къ опыту № 104.



Работа.

Объемъ въ мин.

Пульсъ въ мин.

Кровяное давленіе.

Пульсовой объемъ.

Въ среднемъ:			
35,5 mm. Hg. . . .	+ 2,8%	+ 2,8%	+ 4,2%
Vol. p. min. 6,03 . . .	+ 6,1%	+ 6,1%	+ 12,7%
Работа 289,11 . . .	+ 9,0%	+ 9,0%	+ 17,4%
Pul. p. min. 42,2 . . .	+ 9,0%	+ 9,0%	+ 16,5%
Vol. p. p. 0,143 . . .	- 2,7%	- 2,7%	- 2,7%

Отыскъ № 105.

*Rana temporaria* ♂ 33,0.

Пасадка сердца на аппаратъ 3<sup>h</sup> 5'.

**Норма.**

3<sup>h</sup> 40' — 33,5 mm. Hg = Sec. 14,5 = Puls. 12,5 = 1,6 ccm. = 45,22 cm. Aq.  
 Volum. pro min. = 6,6  
 Работа въ мин. = 298,45 grmcm.  
 Puls. pro min. = 51,7  
 Volum. pro puls. = 0,128

3<sup>h</sup> 55' — 34 mm. Hg = Sec. 14 = Puls. 12,5 = 1,6 ccm. = 45,90 cm. Aq.  
 Volum. pro min. = 6,8  
 Работа въ мин. = 312,12 grmcm.  
 Puls. pro min. = 53,5  
 Volum. pro puls. = 0,128

4<sup>h</sup> 10' — 34 mm. Hg = Sec. 14 = Puls. 12 = 1,6 ccm. = 45,90 cm. Aq.  
 Volum. pro min. = 6,8  
 Работа въ мин. = 312,12 grmcm.  
 Puls. pro min. = 51,4  
 Volum. pro puls. = 0,133

**Methoxycoffeinum в концентрации 0,02%.**

4<sup>h</sup> 25' — 34 mm. Hg = Sec. 14 = Puls. 12,5 = 1,6 ccm. = 45,90 cm. Aq.  
 Volum. pro min. = 6,8  
 Работа въ мин. = 312,12 grmcm.  
 Puls. pro min. = 53,5  
 Volum. pro puls. = 0,128

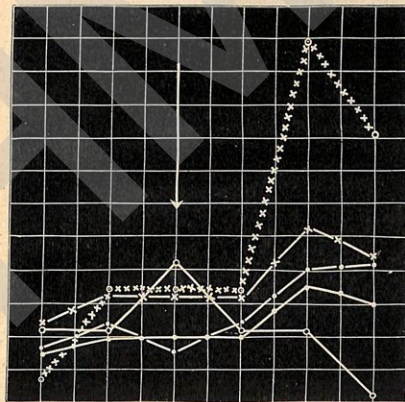
4<sup>h</sup> 40' — 36 mm. Hg = Sec. 13 = Puls. 12,5 = 1,6 ccm. = 48,60 cm. Aq.  
 Volum. pro min. = 7,3  
 Работа въ мин. = 354,78 grmcm.  
 Puls. pro min. = 57,6  
 Volum. pro puls. = 0,128

4<sup>h</sup> 55' — 35 mm. Hg = Sec. 13,5 = Puls. 13 = 1,6 ccm. = 47,25 cm. Aq.  
 Volum. pro min. = 7,1  
 Работа въ мин. = 335,47 grmcm.  
 Puls. pro min. = 57,7  
 Volum. pro puls. = 0,123

Methoxycoffein.

Fig. 80.

Диаграмма къ опыту № 105.



Работа.

Объемъ въ мин.  
Пульсъ въ мин.

Криволинейное давление.

Пульсовой объемъ.

Въ среднемъ:			
33,8 mm. Hg. . . .	+ 0,5%	+ 5%	+ 3,5%
Vol. p. min. 6,7. . .	+ 1,4%	+ 8,9%	+ 5,9%
Работа 307,56. . . .	+ 1,4%	+ 15,3%	+ 9,0%
Puls. p. min. 52,2. .	+ 2,4%	+ 10,3%	+ 10,5%
Vol. p. puls. 0,129. .	- 0,7%	- 0,7%	- 4,6%

Опытъ № 106

Rana temporaria ♂ 33,0.

Насадка сердца на аппаратъ 8h 30'

Норма.

9h 5' — 27 mm. Hg = Sec. 27 = Puls. 21,5 = 1,6 ccm. = 36,45 cm. Aq.

Volum. pro min. = 3,5  
Работа въ мин. = 127,57 грмсм.  
Puls. pro min. = 47,7  
Volum. pro puls. = 0,074

9h 20' — 15 mm. Hg. = Sec. 27,5 = Puls. 21,5 = 1,6 ccm. = 36,45 cm. Aq.

Volum. pro min. = 3,4  
Работа въ мин. = 123,93 грмсм.  
Puls. pro min. = 46,9  
Volum. pro puls. = 0,074

9h 35' — 27 mm. Hg. = Sec. 27 = Puls. 21,5 = 1,6 ccm. = 36,45 cm. Aq.

Volum. pro min. = 3,5  
Работа въ мин. = 127,57 грмсм.  
Puls. pro min. = 47,7  
Volum. pro puls. = 0,074

Аethoxycoffeinum въ концентраціи 0,02%.

9h 50' — 27,5 mm. Hg = Sec. 25 = Puls. 21,5 = 1,6 ccm. = 37,12 cm. Aq.

Volum. pro min. = 3,8  
Работа въ мин. = 141,05 грмсм.  
Puls. pro min. = 51,6  
Volum. pro puls. = 0,074

10h 5' — 27,5 mm. Hg = Sec. 25 = Puls. 22 = 1,6 ccm. = 37,12 cm. Aq.

Volum. pro min. = 3,8  
Работа въ мин. = 141,05 грмсм.  
Puls. pro min. = 52,8  
Volum. pro puls. = 0,072

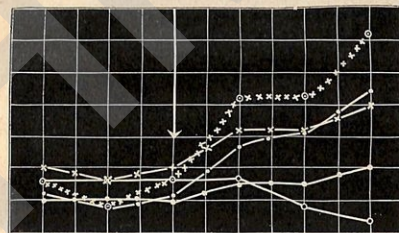
10h 20' — 28 mm. Hg = Sec. 24 = Puls. 22,5 = 1,6 ccm. = 37,80 cm. Aq.

Volum. pro min. = 4,0  
Работа въ мин. = 151,20 грмсм.  
Puls. pro min. = 56,2  
Volum. pro puls. = 0,071

Аethoxycoffein.

Fig. 81.

Диаграмма къ опыту № 106.



Работа.

Пульсъ въ мин.  
Объемъ въ мин.

Кровяное давленіе.

Пульсовой объемъ.

Въ среднемъ:			
27 mm. Hg. . . . .	+ 1,8%	+ 1,8%	+ 3,7%
Vol. p. min. 3,4 . . .	+11,7%	+11,7%	+17,0%
Работа 126,35 . . . .	+11,0%	+11,6%	+19,0%
Puls. p. min. 47,4 . .	+ 8,8%	+11,3%	+18,5%
Vol. p. puls. 0,074 . .	+ 0%	- 2,7%	- 4%

Отзыв № 107.

*Rana temporaria* ♂ 32,0.

Насадка сердца на аппарате 8<sup>h</sup> 30'.

**Норма.**

8<sup>h</sup> 55' — 30 мм. Hg = Sec. 19 = Puls. 17,5 = 1,6 ccm. = 40,50 смб. Aq.

Volum. pro min. = 5,0  
Работа вь мин. = 202,50 грмет.  
Puls. pro min. = 55,2  
Volum. pro puls. = 0,091

9<sup>h</sup> 10' — 30 мм. Hg = Sec. 19,5 = Puls. 17,5 = 1,6 ccm. = 40,50 см. Aq.

Volum. pro min. = 4,9  
Работа вь мин. = 198,45 грмет.  
Puls. pro min. = 53,8  
Volum. pro puls. = 0,091

9<sup>h</sup> 25' — 30 мм. Hg = Sec. 19 = Puls. 17 = 1,6 ccm. = 40,50 см. Aq.

Volum. pro min. = 3,0  
Работа вь мин. = 202,50 грмет.  
Puls. pro min. = 53,6  
Volum. pro puls. = 0,094.

**Théorphyllinum вь концентрации 0,02%.**

9<sup>h</sup> 40' — 31,5 мм. Hg = Sec. 18 = Puls. 17,5 = 1,6 ccm. = 42,52 см. Aq.

Volum. pro min. = 5,3  
Работа вь мин. = 225,35 грмет.  
Puls. pro min. = 58,3  
Volum. pro puls. = 0,091

9<sup>h</sup> 55' — 31,5 мм. Hg = Sec. 18 = Puls. 18 = 1,6 ccm. = 42,52 см. Aq.

Volum. pro min. = 5,3  
Работа вь мин. = 225,35 грмет.  
Puls. pro min. = 60,0  
Volum. pro puls. = 0,088

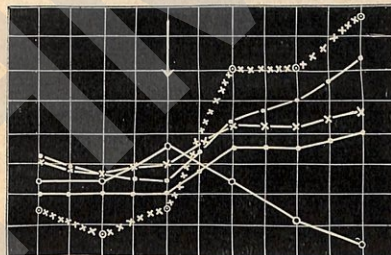
10<sup>h</sup> 10' — 32 мм. Hg = Sec. 17,5 = Puls. 18,5 = 1,6 ccm. = 43,20 см. Aq.

Volum. pro min. = 5,4  
Работа вь мин. = 233,28 грмет.  
Puls. pro min. = 63,4  
Volum. pro puls. = 0,086.

Théorphyllinum.

Fig. 82.

Диаграмма кь опыту № 107.



Работа.

Пульс вь мин.

Объем вь мин.  
Кровяное давление.

Пульсовый объем.

Вь среднемъ:			
30 мм. Hg. . . . .	+ 5,0%	+ 5,0%	+ 6,6%
Работа 201,15 . . . .	+12,0%	+12,0%	+15,9%
Vol. p. Min. 5,0 . . .	+ 6,0%	+ 6,0%	+ 8,0%
Puls. p. Min. 54,2 . .	+ 7,5%	+10,7%	+16,9%
Vol. p. puls. 0,092 . .	- 1,0%	- 4,3%	- 6,5%

Опыт № 108.

Rana temporaria ♂ 40,0.

Пасадка сердца на аппаратъ 3+0.

**Норма.**

- 3h 25' — 32 mm. Hg = Sec. 18 = Puls. 16 = 1,6 ccm. = 43,20 cm. Aq.  
 Volum. pro min. = 3,3  
 Работа въ мин. = 228,96 грмст.  
 Puls. pro min. = 53,3  
 Volum. pro puls. = 0,100
- 3h 40' — 32,5 mm. Hg = Sec. 17,5 = Puls. 16 = 1,6 ccm. = 43,87 cm. Aq.  
 Volum. pro min. = 5,4  
 Работа въ мин. = 236,89 грмст.  
 Puls. pro min. = 54,8  
 Volum. pro puls. = 0,100
- 3h 55' — 32 mm. Hg = Sec. 18 = Puls. 16 = 1,6 ccm. = 43,20 cm. Aq.  
 Volum. pro min. = 5,3  
 Работа въ мин. = 228,96 грмст.  
 Puls. pro min. = 53,3  
 Volum. pro puls. = 0,100.

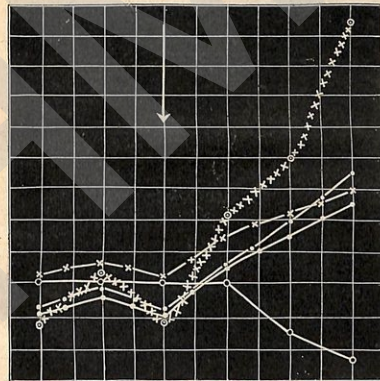
**Теоброминумъ въ концентраціи 0.02%.**

- 4h 10' — 33,5 mm. Hg = Sec. 17 = Puls. 16 = 1,6 ccm. = 45,22 cm. Aq.  
 Volum. pro min. = 5,6  
 Работа въ мин. = 253,23 грмст.  
 Puls. pro min. = 56,4  
 Volum. pro puls. = 0,100
- 4h 25' — 34,5 mm. Hg = Sec. 16,5 = Puls. 16,5 = 1,6 ccm. = 46,57 cm. Aq.  
 Volum. pro min. = 5,8  
 Работа въ мин. = 270,09 грмст.  
 Puls. pro min. = 60,0  
 Volum. pro puls. = 0,096
- 4h 40' — 35,5 mm. Hg = Sec. 16 = Puls. 17 = 1,6 ccm. = 47,92 cm. Aq.  
 Volum. pro min. = 6,0  
 Работа въ мин. = 287,52 грмст.  
 Puls. pro min. = 63,7  
 Volum. pro puls. = 0,094.

Теоброминумъ.

Fig. 83.

Диаграмма къ опыту № 108.



Работа.

Пульсъ въ мин.  
 Объемъ въ мин.  
 Кровяное давление.

Пульсовой объемъ.

Въ среднемъ:			
32,1 mm. Hg. . . .	+ 4,2%	+ 7,4%	+10,5%
Vol. p. min. 5,3 . . .	+ 5,6%	+ 9,4%	+13,2%
Работа 231,63 . . .	+ 9,3%	+16,6%	+24,1%
Puls. p. min. 53,8 . . .	+ 5,1%	+11,5%	+18,4%
Vol. p. puls. 0,100 . . .	0%	- 4,0%	- 6,0%

Опыт № 109.

**Rana temporaria** ♂ 33,0.

Насадка сердца на аппарат 4 × 5.

**Норма.**

4 × 40' — 28 mm. Hg = Sec. 21,5 = Puls. 15,5 = 1,6 ccm. = 37,80 cm. Aq.

Volum. pro min. = 4,4  
Работа въ мин. = 166,32 грмет.  
Puls. pro min. = 43,2  
Volum. pro puls. = 0,103

4 × 55' — 27,5 mm. Hg = Sec. 22 = Puls. 15,5 = 1,6 ccm. = 37,12 cm. Aq.

Volum. pro min. = 4,3  
Работа въ мин. = 159,61 грмет.  
Puls. pro min. = 42,2  
Volum. pro puls. = 0,103

5 × 10' — 27,5 mm. Hg = Sec. 22 = Puls. 15,5 = 1,6 ccm. = 37,12 cm. Aq.

Volum. pro min. = 4,3  
Работа въ мин. = 159,61 грмет.  
Puls. pro min. = 42,2  
Volum. pro puls. = 0,103.

**Paraxanthinum въ концентрации 0.02%.**

5 × 25' — 28 mm. Hg = Sec. 21,5 = Puls. 16 = 1,6 ccm. = 37,80 cm. Aq.

Volum. pro min. = 4,4  
Работа въ мин. = 166,32 грмет.  
Puls. pro min. = 44,6  
Volum. pro puls. = 0,100

5 × 40' — 28,5 mm. Hg = Sec. 21 = Puls. 16 = 1,6 ccm. = 38,47 cm. Aq.

Volum. pro min. = 4,5  
Работа въ мин. = 173,11 грмет.  
Puls. pro min. = 45,7  
Volum. pro puls. = 0,100

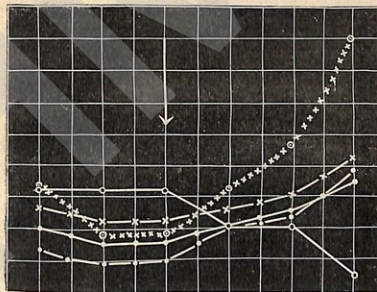
5 × 55' — 29,5 mm. Hg = Sec. 20 = Puls. 16,5 = 1,6 ccm. = 39,82 cm. Aq.

Volum. pro min. = 4,8  
Работа въ мин. = 191,14 грмет.  
Puls. pro min. = 49,5  
Volum. pro puls. = 0,096.

Paraxanthinum.

Fig. 81.

Диаграмма къ опыту № 109.



Работа.

Объемъ къ мин.  
Пульсъ къ мин.  
Кровяное давленіе.

Пульсовой объемъ.

Въ среднемъ:			
27,6 mm. Hg. . . .	+ 1,4%	+ 3,2%	+ 6,8%
Vol. p. min. 4,3 . . .	+ 2,3%	+ 4,0%	+ 11,6%
Работа 161,84 . . .	+ 2,7%	+ 6,9%	+ 18,1%
Puls. p. min. 42,5 . . .	+ 4,9%	+ 7,5%	+ 16,4%
Vol. p. puls. 0,103 . . .	- 2,9%	- 2,9%	- 6,7%

Опыт № 110.

Rana temporaria ♂ 32,0.

Насадка сердца на аппарат 9<sup>h</sup> 45.

**Норма.**

10<sup>h</sup> 15' — 23 mm. Hg = Sec. 23,5 = Puls. 17 = 1,6 cm. = 31,05 cm. Aq.  
 Volum. pro min. = 4,0  
 Работа вь мин. = 124,20 грмем.  
 Puls. pro min. = 43,4  
 Volum. pro puls. = 0,094

10<sup>h</sup> 30' — 23 mm. Hg = Sec. 23,5 = Puls. 17,5 = 1,6 cm. = 31,05 cm. Aq.  
 Volum. pro min. = 4,0  
 Работа вь мин. = 124,20 грмем.  
 Puls. pro min. = 44,6  
 Volum. pro puls. = 0,091

10<sup>h</sup> 45' — 23 mm. Hg = Sec. 24 = Puls. 17,5 = 1,6 cm. = 31,05 cm. Aq.  
 Volum. pro min. = 4,0  
 Работа вь мин. = 124,20 грмем.  
 Puls. pro min. = 43,7  
 Volum. pro puls. = 0,091

**Нетероxanthinum вь концентрации 0.02%.**

11<sup>h</sup> 7' — 23,5 mm. Hg = Sec. 23 = Puls. 18 = 1,6 cm. = 31,72 cm. Aq.  
 Volum. pro min. = 4,1  
 Работа вь мин. = 130,05  
 Puls. pro min. = 46,9  
 Volum. pro puls. = 0,088

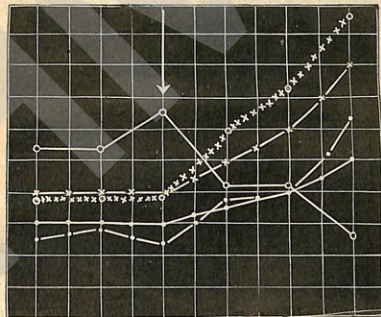
11<sup>h</sup> 15' — 24 mm. Hg = Sec. 22,5 = Puls. 18 = 1,6 cm. = 32,40 cm. Aq.  
 Volum. pro min. = 4,2  
 Работа вь мин. = 136,08 грмем.  
 Puls. pro min. = 48,0  
 Volum. pro puls. = 0,088

11<sup>h</sup> 30' — 25 mm. Hg = Sec. 21,5 = Puls. 19 = 1,6 cm. = 33,75 cm. Aq.  
 Volum. pro min. = 4,4  
 Работа вь мин. = 148,50 грмем.  
 Puls. pro min. = 53,0  
 Volum. pro puls. = 0,084.

Нетероxanthin.

Fig. 85.

Диаграмма кь опыту № 110.



Работа.

Объем вь мин.

Пульс вь мин.

Кровяное давление.

Пульсовой объем.

Вь среднемь:			
23 mm. Hg. . . .	+ 2,1%	+ 4,3%	+ 8,7%
Vol. p. Min. 4.0 . .	+ 2,5%	+ 5,0%	+ 10,0%
Работа 124,20. . .	+ 4,7%	+ 9,5%	+ 19,8%
Puls. p. Min. 43,9.	+ 6,8%	+ 9,3%	+ 20,7%
Vol. p. Puls. 0,092.	- 4,3%	- 4,3%	- 8,7%

Таблица № 7.

В ЕЩЕСТВА.	Повышение ра- боты в %.	Учащение пульса в %.	Намещение объема пульса в %.
Coffeinum . . . . .	30,8	21,3	— 4,6
Aethyltheobrominum . . . . .	18,0	15,2	— 5,3
Methoxycoffeinum . . . . .	15,3	10,3	— 0,7
Aethylparaxanthinum . . . . .	23,3	17,0	— 5,6
Aethoxycoffeinum . . . . .	19,6	18,5	— 4,0
Aethyltheophyllinum . . . . .	17,4	16,5	— 2,7
Theobrominum . . . . .	24,1	18,4	— 6,0
Theophyllinum . . . . .	15,9	16,9	— 6,5
Paraxanthinum . . . . .	18,1	16,4	— 6,7
Heteroxanthinum . . . . .	19,5	20,7	— 9,7

Результаты послѣдней постановки опытовъ ясно свидѣтельствуютъ о томъ, что алкилированные ксантины по устраненіи центральной нервной системы и исключеніи вліянія на сосуды, несомнѣнно повышаютъ дѣятельность сердца, но она въ этомъ случаѣ можетъ зависѣть отъ вліянія только на мышцу или же въ комбинаціи съ вліяніемъ на внутрисердечные нервные приборы. Leblond<sup>1)</sup>, на основаніи своихъ изслѣдованій съ изолированными сердцемъ лягушекъ, пришелъ къ заключенію, что, напр., кофеинъ несомнѣнно затрагиваетъ самую сердечную мышцу, какъ показали его наблюденія съ верхушкою сердца, и обуславливаетъ тѣмъ самымъ повышение дѣятельности его. Того же мнѣнія придерживается Hoppe<sup>2)</sup>, Wagner<sup>3)</sup>, Favel<sup>4)</sup> и Glure<sup>5)</sup>. Въ самомъ дѣлѣ, Dreser<sup>6)</sup> нашелъ, что подъ вліяніемъ кофеина абсолютная сила сердца, подобно скелетной мышцѣ, увеличивается, хотя по

1) l. c.

2) Therap.-physiol. Arbeiten. 1856.

3) l. c.

4) De l'action de quelques médicaments sur le coeur. Thèse. Lyon. 1878.

5) Über die Wirkung der Coffeinsalze bei Herzkrankheiten. Dissert. Berlin. 1884.

6) Arch. f. experim. Pharm. u. Pathol. 1888. Bd. 24.

Frank'y и Weinland'y<sup>1)</sup> это усиленіе силы ничтожно и для кофеина вовсе не является характернымъ. Maki<sup>2)</sup> при дѣйствіи кофеина на изолированное сердце лягушекъ нашелъ, что онъ въ состояніи дать очень ничтожное, кратковременное усиленіе сокращенія сердца, а часто и совсѣмъ не даетъ такового; при повышеній же дозъ происходитъ съ самаго начала даже значительное пониженіе дѣятельности сердца въ полустолбическомъ состояніи его, какъ слѣдствіе вліянія на мышцу сердца. Дѣйствительно, помѣщая вырѣзанное сердце лягушки въ физиологическій растворъ, содержащій кофеинъ, Iohannsen<sup>3)</sup> наблюдалъ его вліяніе и констатировалъ микроскопически измѣненія въ сердечной мышцѣ — потерю структуры ея, а Glauser<sup>4)</sup> приводитъ опыты, гдѣ сердце лягушки, остановленное мускуриномъ, отъ вліянія кофеина начинало сокращаться и даже сильнѣе противъ нормы.

Датле, Heubel<sup>5)</sup> наблюдалъ подъ вліяніемъ кофеина окоченіе лягушечьего сердца, которое при промываніи вновь исчезало, подобно тому, какъ тоже самое получалось у Fürth'a<sup>6)</sup> при вліяніи кофеина на скелетную мышцу кролика. Haynes<sup>7)</sup>, зарегистрировавъ дѣятельность изолированного сердца лягушки подъ вліяніемъ Theobrominum, констатировалъ усиленіе размаховъ при сокращеніи безъ учащенія пульса.

Albanese<sup>8)</sup>, изучая вліяніе гетероксантина на изолированное сердце лягушекъ, не наблюдалъ такого учащенія пульса, какъ при кофеинѣ, а по мнѣнію Lazaro<sup>9)</sup>, вліяніе его на сердце выражено менѣе, чѣмъ при теоброминѣ.

Результаты произведенныхъ мною опытовъ надъ изолированнымъ сердцемъ лягушекъ показываютъ, что чѣмъ менѣе ксантиновое ядро алкилировано, тѣмъ оно сильнѣе производитъ вліяніе. Въ самомъ дѣлѣ, частота пульса въ среднемъ колеблется приблизительно въ однихъ и тѣхъ же предѣлахъ, процентъ повышенія ра-

1) Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiol. in München. 1899. Bd. 15.

2) l. c.

3) l. c.

4) Zur Kenntniss der Hemmungsmechanismen des Herzens. Dissert. Bern. 1884.

5) Handbuch, d. experim. Pharmak. u. Patholog. Bd. I. 2. Heinz.

6) Arbeit. f. exp. Pharm. u. Path. Bd. 37.

7) Folia Therapeutica. Okt. 1907.

8) Arch. f. experim. Pharm. u. Path. Bd. 43.

9) Annali di Farmakol. e Terapia. 1890.

ты сердца при этомъ также не имѣть значительныхъ колебаній, но зато измѣненіе пульсового объема въ сторону уменьшенія, какъ ясно видно изъ цифровыхъ данныхъ, при прочихъ сравнительно равныхъ результатахъ, несомнѣнно должно указывать на болѣе интенсивное вліяніе на самую сердечную мышцу, измѣняя соответствующимъ образомъ эластическая и сократительная свойства ея, что какъ нельзя болѣе соответствуетъ тогда параллельному вліянію веществъ ксантиновой группы на скелетную мускулатуру, какъ близко стоящую по структурѣ и по характеру сокращенія къ сердечной мышцѣ. Дѣйствительно, подобное вліяніе на изолированное сердце лягушки болѣе всего сказывается при гетероксантинѣ, даѣе по силѣ дѣйствія за нимъ слѣдуютъ диметилксантины, а эти послѣдніе въ свою очередь обладаютъ болѣе вліяніемъ по сравненію съ триалкилксантинами.

Наблюдаемое поэтому въ предыдущихъ экспериментахъ болѣе высокое стояніе кровяного давления при дѣйствіи триалкилированныхъ ксантиновъ на холоднокровныхъ животныхъ in toto должно, несомнѣнно, какъ это будетъ видно ниже, объясняться уже болѣе вліяніемъ ихъ на центральную нервную систему resp. заложенные въ ней центры вазомоторовъ, которые производятъ большее суженіе сосудовъ, а въ силу этого и повышеніе давления, въ то время какъ локализация дѣйствія менѣе алкилированныхъ ксантиновъ, хотя и не исключаетъ нѣкотораго вліянія ихъ на центральную нервную систему, но сосредоточивается болѣе уже периферически — въ самомъ сердцѣ, гдѣ, конечно, могутъ затрагиваться какъ сама мышца, такъ и нервные элементы — ускорители и усилители сердечныхъ сокращеній. И хотя сила сокращенія сердца подъ вліяніемъ этихъ веществъ можетъ достигать значительной степени, все-таки въ конечномъ результатѣ дѣйствія не можетъ произойти такого преобладанія ихъ надъ триалкилксантинами, какое эти послѣдніе производили въ предыдущихъ опытахъ, какъ показали многочисленныя изслѣдованія, благодаря видимо болѣе сильному вліянію ихъ на центральную нервную систему. Такимъ образомъ, при введеніи веществъ ксантиновой группы въ организмъ холоднокровныхъ животныхъ въ конечномъ эффектѣ сердечной дѣятельности получается извѣстная разница по сравненію съ таковой при дѣйствіи на изолированный центральный органъ кровообращенія.

Для выясненія вопроса, насколько, въ самомъ дѣлѣ, участвуетъ въ осуществленіи подобныхъ результатовъ централь-

Опыты съ искусственны

ная нервная система съ заложенными въ ней центрами, мною была произведена соответствующая постановка опытовъ.

Еще первый изслѣдователь физиологическаго дѣйствія кофеина на лягушкахъ — Cogswell <sup>1)</sup> — наблюдалъ судороги, весьма похожія на стрихнинныя. Онъ полагаетъ, что кофеинъ является ядомъ, сильно дѣйствующимъ на спинной мозгъ. Всѣ другіе изслѣдователи вполне раздѣляютъ указанное мнѣніе о возбуждающемъ дѣйствіи его на центральную нервную систему.

Такъ Albers <sup>2)</sup> описываетъ судорожныя явленія, наступающія при отравленіи этимъ ядомъ лягушекъ, и указываетъ на сходство ихъ съ судорогами, наступающими при стрихнинномъ отравленіи. Эти изслѣдованія были вполне подтверждены работами Falk'a u. Stuhlmann'a <sup>3)</sup> Mitscherlich'a <sup>4)</sup>, Hoppe <sup>5)</sup>, Aubert'a <sup>6)</sup>, Haase <sup>7)</sup>, Kurzak'a <sup>8)</sup>, Leven'a <sup>9)</sup>, Voit'a <sup>10)</sup>, Peretti <sup>11)</sup>, Buchheim'a u. Eisenmenger'a <sup>12)</sup>, Schmiedeberg'a <sup>13)</sup>, Filehne <sup>14)</sup> и мн. др.

Что касается литературныхъ данныхъ относительно вліянія на центральную нервную систему другихъ алкиловыхъ производныхъ ксантина, то Filehne <sup>15)</sup> при теоброминѣ отрицаетъ возбужденіе у лягушекъ центральной нервной системы, въ то время какъ Neumann <sup>16)</sup> наблюдалъ при немъ даже судороги, что вполне согласуется съ изслѣдованіями Jacobj и моими <sup>17)</sup>. Точно также констатируется повышенная рефлекторная возбудимость спинного мозга лягушекъ и при теофиллинѣ (Jacobj u. Golowinski <sup>18)</sup>).

<sup>1)</sup> Lancet. II. 1852.

<sup>2)</sup> Deutsche Klinik. 1852. № 51.

<sup>3)</sup> Virchow's Arch. XI. 1857.

<sup>4)</sup> Der Cacao u. die Chocolate. Berlin. 1859.

<sup>5)</sup> Die Nervenwirk. d. Arzneimitt. therap.-physiol. Arbeit. 1856.

<sup>6)</sup> Pflüger's Arch. f. Physiol. V. 1872.

<sup>7)</sup> Über die Wirkung des Coffeins. Dissert. Rostock. 1871.

<sup>8)</sup> Zeitsch. d. k. k. Ges. d. Aerzte z. Wien. 1860.

<sup>9)</sup> Arch. d. physiol. norm. et. path. 1868.

<sup>10)</sup> l. c.

<sup>11)</sup> Zur Toxicologie des Coffeins. Dissert. Bonn. 1875.

<sup>12)</sup> Eckhard's Beiträge zur Anat. u. Physiol. 1870.

<sup>13)</sup> Grundriss der Pharmakologie. 1909.

<sup>14)</sup> Arch. f. Anat. u. Physiol. (Phys. Abt.). 1886.

<sup>15)</sup> l. c.

<sup>16)</sup> Über toxicol. Verschieden. funct. verschiedener Muskelgruppen. Dissert. Bern. 1883.

<sup>17)</sup> Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908.

<sup>18)</sup> Ibidem.

кровообращенія у лягушекъ.

При параксантинѣ Salomon<sup>1)</sup> видѣлъ на лягушкахъ только пониженіе рефлекторной возбудимости, подобно тому какъ Krüger u. Salomon<sup>2)</sup> наблюдали такое же пониженіе рефлексовъ безъ предварительнаго повышенія при дѣйствіи гетероксантина. Однако Albanese<sup>3)</sup> при дѣйствіи послѣдняго удалось констатировать передъ наступленіемъ паралича и легкой tetanus.

Этилатеоброминъ, по Котляру<sup>4)</sup>, вызываетъ у Ran. tempor. угнетеніе центральной нервной системы безъ какого-либо предварительнаго возбужденія, при какихъ бы то ни было количествахъ, при чемъ возбудимость спинного мозга прогрессивно падаетъ. Такое же влияніе наблюдалось Filehne<sup>5)</sup> у Ran. tempor. при дѣйствіи этоксиноккофина, въ то время какъ Ran. escul. реагировала каждый разъ повышеніемъ рефлексовъ, доходя иногда даже до выраженія tetanus'a. Cohnstein<sup>6)</sup>, изучавшій дѣйствіе этилатеобромина на лягушкахъ, видѣлъ развитіе только судорогъ.

При введеніи въ животный организмъ веществъ ксантиновой группы, какъ извѣстно, обладающихъ количественно различнымъ средствомъ къ центральной нервной системѣ, скелетной мышцѣ, а также и къ самому сердцу, можетъ происходить и разнообразное распределеніе ихъ въ немъ. Въ силу этого и возможны различныя картины дѣйствія, въ особенности въ отношеніи сердца, которое, при измѣненіи своей дѣятельности въ сторону пониженія подъ влияніемъ ихъ, вышесказанное распределеніе средства можетъ еще болѣе измѣнить вслѣдствіе неправильной циркуляціи крови, и тогда уже учесть дѣйствительную картину влияния на нервную систему, при томъ въ количественномъ измѣреніи, представляется весьма затруднительнымъ и даже вообще невозможнымъ. Поэтому, для точнаго выясненія вопроса о количественной разницѣ влияния ксантиновыхъ веществъ въ этомъ отношеніи, — въ виду того, что вещества вышеупомянутой группы всѣ дѣйствуютъ въ той или другой степени на центральную нервную систему, что несомнѣнно точно такъ же должно отразиться на состояніи просвѣта сосудовъ (я имѣю въ виду исключительно центры вазомоторовъ), — мною были поставлены

<sup>1)</sup> Zeitsch. f. physiol. Chemie. 1883. Bd. XIII.

<sup>2)</sup> Zeitsch. f. physiol. Chemie. Bd. 21.

<sup>3)</sup> Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 43.

<sup>4)</sup> Русскій Врачъ. 1898. № 40.

<sup>5)</sup> l. c.

<sup>6)</sup> Über d. Einfluss d. Theobromin., Coff. u. einiger z. dieser Gruppe gehörig. Subst. auf d. art. Blutdruck. Dissert. Berlin. 1892.

опыты надъ искусственнымъ кровообращеніемъ у лягушекъ съ аппаратомъ проф. Jacoby<sup>1)</sup>. Приборъ этотъ представляетъ собою какъ бы искусственное сердце, при помощи котораго подъ любымъ давленіемъ и ритмомъ можно вгонять питательную жидкость въ bulbos aortae лягушекъ, тѣмъ самымъ вполне замѣняя дѣятельность нормальнаго сердца, такъ какъ животныя при этомъ реагируютъ нормально на всякаго рода раздраженія. По времени же, требуемому для вытеканія опредѣленнаго количества крови изъ предсердья, можно судить о состояніи просвѣта сосудовъ, который, несомнѣнно, при сокращеніи стѣнокъ ихъ долженъ уменьшаться, а при обратныхъ условіяхъ увеличиваться. Этотъ методъ отличается отъ всѣхъ прочихъ тѣмъ, что здѣсь, при искусственномъ кровообращеніи, животное прежде всего ставится въ болѣе естественныя условія, такъ какъ кровь въ аорту поступаетъ подъ опредѣленнымъ напоромъ и ритмомъ, какъ это совершается у лягушекъ въ нормѣ. Кромѣ того испытуемыя вещества уже не въ состояніи при этихъ условіяхъ измѣнить этой постоянной дѣятельности искусственнаго сердца, а, слѣдовательно, и создать условія для нарушенія циркуляціи крови, что могло бы повести къ неправильному распределенію веществъ въ организмѣ. Далѣе этимъ методомъ, при помощи реакціи со стороны сосудовъ, можно учитывать не только влияніе на центральную нервную систему, но и, по исключеніи ея, судить о дѣйствіи периферически на самые сосуды, такъ какъ одна только реакція ихъ при дѣйствіи нервной системы можетъ представлять, конечно, собою сумму того и другаго влияния. Испытуемыя вещества пропускались въ концентраціи 0,05%, при чемъ питательную жидкость служила телячья дефибрированная кровь въ разбавленіи физиологическимъ растворомъ NaCl (0,64%) въ отношеніи 1:2. Животныя предварительно обездвигивались высокой перерѣзкой двигательныхъ нервовъ переднихъ и заднихъ конечностей. Наблюденія производились съ пяти минутныхъ перерывами при пропусканіи каждой разъ питательной жидкости при тѣхъ или другихъ условіяхъ въ теченіе пятнадцати минутъ. Первоначально регистрировалась норма, затѣмъ наблюдалось влияніе отравленной жидкости; но такъ какъ наблюдаемые при этомъ результаты могли представлять каждый разъ собою суммарное влияніе на центры и периферію, то послѣ этого животное промывалось снова нормальною питатель-

<sup>1)</sup> Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 57 u. 66.

ною жидкостью до получения приблизительно прежняго состояния; затѣмъ, нисколько не измѣняя условия опыта, раскаленной платиновой иглой разрушался головной, продолговатый и спинной мозгъ; устанавливалась норма, а послѣ нея опять пропускалась отравленная питательная жидкость. Если при этомъ наблюдалось какое-либо измѣненіе, то уже это относилось исключительно на периферію, а для количественнаго опредѣленія вліянія на центры необходимо было вычитать его изъ предварительно полученнаго суммарнаго вліянія. Ниже слѣдующія диаграммы представляютъ собою результаты подобной постановки опытовъ съ алкиловыми производными ксантина.

Опытъ № III.

Rana esculenta ♂ 41,0.

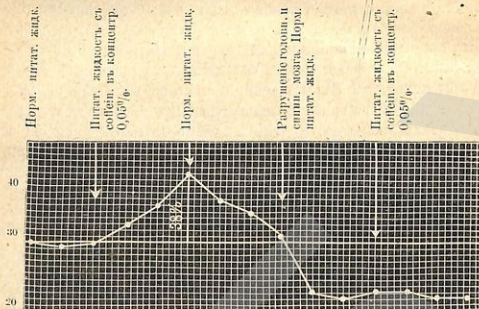


Диаграмма. Fig. 86.

Опытъ № 112.

Rana esculenta ♂ 37,0.

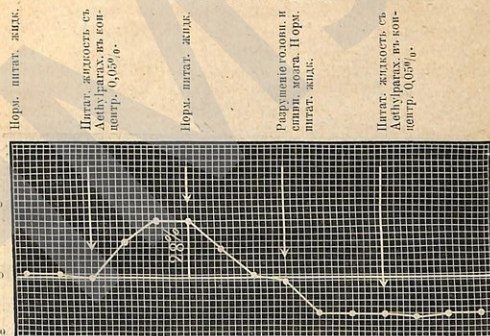


Диаграмма. Fig. 87.

Опытъ № 113.

Rana esculenta ♂ 39,0.

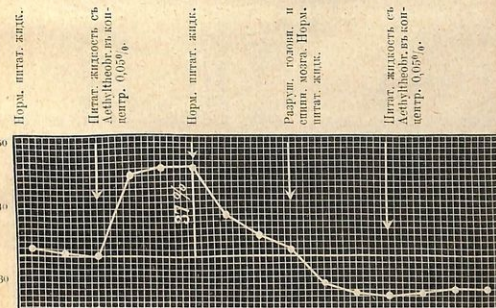


Диаграмма. Fig. 88.

Опытъ № 114.

Rana esculenta ♂ 39,0.

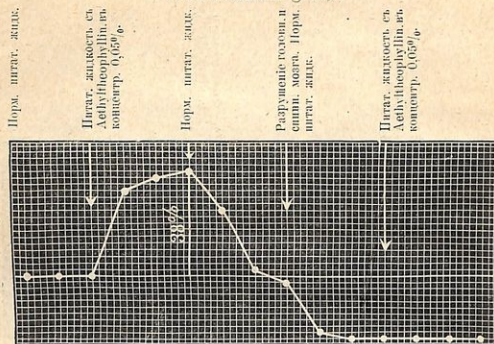


Диаграмма. Fig. 89.

Опытъ № 115.

Rana esculenta ♂ 35,0.

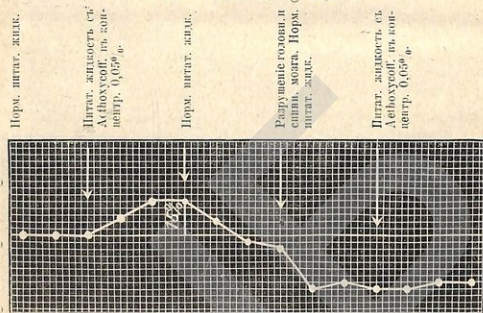


Диаграмма. Fig. 90.

Опытъ № 116.

Rana esculenta ♂ 38,0.

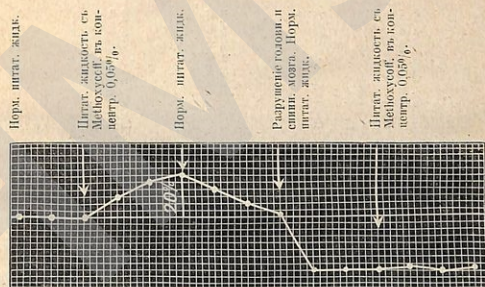


Диаграмма. Fig. 91.

Опытъ № 117.

Rana esculenta ♂ 38,0.

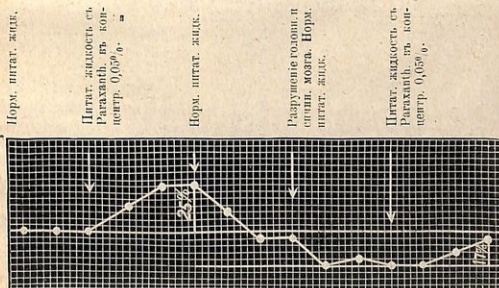
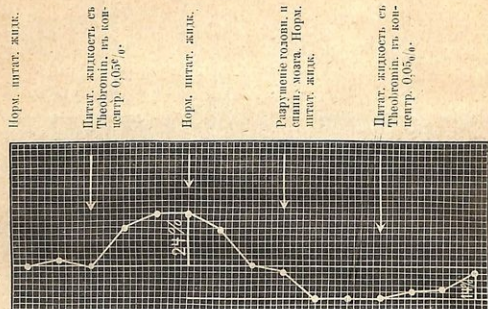


Диаграмма. Fig. 92.

Опыт № 118.

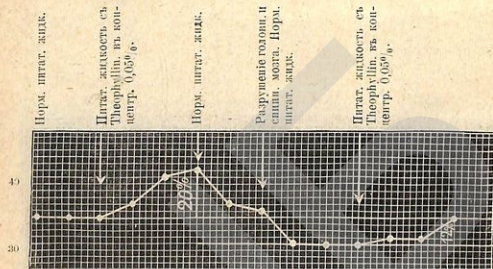
Rana esculenta ♂ 40,0.



Диаграмма, Fig. 93.

Опыт № 119.

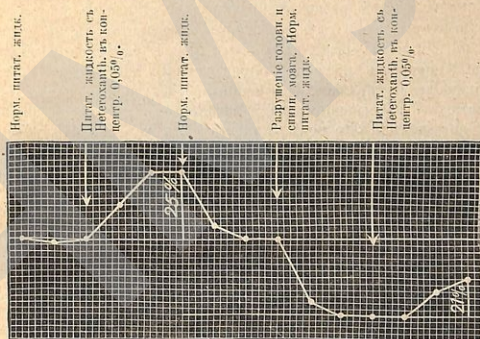
Rana esculenta ♂ 37,0.



Диаграмма, Fig. 94.

Опыт № 120.

Rana esculenta ♂ 39,0.



Диаграмма, Fig. 95.

Таблица № 8.

В ЕЩ Е С Т В А .	Степень сужения сосудов при действии цент. нерв. сист. в %.	Степень сужения сосудов после разрушен. цент. нерв. сист. в %.	Степень сужения сосудов в связи с тем только центральным влиянием в %.
Coffeinum . . . . .	38	—	38
Aethyltheophyllinum . . . . .	37	—	37
Aethyltheobrominum . . . . .	38	—	38
Aethylparaxanthinum . . . . .	28	—	28
Methoxycoffeinum . . . . .	20	—	20
Aethoxycoffeinum . . . . .	15	—	15
Theobrominum . . . . .	24	14	10
Theophyllinum . . . . .	20	12	8
Paraxanthinum . . . . .	25	17	8
Heteroxanthinum . . . . .	25	21	4

Результаты этих опытов ясно говорят за то, что все вышеупомянутые триалкирированные ксантины, влияя на центральную нервную систему, производят наибольшее сужение сосудов вследствие раздражения сосудодвигательного центра в продолговатом мозге. Добавочных вазомоторов, заложенных в спинном мозге, так как после разрушения этих центров скорость движения определенного количества крови несколько не изменялась. Эти данные как нельзя больше соответствуют наблюдениям над изменением кровяного давления у лягушек in toto под влиянием тех же триалкирированных ксантинов, когда наблюдается большее повышение давления по сравнению с диметил- и монометилксантинами. В самом деле в этом повышении диметилксантины принимают менее выраженное участие вследствие того, что они, как видно из таблицы № 8, слабее возбуждают нервную систему; еще слабее выражено это прессорное влияние при монометилксантинах — гетероксантинах. Таким образом, наблюдается с одной стороны известный параллелизм алкилизации ксантинов с силой производимого ими возбуждающего действия на центральную нервную систему, а с другой — после разрушения центральной нервной системы и параллельно уменьшению метилов в ксантиновом ядре, как ясно следует из опытов, возрастает затруднение кровообращению со стороны периферии. Последнее обстоятельство может зависеть или от непосредственного действия на самые стенки сосудов, или от специфического влияния на скелетную мышцу<sup>1)</sup> (когда происходит только сдавливание сосудов, а вместе с тем и затруднение протока крови) или же, наконец, от комбинации того и другого действия вместе; это затруднение в кровообращении периферического происхождения, наблюдаемое только при диметил- и монометилксантинах, вполне совпадает даже в количественном отношении и с тем изометричным расположением метиловых групп в диметилксантинах, которая является наиболее выгодными для мышечного действия. Решить вопрос окончательно, какое же влияние может быть здесь преобладающим или даже единственным, является, конечно, пока затруднительным. Во всяком случае при действии триалкирированных ксантинов никакого сужения или расширения кровеносных сосудов наблюдать не приходится, последнее едва ли возможно и предполагать замаскированным

<sup>1)</sup> которое, как известно, тем сильнее, чем меньше алкирированы ксантины.

мышечным влиянием при действии менее алкирированных ксантинов. Впрочем, результаты этих опытов относительно прямого влияния на сосуды отчасти противоречат некоторым литературным данным. Еще Horre<sup>1)</sup> и Voit<sup>2)</sup> на основании своих наблюдений над лягушками пришли к заключению, что, напр., кофеин действует, повидимому, сосудорасширяющим образом. Действительно, Veuer<sup>3)</sup>, пропуская жидкость Ringer'a с кофеином через сосуды лягушки, наблюдал расширение сосудов; к тем же выводам приходит и Писемский<sup>4)</sup>, работая с пропусканием жидкости Ringer-Lock + coffeinum через сосуды изолированного уха кролика, хотя, впрочем, у него в начале наблюдалось и значительное сужение их. Haunes<sup>5)</sup> при пропускании слабой концентрации теобромина в соляном растворе через сосуды лягушки также получал большой объем жидкости, проходящей в минуту, тем же нормальными авторами устанавливаются только на избирательном месте сосудорасширяющим действием кофеина и родственных ему соединений — теобромину и теофиллину — в почках (теплокровных) (Loewi<sup>6)</sup>, Fletscher<sup>7)</sup>, Henderson<sup>8)</sup>, Roxy<sup>9)</sup>, Bradford and Philipps<sup>10)</sup>, Starling<sup>11)</sup>, Gottlieb u. Magnus<sup>12)</sup>, Landergren u. Tigerstedt<sup>13)</sup>, Закусов<sup>14)</sup>, что дает повод некоторым авторам распространять это влияние, при объяснении наблюдаемых явлений, и на сосуды других органов — мозга (Gottlieb<sup>15)</sup>, сердца<sup>\*)</sup> (Hebdom<sup>16)</sup>,

<sup>1)</sup> Günsb. Zeitschr. N. F. 1-1859.

<sup>2)</sup> l. c.

<sup>3)</sup> Handb. d. exp. Pharm. u. Pathol. II. 2—Heinz.

<sup>4)</sup> „Русский Врач“, 1912.

<sup>5)</sup> Folia Therapeutica, Oct. 1907.

<sup>6)</sup> Влияние алкирированных ксантинов на коронарные сосуды будет подробно рассмотрено ниже.

<sup>7)</sup>

<sup>8)</sup> Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 53. 1905.

<sup>9)</sup>

<sup>10)</sup> Proc. of the Cambridge philosoph. Societ. 1883. Vol. IV.

<sup>11)</sup> The Journ. of Physiol. 1887. Vol. VIII.

<sup>12)</sup> Journ. of Physiol. 1901.

<sup>13)</sup> Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 45.

<sup>14)</sup> Skandin. Arch. f. Physiol. Bd. 4.

<sup>15)</sup> „Русский Врач“, 1904. № 15.

<sup>16)</sup> Die experiment. Pharmacologie 1911.

<sup>17)</sup> Skandin. Arch. f. Physiol. Bd. IX. 1899.

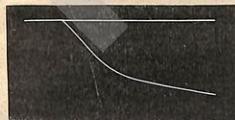
Loeb<sup>1)</sup>, Bego et Plumier<sup>2)</sup>, Haynes<sup>3)</sup>. Слѣдует отмѣтить, что почти всѣ авторы утверждаютъ, что вышеназванные диметилксантины по силѣ вызываемаго дѣйствія на сосуды превосходятъ кофеинъ. Munk<sup>4)</sup> на основаніи своихъ изслѣдованій полагаетъ, что при этомъ происходитъ непосредственное влияние на круговыя мышцы кровеносныхъ сосудовъ, а не на нервные узлы, заложенные въ нихъ. Впрочемъ, Loeb<sup>5)</sup>, работавшій по Langendorff'скому методу, не находилъ усиленія циркуляціи крови въ вѣнечныхъ сосудахъ подъ влияніемъ кофеина, и лишь при теоброминѣ оно было нѣсколько выражено. Далѣе Bego et Plumier<sup>6)</sup> пришли къ выводамъ, что теоброминъ и теофиллинъ дѣйствуютъ на сосуды ноги почти такъ же, какъ и на почечные сосуды, но значительно менѣе интенсивно, а мѣстное дѣйствіе кофеина, по ихъ изслѣдованіямъ, обнаруживается даже сначала въ суженіи ихъ, за которымъ уже слѣдуетъ нѣкоторое расширеніе. Kobert<sup>7)</sup>, производя весьма многочисленныя изслѣдованія надъ искусственнымъ кровообращеніемъ частей организма и органовъ разныхъ животныхъ, не наблюдалъ особыхъ измѣненій при дѣйствіи на сосуды периферически кофеина. Его наблюденія вполне согласуются съ результатами моихъ опытовъ надъ лягушками. Такимъ образомъ, слѣдуетъ въ общемъ признать, что изслѣдованія различныхъ авторовъ въ отношеніи вліянія алкиловыхъ производныхъ ксантина мѣстно на сосудистую стѣнку расходятся между собою. Трудно, конечно, опредѣленно сказать, что могло бы обусловливать получение столь противорѣчивыхъ результатовъ. Во всякомъ случаѣ сосудорасширяющее дѣйствіе алкилированныхъ ксантиновъ, если принять еще во вниманіе вліяніе ихъ на гладкія мышечныя волокна, является менѣе всего вѣроятнымъ. Въ самомъ дѣлѣ, гладкая мускулатура подъ вліяніемъ, напр., кофеина измѣняетъ свои эластическія свойства въ томъ направленіи, (Fig. 96 и 97), что она подобно поперечнополосатой мышцѣ, становится менѣе растяжимой, а это, какъ разъ является весьма неблагоприятнымъ условіемъ для расширенія сосудовъ, такъ какъ

1) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 51.  
 2) Journ. de Physiol. et. de Path. gēner. III.  
 3) l. c.  
 4) Virchow's Arch. Bd. 107. 1887.  
 5) l. c.  
 6) l. c.  
 7) Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 22.

просвѣтъ сосудовъ долженъ тогда уже уменьшаться а не увеличиваться.

Переходя теперь къ разсмотрѣнію значенія для возбуждающаго дѣйствія на центральную нервную систему расположенія алкиловъ въ триалкилксантинахъ, приходится констатировать, что въ этомъ отношеніи наименѣе выраженъ этилпараксантинъ. Далѣе, кромѣ того, слѣдуетъ отмѣтить, что замѣна у азота метила этиломъ на измѣненіе качественного дѣйствія не имѣетъ никакого значенія, а количественная разница колеблется въ весьма небольшихъ предѣлахъ, за исключеніемъ Aethylparaxanthinum; въ послѣднемъ уменьшеніе дѣйствія по сравненію съ другими этилъ-диметилксантинами обуславливается, главнымъ образомъ, повидимому, разстановкой метиловыхъ группъ, такъ

Fig. 96.



Кривая эластическаго растяженія желудка лягушки въ Ringer'ѣ.

Fig. 97.



Кривая эластическаго растяженія того же желудка лягушки въ Ringer'ѣ + кофеинъ.

какъ это соединеніе, какъ уже параксантиновое, является и болѣе выгоднымъ для дѣйствія на мышцу, что ясно видно изъ всѣхъ предыдущихъ наблюденій надъ вліяніемъ его на поперечнополосатую мышцу.

Изслѣдованія Котляра<sup>1)</sup> въ этомъ отношеніи надъ этилтеоброминомъ совершенно однако противорѣчатъ вышесказанному утверженію. Въ своей работѣ (1898 г.), въ которой онъ сообщаетъ результаты опытовъ надъ лягушками относительно вліянія этого вещества, онъ утверждаетъ, что этилтеоброминъ, благодаря присутствію этиловой группы, вліяетъ парализующимъ образомъ на центральную нервную систему. Между тѣмъ, за 6 лѣтъ до него подобныя изслѣдованія съ этимъ же веществомъ были произведены Cohnstein'омъ<sup>2)</sup>, который пришелъ къ ре-

1) l. c.  
 2) Ueber d. Einfluss d. Theobromins, Coffeins und einiger zu dieser Gruppe gehöri-  
 gen Substanzen auf den arteriellen Blutdruck. Dissert. Berlin. 1892.

зультатамъ, совершенно обратнымъ, „Die augenfalligste Wirkung des Giftes ist eine krampfartige“, — говоритъ Cohnstein.

Впрочемъ, послѣдній авторъ — Cohnstein — совершенно не упоминаетъ, съ какими видами лягушекъ ему приходилось работать, въ то время какъ Котляръ производилъ свои наблюдения надъ *Ran. tempor.*, а вещество вводилось тѣмъ и другимъ въ лимфатическій мѣшокъ. Произведенныя же мною въ этомъ отношеніи наблюдения съ триалкированными ксантинами надъ *Ran. tempor.* и *Ran. escul.*, при введеніи имъ веществъ въ лимфатическій мѣшокъ, дали совершенно тождественные результаты съ кофеиномъ, т. е. у *Ran. tempor.* наблюдалось дѣйствіе по Котлярю, а у *Ran. escul.*, по Cohnstein'у, въ то время какъ при введеніи его этимъ животнымъ прямо въ вену всякій разъ наблюдается только возбужденіе центральной нервной системы, не уступающее нисколько по дѣйствию кофеину. Эта разница въ полученіи результатовъ, повидимому, объясняется тѣмъ, что оба автора работали надъ разными видами лягушекъ, которыя въ отношеніи реагирования на введеніе веществъ въ лимфатическій мѣшокъ, какъ было доказано выше, напр., съ кофеиномъ, сильно различаются, и только при внутривенномъ введеніи это различіе исчезаетъ совершенно. То же самое наблюдается и съ другими этильдиметилксантинами.

*Опытъ № 123.*

*Rana temporaria* ♂ 40,0.

- 11<sup>h</sup> 35' — *Aethylbrominum* 2.10<sup>-4</sup> про 1,0 вѣса тѣла въ брюшной лимфатическій мѣшокъ.
- 11<sup>h</sup> 45' — Движенія вялы. Повышеніе рефлексовъ не наблюдается.
- 11<sup>h</sup> 53' — При прикосновеніи никакой повышенной рефлекторной возбудимости не наблюдается. Движенія медленныя.
- 12<sup>h</sup> 5' — Некоторая ригидность мышцъ. Животное, будучи положено на спину, не можетъ перевернуться.
- 12<sup>h</sup> 14' — *Idem.*
- 12<sup>h</sup> 30' — Рефлексы понижены. Произвольныхъ движеній почти не совершается.
- 12<sup>h</sup> 45' — *Idem.*

*Опытъ № 124.*

*Rana temporaria* ♂ 38,0.

- 3<sup>h</sup> 4' — *Aethyltheophyllinum* 2.10<sup>-4</sup> про 1,0 вѣса тѣла въ брюшной лимфатическій мѣшокъ.
- 3<sup>h</sup> 15' — Владетъ въ движеніяхъ. Некоторые наклонъ на повышеніе рефлексовъ въ переднихъ и задней лѣвой конечностяхъ.

- 3<sup>h</sup> 25' — Повышеніе рефлексовъ не наблюдается. Владетъ въ движеніяхъ прогрессируетъ. Особенно затрудненъ въ движеніяхъ заднія конечности.
- 3<sup>h</sup> 30' — Выраженіе нѣкоторой напряженности въ мышцахъ заднихъ конечностей. Рефлексы понижены.
- 3<sup>h</sup> 47' — *Idem.*
- 4<sup>h</sup> — Животное почти обездвигиво, бедра фиксированы въ приводящемъ положеніи

*Опытъ № 125.*

*Rana temporaria* ♂ 41,0.

- 10<sup>h</sup> 8' — *Aethylparaxanthinum* 2.10<sup>-4</sup> про 1,0 вѣса тѣла въ брюшной лимфатическій мѣшокъ.
- 10<sup>h</sup> 20' — Движенія производятся вяло и со значительнымъ затрудненіемъ. Повышеніе рефлексовъ не наблюдается, а даже пониженіе ихъ.
- 10<sup>h</sup> 35' — Животное совершенно не можетъ переворачиваться со спины. Рефлексы почти отсутствуютъ.
- 10<sup>h</sup> 45' — *Idem.*
- 10<sup>h</sup> 55' — Разнтіе мышечнаго очоженія.

*Опытъ № 126.*

*Rana esculenta* ♂ 36,0.

- 11<sup>h</sup> 20' — *Aethylbrominum* 2.10<sup>-4</sup> про 1,0 вѣса тѣла *intra venam abdominale*.
- 11<sup>h</sup> 25' — Повышенная рефлекторная возбудимостъ до выраженія тетаноподобныхъ сокращеній.
- 11<sup>h</sup> 40' — При постукиваніи по спинѣ наблюдается явно выраженный tetanus.
- 12<sup>h</sup> — При прикосновеніи тетаническія сокращенія мышцъ конечностей и туловища.
- 12<sup>h</sup> 15' — *Idem.*
- 12<sup>h</sup> 30' — Тетаническія сокращенія. Никакой ригидности скелетной мускулатуры въ періодъ расслабленія не наблюдается.

*Опытъ № 127.*

*Rana esculenta* ♂ 35,0.

- 10<sup>h</sup> 30' — *Aethyltheophyllinum* 2.10<sup>-4</sup> про 1,0 вѣса тѣла *intra venam abdominale*.
- 10<sup>h</sup> 35' — Повышеніе рефлексовъ при постукиваніи и прикосновеніи. Переноски на лалкахъ ватянты.
- 0<sup>h</sup> 40' — При прикосновеніи тетаническія сокращенія мышць.
- 10<sup>h</sup> 55' — *Idem.*
- 11<sup>h</sup> 15' — Наблюдается стрихниноподобный tetanus.
- 11<sup>h</sup> 25' — *Idem.*

*Опытъ № 128.*

*Rana esculenta* ♂ 38,0.

- 4<sup>h</sup> 5' — *Aethylparaxanthinum* 2.10<sup>-4</sup> про 1,0 вѣса тѣла *intra venam abdominale*.
- 4<sup>h</sup> 10' — При постукиваніи и прикосновеніи повышенная рефлекторная возбудимостъ.
- 4<sup>h</sup> 17' — *Idem.*

- 4h 25' — Повышение рефлекторной возбудимости доходить до выражения тетанических сокращений.  
 4h 35' — Idem.  
 4h 48' — Тетанические сокращения скелетной мускулатуры.  
 4h 53' — Явно выраженный tetanus.  
 5h 10' — Idem.  
 5h 15' — Ригидности мышц не замечается. Микроскопически не наблюдается каких-либо видимых изменений структуры поперечнополосатой мышцы.

Таким образом, эти опыты совершенно противоречат утверждению Котляра, высказывающего, что этиловая группа, расположенная в ксантиновом ядре у азота, иметь такое же значение в отношении центральной нервной системы, какое ей придают Вагманн в случае кетонов.<sup>1)</sup>

Несколько иные результаты получаются при действии на холоднокровных животных метокси—гесп. этоксилированного кофеина. Отъ этихъ веществъ, въ силу еще большей алкилизации ксантинового ядра, а priori слѣдовало бы ожидать еще болѣе интенсивнаго возбужденія центральной нервной системы, но получается совершенно обратное, какъ это уже наблюдалось Filehne<sup>1)</sup>. Впрочемъ, возбуждающее дѣйствіе кофеина при этомъ только умѣряется, но не исчезаетъ совсѣмъ. Это обстоятельство, повидимому, объясняется тѣмъ, что здѣсь группы метокси и этокси, находясь въ соединеніи съ углеродомъ, а не съ азотомъ, образуютъ такого рода комплексныя соединенія въ нервной ткани, которая и обусловливаютъ пониженную возбудимость ея въ противоположность возбужденію, наступающему при дѣйствіи алкиловъ, находящихся въ ксантиновомъ ядрѣ у азота. Этотъ антагонизмъ во влияніи алкиловъ, находящихся въ соединеніи съ С и N, всецѣло подтверждается опытами надъ кровянымъ давленіемъ у лягушекъ, гдѣ оно, по сравненію съ таковымъ при дѣйствіи кофеина, въ % отношеніи значительно ниже вслѣдствіе меньшаго возбужденія вазомоторнаго центра. Еще болѣе говорить въ пользу подобнаго заключенія опыты надъ лягушками съ искусственнымъ кровообращеніемъ. При этомъ слѣдуетъ отмѣтить, что парализующее дѣйствіе группы этокси въ кофеинѣ преобладаетъ надъ таковымъ же дѣйствіемъ группы метокси.

<sup>1)</sup> Arch. f. Anat. u. Phys. (Phys. Abt.) 1886.

## 2. Дѣйствіе на теплокровныхъ животныхъ.

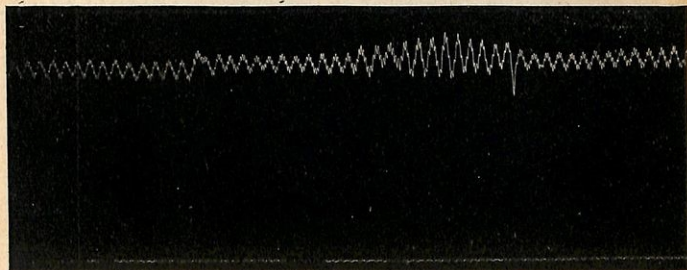
На основаніи большинства литературныхъ данныхъ, кофеинъ въ среднихъ дозахъ обусловливаетъ у теплокровныхъ животныхъ, подобно холоднокровнымъ, повышение кровяного давленія. Для изученія сравнительнаго дѣйствія съ нимъ всѣхъ вышеупомянутыхъ алкилированныхъ ксантиновъ на повышение кровяного давленія у теплокровныхъ, мною были поставлены опыты съ собаками.

Опытъ № 129.

Собака ♂ 8900,0. Tracheotomia. Curare. Искусственное дыханіе. Кровяное давленіе измѣрялось въ arteria carot. sin. Вещества вводились intra venam pedis dorsalis.

Опыты надъ кровянымъ давленіемъ подъ кураре и при пѣзности и нервной системы.

ВРЕМЯ.	Частота пульса въ 1 мин.	Кровяное давленіе въ мм. Рг.	ПРИМѢЧАНІЯ.
5h 3'	126	184	Норма.
5h 17'	228	149	Curare 5,10—6 pro 1,0 въсь тѣла.
5h 25'	240	158	Coffeinum 1,5,10—3 pro 1,0 въсь тѣла.
5h 41'	264	210	
5h 58'		См. кинногра. муз. Fig. 98.	Coffeinum 2,5,10—3 pro 1,0



Опытъ № 130.

Собака ♀ 8900,0. Tracheotomia. Curare. Искусственное дыхание.  
Кровяное давление измѣрялось въ arter. carot. sin.

ВРЕМЯ.	Частота пульса въ 1 мин.	Кровяное давление въ мм. Hg.	ПРИМѢЧАНИЯ.
9h 50'	132	151	Норма.
10h 16'	222	112	Curare 5,10-7 pro 1,0 вѣса тѣла.
10h 22'	240	135	Aethylthiochrominum 10-3 pro 1,0 вѣса тѣла intra venam pedis dorsalis.
10h 42'	258	160	Aethylthiochrominum 13,10-3 pro 1,0 вѣса тѣла.

Aethylthiochrominum.

Aethylthiochrominum.

Curare.

Норма.

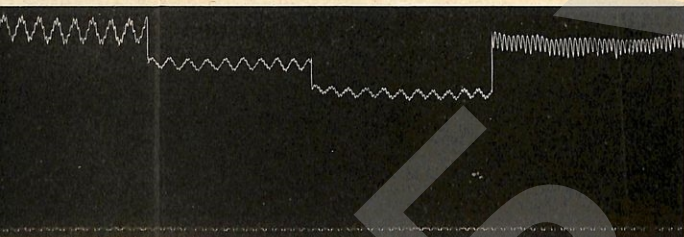


Fig. 99.

Кимограмма къ опыту № 130.

Опытъ № 131.

Собака ♀ 9200. Tracheotomia. Curare. Искусственное дыхание.  
Кровяное диханіе измѣрялось въ arter. carot. sin.

ВРЕМЯ.	Частота пульса въ 1 мин.	Кровяное давление въ мм. Hg.	ПРИМѢЧАНИЯ.
3h 7'	186	152	Норма.
3h 27'	246	140	Curare 4,10-6 pro 1,0 вѣса тѣла.
3h 27'53"	252	153	Aethylthioerythrinum 10-3 pro 1,0 вѣса тѣла.
3h 48'	264	180	Aethylthioerythrinum 1,3 10-3 pro 1,0 вѣса тѣла intra venam jugal. dextr.
3h 53'	282	196	

Aethylthioerythrinum.

Aethylthioerythrinum.

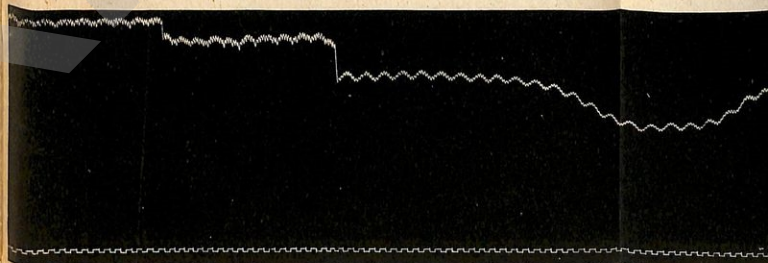


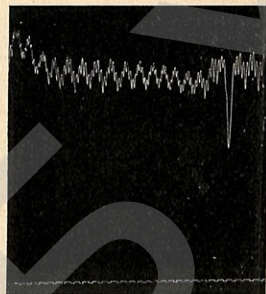
Fig. 100.

Кимограмма къ опыту № 131.

Опыт № 132.

Собака ♂ 7700,0. Tracheotomia. Curare. Искусственное дыхание.  
Кровяное давление измерялось в arter. carot. sin.

ВРЕМЯ.	Частота пульса в 1 мин.	Кровяное давление в мм. Нг.	ПРИМЪЧАНІЯ.
2h 5'	138	148	Норма.
2h 23'	204	134	Curare 5,10 <sup>-3</sup> про 1,0 вѣса тѣла.
2h 30'	228	160	Aethyragalanthinum 1,5 · 10 <sup>-3</sup> про 1,0 вѣса тѣла intra venam pedis. dorsalis.
2h 37'	234	180	
2h 44'	См. кимограмму Fig. 101.		Aethyragalanthinum 3,10 <sup>-3</sup> про 1,0 вѣса тѣла.



Норма

Опыт № 133.

Собака ♀ 7200,0. Tracheotomia. Curare. Искусственное дыхание.  
Кровяное давление измерялось в arteria carot. sin. Вещества  
вводились intra venam pedis dorsalis.

ВРЕМЯ.	Частота пульса в 1 мин.	Кровяное давление в мм. Нг.	ПРИМЪЧАНІЯ.
1h 23'	126	148	Норма.
1h 36'	210	141	Curare 5,10 <sup>-3</sup> про 1,0 вѣса тѣла.
1h 40'	252	146	Тъевогониум 1,5 · 10 <sup>-3</sup> про 1,0 вѣса тѣла.
1h 57'	282	163	

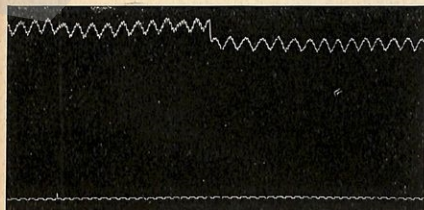


Fig. 102

Кимограмма къ оп

Опыт № 134.

Собака ♂ 9100,0. Tracheotomia. Curare. Искусственное дыхание. Кровяное давление измерялось в артерия carot. sin. Вещества вводились intra venam pedis dorsalis.

ВРЕМЯ.	Частота пульса в 1 мин.	Кровяное давление в мм. Hg.	ПРИМЪЧАНИЯ.
3 <sup>h</sup> 0'	132	164	Норма.
3 <sup>h</sup> 17'	210	150	Curare 4.10 <sup>-3</sup> про 1,0 вѣса тѣла.
3 <sup>h</sup> 23'	239	166	Теофулинум 1.5.10 <sup>-3</sup> про 1,0 вѣса тѣла.
3 <sup>h</sup> 35'	270	175	

Теофулинум.

Curare.

Норма.

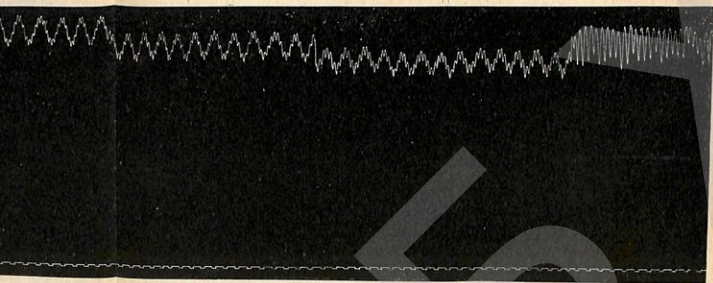


Fig. 103.

Кимограмма къ опыту № 134.

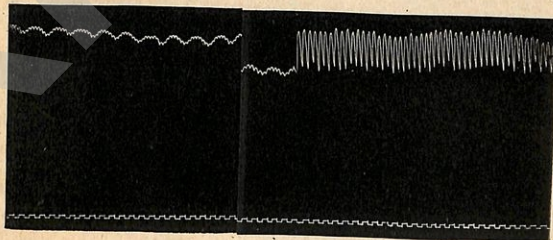
Опыт № 135.

Собака ♂ 8820,0. Tracheotomia. Curare. Искусственное дыхание. Кровяное давление измерялось в артерия carot. sin. Вещества вводились intra venam jugul. dextr.

ВРЕМЯ.	Частота пульса в 1 мин.	Кровяное давление в мм. Hg.	ПРИМЪЧАНИЯ.
6 <sup>h</sup> 6'	114	153	Норма.
6 <sup>h</sup> 18'	150	132	Curare. 3.10 <sup>-3</sup> про 1 <sup>o</sup> вѣса тѣла.
6 <sup>h</sup> 19'15"	222	122	Paraxanthinum 1.5.10 <sup>-3</sup> про 1,0 вѣса тѣла.
6 <sup>h</sup> 32'	204	151	

Curare.

Норма.



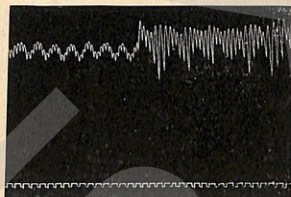
Опыт № 136.

Собака ♀ 6780,0. Tracheotomia. Curare. Искусственное дыхание. Кровяное давление измерялось в артер. carot. sin. Вещества вводились intra venam pedis dorsalis.

ВРЕМЯ.	Частота пульса в 1 мин.	Кровяное давление в мм. Пг.	ПРИМЕЧАНИЯ.
6 <sup>h</sup> 26'	108	127	Норма.
6 <sup>h</sup> 48'	150	119	Curare 5.10 <sup>-7</sup> про 1,0 вьса тьла.
5 <sup>h</sup> 1'	186	125	Heteroxanthinum 10 <sup>-3</sup> про 1,0 вьса тьла.
5 <sup>h</sup> 14'	228	136	Heteroxanthinum 1.5.10 <sup>-5</sup> про 1,0 вьса тьла.

Curare.

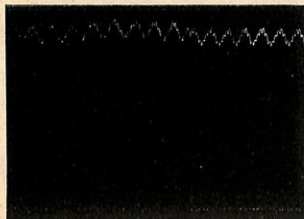
Норма.



Опыт № 137.

Собака ♂ 8130,0. Tracheotomia. Curare. Искусственное дыхание. Кровяное давление измерялось в артер. carot. sin. Вещества вводились intra venam pedis dorsalis.

ВРЕМЯ.	Частота пульса в 1 мин.	Кровяное давление в мм. Пг.	ПРИМЕЧАНИЯ.
4 <sup>h</sup> 31'	186	133	Норма.
4 <sup>h</sup> 49'	168	115	Curare 5.10 <sup>-6</sup> про 1,0 вьса тьла.
4 <sup>h</sup> 56'	174	137	Methoxycocainum 1.5. 10 <sup>-3</sup> про 1,0 вьса тьла.
5 <sup>h</sup> 14'	188	144	

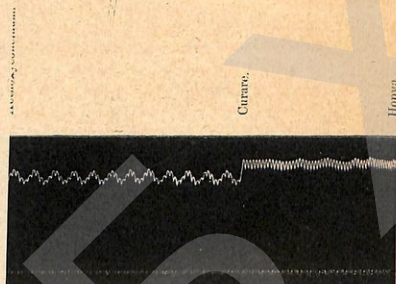


Ким

Опытъ № 138.

Собака ♀ 5680,0. Tracheotomia. Curare. Искусственное дыханіе  
Кровяное давленіе измѣрялось въ arteria carot. sin. Вещества  
вводились intra venam pedis dorsalis.

ВРЕМЯ.	Частота пульса въ 1 мин.	Кровяное давленіе въ мм. Пг.	ПРИМѢЧАНІЯ.
11 <sup>h</sup>	174	88	Норма.
11 <sup>h</sup> 20'	150	78	Curare 2.10 <sup>-3</sup> pro 1.0 млса сѣла.
11 <sup>h</sup> 27'	156	70	Aethoxycofeinum 1.5. 10 <sup>-3</sup> pro 1.0 млса сѣла.
11 <sup>h</sup> 35'	168	95	



107.

въ опыту № 138,

Таблица № 9.

В Е Щ Е С Т В А.	Доза.	Учащеніе пульса въ %.	Повышеніе кровяного давленія въ %.
Coffeinum . . . . .	1, 5, 10 <sup>-3</sup> pro 1,0 млса сѣла животного.	15	41
Aethyltheophyllinum . . . . .		14	40
Aethyltheobrominum . . . . .		16	42
Aethylparaxanthinum . . . . .		14	34
Theophyllinum . . . . .		28	16
Theobrominum . . . . .		34	15
Paraxanthinum . . . . .		36	14
Heteroxanthinum . . . . .		52	14
Methoxycofeinum . . . . .		12	24
Aethylcofeinum . . . . .		12	21

Эти данныя опытовъ съ очевидностью говорятъ за то, что всѣ вообще алкилированные ксантины, будучи вводимы теплкровнымъ животнымъ въ той или другой степени, подобно коффеину, вызываютъ повышеніе кровяного давленія. При этомъ, какъ видно изъ опытовъ, происходитъ также и учащеніе пульса. Здѣсь слѣдуетъ отмѣтить, что дѣйствіе триалкилированныхъ ксантиновъ колеблется приблизительно въ однихъ и тѣхъ же предѣлахъ, и лишь Aethylparaxanthinum даетъ небольшое уменьшеніе. Нѣсколько противорѣчивыми кажутся наблюденія Cohnstein'a<sup>1)</sup>, хотя и утверждающаго, что этилатеоброминъ есть судорожный ядъ, но все же не признающаго за нимъ какого-либо вліянія въ смыслѣ коффеина на состояніе кровяного давленія, а Котляръ<sup>2)</sup> на основаніи своего наблюденія надъ собаками считаетъ его даже прямо снотворнымъ. Цифровыя данныя моихъ опытовъ надъ теплкровными животными вполне подтверждаютъ высказанное раньше положеніе, что замѣненіе въ ксантиновомъ ядрѣ у азота метиловой группы<sup>3)</sup> этиловой на измѣненіе качественного

<sup>1)</sup> Über d. Einfluss d. Theobromins, Coffeins u. einiger zu dieser Gruppe gehöriger Substanzen auf den arteriellen Blutdruck. Dissert. Berlin. 1892.

<sup>2)</sup> Врѣв. 1898. №№ 40, 41, 42.

дѣйствія не вліяють. Диметилксантины въ отношеніи эффекта дѣйствія въ смыслъ повышенія кровяного давления по сравненію съ триалкилксантинами проявляются менѣе выражено, но зато подъ вліаніемъ ихъ наблюдается болѣе частый пульсъ, чѣмъ при триалкилксантинахъ; при Heteroxanthinum — пульсъ еще чаще.

Изъ диметилксантиновъ болѣе часто изслѣдованію подвергались теоброминъ (Schroder<sup>1)</sup>, Schmiedene<sup>2)</sup> и Cohnstein<sup>3)</sup> не наблюдали какихъ либо измѣненій при теоброминѣ въ состояніи кровяного давления у теплокровныхъ животныхъ. Plavec<sup>4)</sup> говоритъ даже о пониженіи давления крови при немъ, вслѣдствіе парализующаго вліанія на вазомоторы, въ то время какъ Lazzaro<sup>5)</sup> признаетъ за нимъ вліаніе, повышающее давление крови, съ учащеніемъ пульса, подобно кофеину. При Heteroxanthinum Albanese<sup>6)</sup> точно также наблюдать повышение кровяного давления и учащеніе пульса. Что касается вліанія метокси- и этоксилированного кофеина, то въ этомъ отношеніи мои наблюденія надъ состояніемъ кровяного давления у холоднокровныхъ и теплокровныхъ животныхъ являются полнымъ подтвержденіемъ опытовъ Filehne<sup>7)</sup> съ тѣми же веществами и Cohnstein'a<sup>8)</sup> съ этоксилированнымъ кофеиномъ, которые утверждаютъ, что всѣ они производятъ у теплокровныхъ одинаковое по качеству съ кофеиномъ вліаніе на сердце и сосуды. Только повышение кровяного давления при этихъ веществахъ по моимъ даннымъ почти вдвое менѣе по сравненію съ таковыми при дѣйствіи триалкилксантиновъ, что, несомнѣнно, обуславливается антагонистическимъ дѣйствіемъ группъ метокси и этокси на центральную нервную систему, какъ уже объ этомъ упоминалось выше при анализѣ аналогичныхъ опытовъ съ холоднокровными животными. Нѣкоторые изслѣдователи (Schmiedene<sup>9)</sup>, Pässler<sup>10)</sup>, Tappeiner<sup>11)</sup>, Kunkel<sup>12)</sup>, Filehne<sup>13)</sup>, Santes-

1) Arch. f. experim. Path. u. Pharm. XXIV. 1888.

2) Centralblat. f. klin. Med. 1892. № 30.

3) l. c.

4) Arch. intern. d. Pharmacologie. Bd. XIII.

5) Annal. di chim. Oct. 1890.

6) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 43.

7) Arch. f. Anat. u. Phys. (Phys. Abt.) 1886.

8) l. c.

9) Grundriss der Pharmacologie. 1909.

10) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1899. Bd. 64.

11) Lehrbuch d. Arzneimittellehre. 1910.

12) Handbuch der Toxikologie. 1901. Bd. II.

13) Arch. f. Anat. u. Phys. 1886.

son<sup>1)</sup>, Cohnstein<sup>2)</sup> Wagner<sup>3)</sup> и др.) приписываютъ повышение кровяного давления при кофеинѣ возбужденію вазомоторнаго центра. Leblond<sup>4)</sup> говоритъ, что при физиологическихъ дозахъ кофеина кровяное давление повышается вслѣдствіе возбужденія вазомоторовъ, при токсическихъ же оно падаетъ вслѣдствіе паралича ихъ. П. П. Кравковъ<sup>5)</sup> утверждаетъ, что „повышеніе кровяного давления при кофеинѣ зависитъ исключительно отъ суженія сосудовъ, вызываемаго возбужденіемъ сосудодвигательнаго центра“. Vinci<sup>6)</sup> точно также констатировалъ у собакъ (и кроликовъ при кофеинѣ значительное повышение кровяного давления, если даже предварительно и производилось кровоопусканіе. Bock<sup>7)</sup> на основаніи своихъ опытовъ съ сердечно-легочнымъ кругомъ кровообращенія, пришелъ къ выводу, что измѣненіе кровяного давления подъ вліаніемъ кофеина происходитъ не только вслѣдствіе возбужденія вазомоторнаго центра, но и благодаря дѣйствію кофеина непосредственно на сердце. Въ значительной степени приписываетъ прямое вліаніе на сердце кофеину и Binz<sup>8)</sup>, что также, по его мнѣнію, обуславливаетъ значительное повышение давления крови. Schulz<sup>9)</sup> наблюдалъ тоже самое и объясняетъ это явленіе прямымъ дѣйствіемъ на сердце. Повышеніе кровяного давления подъ вліаніемъ кофеина по Loevi<sup>10)</sup> незначительно, и оно, по его мнѣнію, обуславливается не раздраженіемъ центра вазоконстрикторовъ, а скорѣе прямымъ дѣйствіемъ на сердце.

Такимъ образомъ, большинство вышеупомянутыхъ авторовъ видитъ главную причину повышенія кровяного давления у теплокровныхъ при Trimethylxanthinum отъ суженія сосудовъ вслѣдствіе раздраженія центральной нервной системы—центровъ вазоконстрикторовъ, другіе же—отъ непосредственнаго вліанія на сердце.

Въ самомъ дѣлѣ, на основаніи моихъ опытовъ съ лягушками возбуждающее дѣйствіе кофеина и другихъ алкилированныхъ

1) Skand. Arch. f. Phys. 1902. Bd. 12.

2) l. c.

3) Experim. Unters. ü. d. Einfluss d. Coffeins auf Herz u. Gefäßapparat. Dissert. Berlin. 1883.

4) Etude physiologique et thérapeutique de la Coffeine. Thèse. Paris. 1883.

5) Основы фармакологии. 1904.

6) Arch. di Farmacol. e Terap. 3. 1895.

7) Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 43.

8) Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. IX.

9) Real-Encyclopädie d. ges. Heilk. 1885. Bd. IV.

10) Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 53.

ксантиновъ въ той или другой степени на центральную нервную систему является вполне несомнѣннымъ. Кромѣ того, это возбужденіе центральной нервной системы особенно видно изъ опытовъ (№№ 129 и 132) съ кофеиномъ и этилпараксантиномъ, гдѣ при введеніи большихъ дозъ параллельно раздраженію вазомоторнаго центра, характеризуемому высокимъ стояніемъ кровяного давленія, наблюдается и возбужденіе центра пп. Vagor., такъ какъ при этомъ мѣстами пульсъ становится болѣе рѣдкимъ, а размахъ пульсовыхъ волнъ значительно увеличеннымъ. Возбуждающее вліяніе кофеина на центръ блуждающихъ нервовъ, характеризуемое замедленіемъ пульса, наблюдалось также при введеніи малыхъ дозъ кроликамъ Wagner'омъ<sup>1)</sup>, Vock'омъ<sup>2)</sup>, Swirski<sup>3)</sup> и Н. П. Кравцовымъ<sup>4)</sup>, исчезавшее каждый разъ только послѣ перерѣзки ихъ.

Далѣе Brown-Sequard<sup>5)</sup> и Leven<sup>6)</sup>, при своихъ изслѣдованіяхъ съ кофеиномъ, наблюдали повышенную возбудимость центровъ спинного и головного мозга, слѣдствіемъ чего каждый разъ наступало повышение кровяного давленія и усиленіе дыхательной и сердечной дѣятельности. Amour<sup>7)</sup>, изучавшій дѣйствіе кофеина на морскихъ свинкахъ, собакахъ и голубяхъ, пришелъ къ результатамъ, что этимъ ядомъ поражается центральная нервная система и въ особенности спинной мозгъ. Aubert<sup>8)</sup>, работая съ кошками, кроликами и собаками, говоритъ, что эти животныя вели себя такъ, какъ будто они были отравлены стрихниномъ. Johansen<sup>9)</sup> подъ вліяніемъ кофеина наблюдалъ у кошекъ повышение рефлекторной возбудимости спинного мозга до выраженія tetanus'a, исчезающаго только у кураризованныхъ животныхъ. О возбуждающемъ дѣйствіи кофеина на центральную нервную систему теплокровныхъ животныхъ говорятъ также изслѣдованія Albers'a<sup>10)</sup>, Leven'a<sup>11)</sup>, Hoppe<sup>12)</sup>, Haase<sup>13)</sup>, Peretti<sup>14)</sup>, Falk'a u. Stuhl-

1) I. c.

2) Arch. f. experim. Path. u. Pharmacol. Bb. 43. 1900.

3) Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 104.

4) Основы фармакологіи. 1904.

5) Arch. d. phys. norm. et. path. 1868.

6) Arch. physiol. et. path. I.

7) Boston med. and Surg. Journ. May. 1868.

8) Arch. f. d. ges. Phys. Bd. V.

9) I. c.

10) Deutsche Klinik. 1852. № 51.

11) Arch. d. physiol. et. path. I.

12) Therapeut. — physiolog. Arbeit. 1856. H. III.

13) Über die Wirkung d. Coffeins. Dissert. Rostock. 1871.

14) Zur Toxicologie d. Koffeins. Dissert. Bonn. 1875.

man'a<sup>1)</sup>, Schmiedeberg'a<sup>2)</sup>, Langgaard'a<sup>3)</sup>, Binz'a<sup>4)</sup>, Schroeder'a<sup>5)</sup>, Barr'a<sup>6)</sup>, Вечеркевича<sup>7)</sup> и др.

Mitscherlich<sup>8)</sup>, впервые изслѣдовавшій теоброминъ фармакологически, нашелъ, что онъ дѣйствуетъ вполне сходно съ кофеиномъ, но лишь сильнѣе послѣдняго. Bennet<sup>9)</sup> на основаніи своихъ многочисленныхъ изслѣдованій съ теплокровными животными приходитъ также къ заключенію, что теоброминъ, подобно кофеину, хотя слабѣе, но все-таки производитъ возбужденіе центральной нервной системы—вазомоторовъ, въ силу чего энергія и частота сердечныхъ сокращеній увеличиваются. Schroeder<sup>10)</sup> и See<sup>11)</sup>, однако, отрицаютъ вообще за теоброминомъ возбуждающее дѣйствіе на центральную нервную систему, въ то время какъ работы Koninđju-Pomeranetz'a<sup>12)</sup> и Сабашникова<sup>13)</sup> ясно говорятъ за то, что подобно кофеину и теоброминъ дѣйствуетъ у теплокровныхъ животныхъ возбуждающимъ образомъ на нервные центры, только лишь менѣе раздражающе, т. е. слабѣе кофеина. Того же мнѣнія придерживается Schmiedeberg<sup>14)</sup>, Binz<sup>15)</sup>, Lander-Brunton<sup>16)</sup>, Soulier<sup>17)</sup>, Tappeiner<sup>18)</sup> и др. Совершенно тождественнымъ дѣйствіемъ, по Schmiedeberg'y<sup>19)</sup>, обладаетъ на центральную нервную систему изомеръ теобромина теофиллинъ. По изслѣдованіямъ Krüger'a u. Salomon'a<sup>20)</sup> параксантинъ также способенъ вызывать у теплокровныхъ животныхъ (бѣлыхъ мышей и морскихъ свинокъ) явленія возбужденія цен-

1) I. c.

2) Grundriss d. Pharmakologie. 1909.

3) Berlin. klin. Wochenschr. 1886. №№ 16 и 20.

4) Arch. f. exp. Pharm. u. Path. IX.

5) Arch. f. experim. Path. u. Pharmacol. 1874.

6) The Therapeut. Gaz. 1896.

7) Къ вопросу о вліяніи ореховъ колы. Дисс. СПб. 1898.

8) Der Cacao u. die Chocolate. Dissert. Berlin. 1859.

9) Edinburgh medic. Journ. Oct. 1873.

10) I. c.

11) Académie de méd. 1890.

12) Valeur diurétique de la theobrom. Thèse de Paris. 1890.

13) Къ фармакологіи диуретика. Дисс. СПб. 1892.

14) Grundriss d. Pharmakologie. 1909.

15) Лекція фармакологіи. 1893.

16) Руководство къ фармакологіи и терапείи. 1896.

17) Traité de therapeut. et de pharmacol. 1891.

18) Lehrbuch d. Arzneimittellehre. 1911.

19) I. c.

20) Zeitsch. f. Physiol. Chem. XXIV и XXVI.

тральной нервной системы, вплоть до выражения судорог. При гетероксантинѣ (Albanese <sup>1)</sup>) не наблюдаѣтъ какого-либо возбуждающаго вліянія, однако Krüger u. Salomon <sup>2)</sup> констатировали у бѣлыхъ мышей возбужденіе центральной нервной системы, хотя и незначительнаго характера.

Что же касается этокси-коффеина, то Filehne <sup>3)</sup> на лягушкѣхъ хотя и не видѣлъ какого-либо коффеиноподобнаго возбужденія нервной системы, но у кроликовъ явленія возбужденія несомнѣнно имѣ наблюдались. Это обстоятельство и служило главной причиной полученія имъ и Cohnstein'омъ <sup>4)</sup>, при этокси- и метокси-коффеинѣ, одинаковаго съ триметилксантиномъ по качеству эффекта дѣйствія на выраженіе состоянія кровяного давления и дѣятельности сердца, въ особенности если принять во вниманіе при этомъ всѣ тѣ наблюденія и опыты съ холоднокровными, которые мною были приведены и проанализированы выше.

Опыты надъ кровянымъ давлениемъ съ предварительной хлорализацией животныахъ.

Для того, чтобы выяснитъ вопросъ, насколько въ самомъ дѣлѣ это повышеніе давления крови, при дѣйствіи на сердце алкилированныхъ ксантиновъ, зависитъ у теплокровныхъ исключительно отъ той или другой степени возбужденія вазомоторныхъ центровъ, мною были поставлены опыты съ собаками на дѣйствіе тѣхъ же веществъ, но съ предварительной хлорализацией животныахъ, такъ какъ извѣстно, что хлоралгидратъ парализуетъ центральную нервную систему — сосудодвигательные центры — и примѣняется съ этою цѣлью при анализѣ опытовъ въ качествѣ физиологическаго реактива.

<sup>1)</sup> Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. 43.

<sup>2)</sup> l. c.

<sup>3)</sup> l. c.

<sup>4)</sup> l. c.

Опытъ № 139.

Собака ♂ 8730,0 Tracheotomia. Хлоралгидратъ. Искусственное дыханіе. Вещества вводились intra venam pedis dorsalis.

ВРЕМЯ.	Частота пульса въ 1 мин.	Состояніе кровяного давления въ мм. Hg.	ПРИМѢЧАНИЯ.
2 <sup>h</sup> 33'	90	186	Норма.
3 <sup>h</sup> 51'	120	72	Chloralum hydrat. 10 <sup>-4</sup> pro 1,0 вѣса тѣла.
3 <sup>h</sup> 54'	54	42	Chloralum hydrat. 2.10 <sup>-4</sup> pro 1,0 вѣса тѣла.
3 <sup>h</sup> 56'	114	68	Прижатіе аорты.
3 <sup>h</sup> 59'	54	42	
4 <sup>h</sup> 6'	114	55	Coffeinum 1,5. 10 <sup>-5</sup> pro 1,0 вѣса тѣла.
4 <sup>h</sup> 17'	162	92	Coffeinum 2,5. 10 <sup>-5</sup> pro 1,0 вѣса тѣла.
4 <sup>h</sup> 26'	96	57	Chloralum hydratum 1,5. 10 <sup>-4</sup> pro 1,0 вѣса тѣла.

Chloral. hydr.

Coffeinum.

Coffeinum.

Прижатіе аорты.

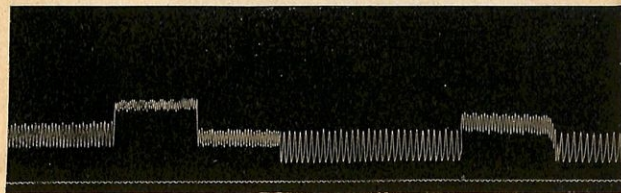


Fig. 108.

Кинмограмма къ опыту №

Опытъ № 140.

Собака ♂ 7500,0 Tracheotomia. Хлораль гидратъ. Искусственное дыханіе. Вещства вводились *intra venam pedis dorsalis*.

ВРЕМЯ.	Частота пульса въ 1 мин.	Кровяное давление въ мм. Hg.	ПРИМѢЧАНІЯ.
4h 5'	96	127	Норма.
4h 21'	90	55	Chloralum hydratum 2,10 <sup>-4</sup> pro 1,0 веса тѣла.
4h 29'	186	105	Aethyltheobrominum 2,5 · 10 <sup>-3</sup> pro 1,0 веса тѣла.

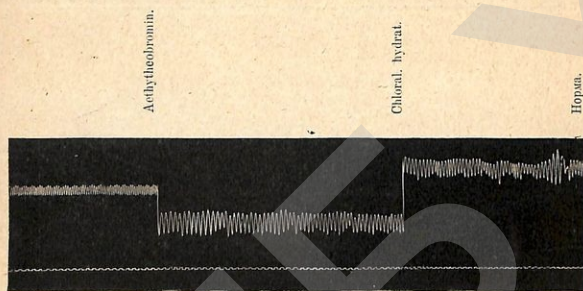


Fig. 109.

Кимограмма къ опыту № 140.

Опытъ № 141.

Собака ♂ 8100,0 Tracheotomia. Хлораль гидратъ Искусственное дыханіе. Вещства вводились *intra venam pedis dorsalis*.

ВРЕМЯ.	Частота пульса въ 1 мин.	Кровяное давление въ мм. Hg.	ПРИМѢЧАНІЯ.
2h 46'	102	132	Норма.
3h 5'	120	57	Chloralum hydratum 2,10 <sup>-4</sup> pro 1,0 веса тѣла.
3h 17'	204	80	Aethyltheophyllinum 2,5 · 10 <sup>-3</sup> pro 1,0 веса тѣла.

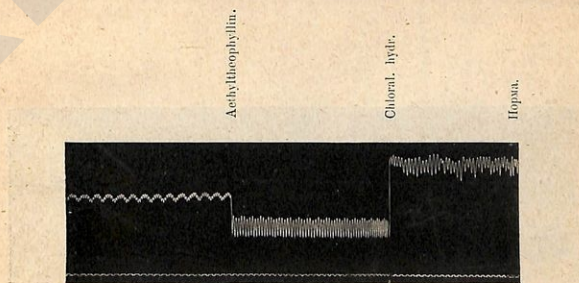


Fig. 110.

Кимограмма къ опыту № 141.

Опытъ № 142.

Собака ♀ 8500,0. Tracheotomia. Хлораль гидратъ. Искусственное дыхание. Вещества вводились *intra venam pedis dorsalis*.

ВРЕМЯ.	Частота пульса въ 1 мин.	Кровяное давление въ мм. Нг.	ПРИМЪЧАНИЯ.
10 <sup>h</sup> 40'	84	159	Норма.
11 <sup>h</sup> 6'	72	40	Chloralum hydratum. 2,10 <sup>-4</sup> pro 1,0 вѣса тѣла.
11 <sup>h</sup> 21'	132	69	Aethylbraxanthinum 2,5.10 <sup>-5</sup> pro 1,0 вѣса тѣла.

Aethylbrax.

Chloralum hydrat.

Норма.

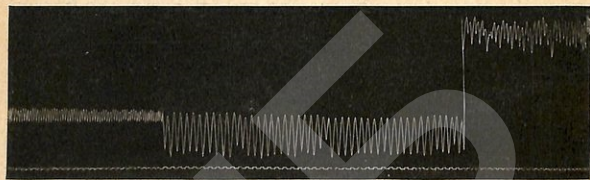


Fig. 111.

Кимограмма къ опыту № 142.

Опытъ № 143.

Собака ♀ 7000,0. Tracheotomia. Хлораль гидратъ. Искусственное дыхание. Вещества вводились *intra venam pedis dorsalis*.

ВРЕМЯ.	Частота пульса въ 1 мин.	Кровяное давление въ мм. Нг.	ПРИМЪЧАНИЯ.
6 <sup>h</sup> 31'	96	135	Норма.
6 <sup>h</sup> 46'	144	114	Chloralum hydratum 4,10 <sup>-4</sup> pro 1,0 вѣса тѣла.
6 <sup>h</sup> 52'	108	74	Chloralum hydratum 2,10 <sup>-4</sup> pro 1,0 вѣса тѣла.
7 <sup>h</sup> 12'	144	101	Aethoxycofein 2,5.10 <sup>-5</sup> pro 1,0 вѣса тѣла.

Aethoxycofein.

Chloral. hydrat.

Chloral. hydr.

Норма.

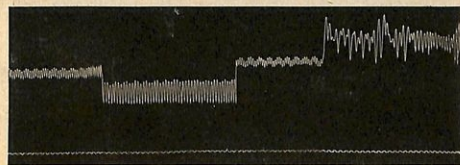


Fig. 112.

Кимограмма къ опыту № 143.

Опыт № 144.

Собака ♂ 8120,0. Tracheotomia. Хлораль гидратъ. Искусственное дыхание. Вещества вводились intra venam pedis dorsalis.

ВРЕМЯ.	Частота пульса въ 1 мин.	Состояніе кровоного давления въ мм. Нг.	ПРИМЪЧАНІЯ.
5 <sup>h</sup> 0'	30	138	Норма.
5 <sup>h</sup> 9'	114	76	Chloralum hydrat. 10 <sup>-4</sup> pro 1,0 вѣса тѣла.
5 <sup>h</sup> 21'	102	61	Chloralum hydrat. 2,10 <sup>-4</sup> pro 1,0 вѣса тѣла.
5 <sup>h</sup> 30'	144	92	Methoxyobifinum 2,5. 10 <sup>-3</sup> pro 1,0 вѣса тѣла.

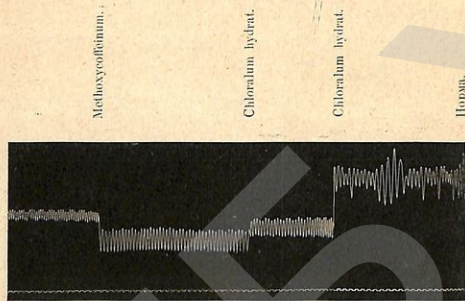


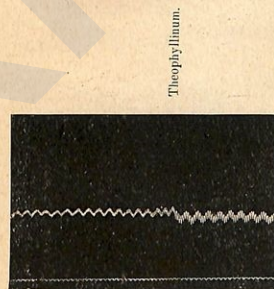
Fig. 113.

Кимограмма къ опыту № 144.

Опыт № 145.

Собака ♀ 7930,0. Tracheotomia. Хлораль гидратъ. Искусственное дыхание. Вещества вводились intra venam pedis dorsalis.

ВРЕМЯ.	Частота пульса въ 1 мин.	Состояніе кровоного давления въ мм. Нг.	ПРИМЪЧАНІЯ.
2 <sup>h</sup> 45'	86	135	Норма.
3 <sup>h</sup> 0'	174	74	Chloralum hydrat. 10 <sup>-4</sup> pro 1,0 вѣса тѣла.
3 <sup>h</sup> 9'	150	68	Chloralum hydrat. 2,10 <sup>-4</sup> pro 1,0 вѣса тѣла.
3 <sup>h</sup> 23'	228	73	Theophyllum 2,5. 10 <sup>-3</sup> pro 1,0 вѣса тѣла.



Опыт № 146.

Собака ♂ 9120,0. Tracheotomia. Хлораль гидрат. Искусственное дыхание. Вещества вводились *intra venam pedis dorsalis*.

ВРЕМЯ.	Частота пульса въ 1 мин.	Состояніе кровоного давленія въ мм. Нг.	ПРИМЪЧАНІЯ.
2 <sup>h</sup> 22'	132	161	Норма.
2 <sup>h</sup> 31'	126	90	Chloralum hydratum. 10 <sup>-4</sup> pro 1,0 вѣса тѣла.
2 <sup>h</sup> 37'	114	72	Chloralum hydratum. 2,10 <sup>-4</sup> pro 1,0 вѣса тѣла.
2 <sup>h</sup> 44'	186	79	Theobrominum 2,5. 10 <sup>-3</sup> pro 1,0 вѣса тѣла.

Theobrominum.

Chloralum hydrat.

Остановка дыхания.

Chloralum hydrat.

Норма.



Fig. 115.

Кимограмма къ опыту № 146.

Опыт № 147.

Собака ♀ 6230,0. Tracheotomia. Хлораль гидрат. Искусственное дыхание. Вещества вводились *intra venam pedis dorsalis*.

ВРЕМЯ.	Частота пульса въ 1 мин.	Состояніе кровоного давленія въ мм. Нг.	ПРИМЪЧАНІЯ.
12 <sup>h</sup> 13'	102	131	Норма.
12 <sup>h</sup> 30'	120	57	Chloralum hydratum 2,10 <sup>-4</sup> pro 1,0 вѣса тѣла.
12 <sup>h</sup> 37'	204	Paraxanthinum 2,5. 10 <sup>-2</sup> pro 1,0 вѣса тѣла.	

Paraxanthinum.

Chloralum hydrat.

Норма.

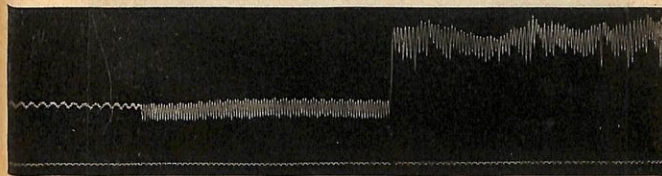


Fig. 116.

Кимограмма къ опыту № 147.

Опыт № 148.

Собака ♂ 8000,0. Tracheotomia. Хлораль гидрат. Искусственное дыхание. Вещества вводились *intra venam pedis dorsalis*.

ВРЕМЯ.	Частота пульса в 1 мин.	Состояние кровяного давления в мм Hg.	ПРИМЪЧАНИИ.
9 <sup>h</sup> 26'	114	154	Норма.
9 <sup>h</sup> 38'	132	68	Chloralum hydratum, 10-4 pro 1,0 вѣса тѣла.
9 <sup>h</sup> 43'	78	54	Chloralum hydratum, 2,10-4 pro 1,0 вѣса тѣла.
9 <sup>h</sup> 51'	228	45	Heteroxanthinum 2,5, 10-3 pro 1,0 вѣса тѣла.

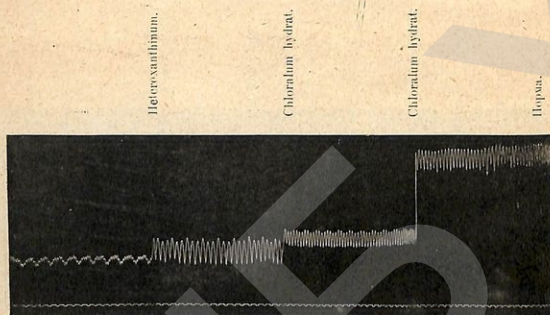


Fig. 117.

Кимограмма къ опыту № 148.

Таблица № 10.

В Е Щ Е С Т В А .	Доза.	Усиленіе пульса противъ хлораль-гидратной нормы въ %.	Повышеніе кровяного давленія противъ хлораль-гидратной нормы въ %.
Coffeinum . . . . .	2, 5, 10 — 3 pro 1,0 вѣса тѣла.	200	+ 119
Aethyltheophyllinum . . . . .		70	+ 65
Aethyltheobrominum . . . . .		109	+ 90
Aethylparaxanthinum . . . . .		83	+ 72
Theophyllinum . . . . .		52	+ 7,3
Theobrominum . . . . .		63	+ 6,7
Paraxanthinum . . . . .		70	+ 8
Heteroxanthinum . . . . .		192	— 16
Methoxycoffeinum . . . . .		41	+ 50,8
Aethoxycoffeinum . . . . .		33	+ 36,5

Во всѣхъ опытахъ, за исключеніемъ опыта съ гетероксантиномъ, произошло все-таки повышеніе кровяного давленія, что, казалось бы, должно говорить въ пользу тѣхъ авторовъ, которые утверждаютъ, что повышеніе давленія крови при кофеинѣ, а слѣдовательно и при другихъ алкилксантинахъ, главнымъ образомъ обусловливается прямымъ влияніемъ на сердце.

Въ самомъ дѣлѣ, въ опытахъ съ изолированными сердцами лягушекъ мы видѣли, что алкилированные ксантины не остаются безъ непосредственнаго влияния на сердце, а послѣ исключенія при помощи хлоральгидрата центровъ нервной системы, необходимыхъ для регуляціи кровообращенія, полученіе того же самого эффекта вмѣстѣ съ усиленіемъ дѣятельности сердца еще болѣе должно подтверждать это дѣйствіе. Но эти результаты опытовъ, однако, еще не могутъ окончательно рѣшить вопроса выясненія исключительности влияния. Дѣло въ томъ, что различно алкилированные ксантины, какъ уже было видно изъ предыдущихъ опытовъ съ холоднокровными животными, согласно съ громаднымъ большинствомъ изслѣдователей по отношенію къ теплокровнымъ животнымъ, способны въ различной степени, въ противобѣсъ хлораль-гидрату, возбуждать нервную систему. Если же они имѣютъ

одну и ту же точку приложения для своего действия, то, следовательно, они являются антагонистами, и алкилированные ксантины способны в той или другой степени парализовать действие хлоралгидрата и вызвать свое собственное. Подобное действие наблюдать в своих опытах и Н. П. Кравковъ.

Этот *modus agendi* ясно виденъ, напр., вь опытѣ (№ 139) съ кофеиномъ, гдѣ повышенное кровяное давление послѣ введенія хлораль-гидрата снова падаетъ, такимъ образомъ цифровыя данныя таблицы № 10 являются только подтвержденіемъ предыдущихъ опытовъ съ собаками и указываютъ, вь какой степени каждое изъ этихъ веществъ способно перебить действие своего антагониста вь отношеніи центральной нервной системы. Здѣсь опять ясно выступаетъ тотъ фактъ, что замѣщеніе вь триметилксантинѣ метила этиломъ не измѣняетъ эффекта действия его на центральную нервную систему, какъ уже объ этомъ трактовалось при разсмотрѣніи результатовъ опытовъ съ холоднокровными.

Диметилксантины значительно менѣе участвуютъ вь возбуждающемъ дѣйствіи нервной системы, а при монометилксантинѣ - гетероксантинѣ наблюдается даже пониженіе кровяного давления, которое уже обуславливается специфическимъ влияніемъ его на самую сердечную мышцу. Группы этокси и метокси вь кофеинѣ, находящаяся вь соединеніи съ углеродомъ, несомнѣнно и здѣсь являются антагонистами по отношенію къ дѣйствію метиловъ, расположенныхъ у азота. При этокси кофеинѣ это дѣйствие, какъ и вь опытахъ съ лягушками, болѣе выражено, являясь вь этомъ отношеніи уже аналогичной этиловой группѣ вь кетонахъ.

Что касается того факта, что при внутривенномъ введеніи алкилированныхъ ксантиновъ наблюдается вь моментъ инъекціи паденіе кровяного давления, ясно наблюдаемаго, напр., вь опытахъ при параксантинѣ и этилтеофиллинѣ (Fig. 100 и 104) и констатированнаго еще прежде по отношенію къ кофеину опытами Iohannsen'a <sup>1)</sup>, Piwowski <sup>2)</sup>, Schmiedeberg'a <sup>3)</sup>, Swirski <sup>4)</sup>, и др., то это дѣйствие являлось каждый разъ только скоропреходящимъ и обуславливалось мѣстнымъ влияніемъ ихъ на сердце, вызывая временное ослабленіе дѣятельности его съ учащеніемъ пульса, что,

<sup>1)</sup> Über die Wirkung des Coffeins. Dissert. Dorpat. 1869.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 23. 1893.

<sup>3)</sup> Цит. по Wagner'y.

<sup>4)</sup> Arch. f. d. ges. Physiologie. Bd. 104.

повидимому, слѣдуетъ понимать какъ рефлексъ со стороны эндокардіа. Подобное дѣйствие наблюдалось мною каждый разъ и при медленномъ введеніи веществъ вь яремную вену, а вь вену лапы (собакъ) только при быстромъ; при быстромъ же введеніи ихъ вь центральный или вь периферическій конецъ arteriae carot. никакого эффекта предварительнаго паденія давления кромѣ обычнаго повышенія мнѣ констатировать не приходилось. Swirski <sup>1)</sup> полагаетъ, что это происходитъ вслѣдствіе пониженія тонуса вазомоторнаго центра рефлекторнымъ путемъ безъ участія вь этомъ депрессорнаго нерва. Aubert <sup>2)</sup> и Haase <sup>3)</sup> объясняютъ это явленіе параличемъ предполагаемыхъ ими сердечныхъ нервовъ, идущихъ отъ ганглий къ мышцѣ. Wagner <sup>4)</sup> склоненъ видѣть вь этомъ явленіи какія-то скоропреходящія измѣненія вь самомъ сердцѣ. Вь самомъ дѣлѣ, это пониженіе давления при введеніи триметилксантина наблюдалось имъ и послѣ хлорализаціи животныхъ, а мною нерѣдко и послѣ перерѣзки спинного мозга. Bock <sup>5)</sup>, работая съ изолированными сердцами кроликовъ, также каждый разъ констатировалъ при дѣйствіи кофеина и теобромина это начальное пониженіе давления.

Для выясненія вопроса, насколько же всѣ вышеупомянутыя алкилированные ксантины способны влиять на измѣненіе кровотока при окончательномъ устраненіи центровъ нервной системы, мною были поставлены опыты надъ собаками съ перерѣзкой спинного мозга и разрушеніемъ его до cauda equina.

Опыты надъ кровянымъ давлениемъ съ предварительной перерѣзкой спинного мозга и разрушеніемъ его.

<sup>1)</sup> l. c.

<sup>2)</sup> Pfliiger's Arch. f. Phys. Bd. 5. 1872.

<sup>3)</sup> Über die Wirkung d. Coffeins. Dissert. Rostock. 1871.

<sup>4)</sup> l. c.

<sup>5)</sup> Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 43. 1900.

Опыт № 149.

Собака ♂ 9130,0. Tracheotomia. Перерѣзка medull spinal sub. medull. oblongat. Разрушеніе спинного мозга до cauda equina. Искусственное дыханіе. Кровяное давленіе измѣрялось въ arter. carot. sin. Вещества вводились intra venam pedis dorsalis. Атропинизація.

ВРЕМЯ.	Частота пульса въ 1 мин.	Состояніе кровяного давленія въ мм. Hg.	ПРИМѢЧАНІЯ.
1h 20'	96	160	Норма.
1h 54'	168	37	Перерѣзка и разрушеніе medull. spinal. Перерѣзка nn. vago-sympath. Atropin.
2h 9'	186	40	Coffeinum. 1,5, 10-5 про 1,0 жва. тѣла.

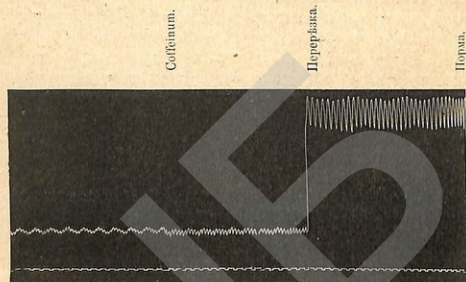


Fig. 118.

Кимограмма къ опыту № 149.

Опыт № 150.

Собака ♀ 8000,0. Постановка опыта также, что и въ предыдущемъ опытѣ.

ВРЕМЯ.	Частота пульса въ 1 мин.	Состояніе кровяного давленія въ мм. Hg.	ПРИМѢЧАНІЯ.
10h 10'	174	149	Норма.
10h 32'	198	52	Перерѣзка и разрушеніе medull. spinal., перерѣзка nn. vago-sympath. Atropin.
10h 43'	222	58	Atyhypraxanthinum. 1,5, 10-5 про 1,0 жва. тѣла.

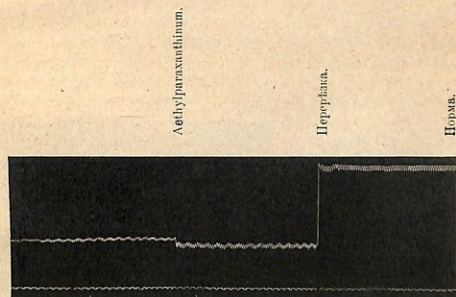


Fig. 119.

Кимограмма къ опыту № 150.

Опыт № 151.

Собака ♀ 7350,0. Постановка опыта таже.

ВРЕМЯ.	Частота пульса въ 1 мин.	Состояніе кровоного давленія въ мм. Нг.	ПРИМЪЧАНІЯ.
1h 43'	144	132	Норма.
2h 12'	150	32	Перерѣзка и разрушеніе медул. spinal., перерѣзка пп. vago-sympath. Atropin.
2h 17'	156	33	Aethyltheobromin, 1,5,10- <sup>3</sup> про 1,0 вѣса тѣла.
2h 25'	162	35	

Aethyltheobrominum.

Перерѣзка.

Норма.

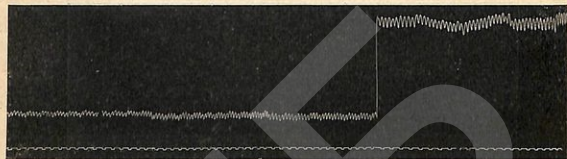


Fig. 120.

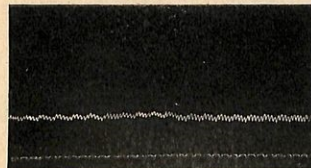
Кимограмма къ опыту № 151.

Опыт № 152.

Собака ♂ 6040,0. Постановка опыта таже.

ВРЕМЯ.	Частота пульса въ 1 мин.	Состояніе кровоного давленія въ мм. Нг.	ПРИМЪЧАНІЯ.
5h 51'	162	121	Норма.
6h 34'	156	36	Перерѣзка и разрушеніе медул. spinal., перерѣзка пп. vago-sympath. Atropin.
6h 41'	162	36	Aethyltheophyllinum 1,5,10- <sup>3</sup> про 1,0 вѣса тѣла.
6h 48'	174	39	

Aethyltheophyllin.



Кимог.

Опытъ № 153.

Собака ♀ 7170,0. Постановка опыта таже.

ВРЕМЯ.	Частота пульса въ 1 мин.	Состояніе кровяного давленія въ мм. Пг.	ПРИМЪЧАНІЯ.
3 <sup>h</sup> 45'	174	137	Норма.
4 <sup>h</sup> 10'	138	48	Перерѣзка и разрушеніе medull. spinal. Перерѣзка nn. vago-sympath. Atropin.
4 <sup>h</sup> 16'	132	50	Theobrominum 10 <sup>-3</sup> pro 1,0 вѣса тѣла.
4 <sup>h</sup> 35'	162	54	Theobrominum 1,5, 10 <sup>-3</sup> pro 1,0 вѣса тѣла.

Theobrominum.

Theobrominum.

Перерѣзка.

Норма.

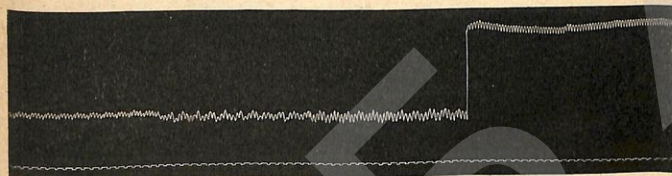


Fig. 122.

Кимограмма къ опыту № 153.

Опытъ № 154.

Собака ♀ 6570,0. Постановка опыта таже.

ВРЕМЯ.	Частота пульса въ 1 мин.	Состояніе кровяного давленія въ мм. Пг.	ПРИМЪЧАНІЯ.
11 <sup>h</sup> 0'	102	101	Норма.
11 <sup>h</sup> 21'	210	37	Перерѣзка и разрушеніе medull. spinal. Перерѣзка nn. vago-sympath. Atropin.
11 <sup>h</sup> 28'	240	38	Theophyllinum 1,5, 10 <sup>-3</sup> pro 1,0 вѣса тѣла.
11 <sup>h</sup> 36'	246	42	

Theophyllinum.

Перерѣзка.

Норма.

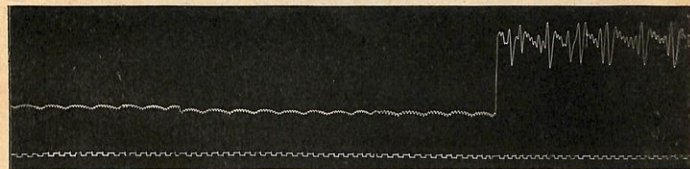


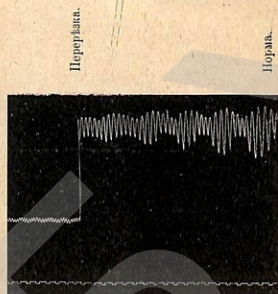
Fig. 123.

Кимограмма къ опыту № 154.

Опыт № 155.

Собака ♂ 9100,0. Постановка опыта таже.

ВРЕМЯ.	Частота пульса въ 1 мин.	Состояніе кроволяго давленія въ мм. Нг.	ПРИМЪЧАНІЯ.
10 <sup>h</sup> 3'	132	138	Норма.
10 <sup>h</sup> 29'	222	56	Перерѣзка и разрушеніе medull. spinal. Перерѣзка пн. vaso-cerebr. Atropin.
10 <sup>h</sup> 33'	240	56	Rafoxanthinum 10 <sup>-3</sup> про 1, вѣса гѣла.
10 <sup>h</sup> 45'	264	64	Rafoxanthinum 1,5.10 <sup>-3</sup> про 1,0 вѣса.



5.

Опыт № 156.

Собака ♀ 6730,0. Постановка опыта таже.

ВРЕМЯ.	Частота пульса въ 1 мин.	Состояніе кроволяго давленія въ мм. Нг.	ПРИМЪЧАНІЯ.
4 <sup>h</sup> 15'	108	95	Норма.
4 <sup>h</sup> 42'	186	25	Перерѣзка и разрушеніе medull. spinal. Atropin. Пере- рѣзка пн. vaso-cerebr.
4 <sup>h</sup> 47'	198	28	Heteroxanthinum 1,5.10 <sup>-3</sup> про 1,0 вѣса гѣла.
4 <sup>h</sup> 58'	228	29	

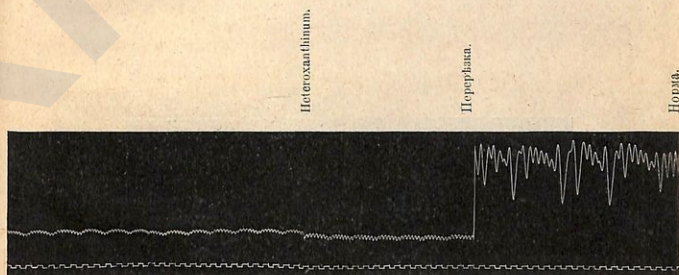


Fig. 125.

Кимограмма къ опыту № 156.

Опыт № 157.

Собака ♂ 8700,0. Постановка опыта таже.

ВРЕМЯ.	Частота пульса въ 1 мин.	Состояніе кроволяго давления въ мм. Нг.	ПРИМЪЧАНИИ.
5 <sup>h</sup> 36'	90	133	Норма.
6 <sup>h</sup> 4'	162	59	Перерѣзка и разрушеніе спинного мозга. Перерѣзка пн. вѣдо-симпат. Агортн.
6 <sup>h</sup> 10'	174	64	Метхоусобіиум. 1,5-10-5 про 1,0 вѣса тѣла.

Метхоусобіиум.

Перерѣзка.

Норма.

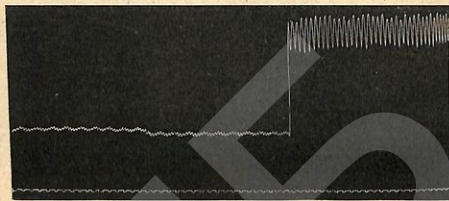


Fig. 126.

Кимограмма въ опыту № 157.

Опыт № 158.

Собака ♂ 9900,0 Постановка опыта таже.

ВРЕМЯ.	Частота пульса въ 1 мин.	Состояніе кроволяго давления въ мм. Нг.	ПРИМЪЧАНИИ.
9 <sup>h</sup> 46'	132	148	Норма.
10 <sup>h</sup> 17'	168	39	Перерѣзка и разрушеніе мозга, spinal. Перерѣзка пн. вѣдо-симпат. Агортн.
10 <sup>h</sup> 21'	170	45	Аетхоусобіиум 10-5 про 1,0 вѣса тѣла.
10 <sup>h</sup> 22'	188	48	Аетхоусобіиум

Аетхоусобіиум.

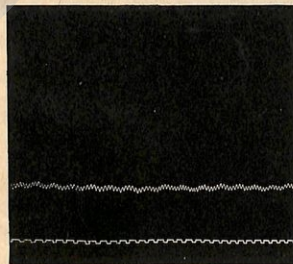


Таблица № 11.

В Е Щ Е С Т В А.	Доза.	Учащение пульса въ %.	Повышение кровяного давления въ %.
Coffeinum . . . . .	1,5-10— <sup>3</sup> про 1,0 вѣса тѣла животного.	10	8
Aethyltheophyllinum . . . . .		11	9
Aethyltheobrominum . . . . .		8,6	9
Aethylparaxanthinum . . . . .		11	11
Theophyllinum . . . . .		17	13
Theobrominum . . . . .		17,3	12
Paraxanthinum . . . . .		18,9	13
Heteroxanthinum . . . . .		22	16.
Methoxycoffeinum . . . . .		7,4	8
Aethoxycoffeinum . . . . .		7,1	10

Послѣ исключенія вазоконстрикторныхъ центровъ продолговатаго и спинного мозга результаты исследований относительно дѣйствія алкилированныхъ ксантиновъ по сравненію съ предшествующими опытами надъ теплокровными получились нѣсколько иные. Всѣ эти опыты также дали въ той или другой степени повышение кровяного давления. Изъ таблицъ №№ 9 и 10 видно, что это повышение давления крови при цѣлости нервной системы стоитъ въ прямой зависимости отъ большей степени алкилизаціи ксантиноваго ядра у азота, въ то время какъ при послѣдней постановкѣ наблюдаются уже явленія обратнаго порядка—паралелизмъ повышения давления съ учащеніемъ пульса. При этомъ учащеніе во всѣхъ этихъ опытахъ совпадаетъ только съ большею степенью деалкилизаціи ксантиновъ. Согласно еще опытамъ

Leven'a <sup>1)</sup>, Iohannsen'a <sup>2)</sup>, Aubert'a <sup>3)</sup>, Haase <sup>4)</sup>, Wagner'a <sup>5)</sup>, Binz'a <sup>6)</sup>, Bock'a <sup>7)</sup> и Swirski <sup>8)</sup> это явленіе ускоренія дѣятельности сердца при дѣйствіи кофеина геср. другихъ алкилксантиновъ, наблюдаемое также въ опытахъ Peretti <sup>9)</sup>, Kuzack'a <sup>10)</sup>, Brown-Sequar'a <sup>11)</sup> зависитъ не отъ паралича задерживающихъ нервовъ, такъ какъ послѣ перерѣзки ихъ или атропинизаціи учащеніе пульса также наступало, а отъ прямого воздѣйствія на сердце вѣдствие возбужденія ускоряющихъ интракардиальныхъ механизмовъ.

Нельзя, конечно, отрицать въ осуществленіи этого явленія и возбужденія въ той или другой степени центровъ ускорителей, но все-таки это учащеніе дѣятельности центрального органа кровообращенія при дѣйствіи различныхъ алкилксантиновъ въ значительной степени должно зависеть, какъ ясно слѣдуетъ изъ результатовъ моихъ опытовъ съ перерѣзкой и разрушеніемъ спинного мозга, отъ периферическаго вліянія на сердце.

Этотъ modus agendi еще болѣе подтверждается изслѣдованіями надъ изолированными сердцами теплокровныхъ животныхъ Bock'a <sup>12)</sup>, Hebdom'a <sup>13)</sup>, Santesson'a <sup>14)</sup>, Loeb'a <sup>15)</sup>, Cushny and Naten <sup>16)</sup>, Haunes'a <sup>17)</sup>, Бочарова <sup>18)</sup>, Лившица <sup>19)</sup> и Граменицкаго <sup>20)</sup> и вполне согласуется съ результатами опытовъ, произведенными мною надъ изолированными сердцами лягушекъ. Въ самомъ дѣлѣ,

<sup>1)</sup> Arch. d. physiol. et path. I.

<sup>2)</sup> l. c.

<sup>3)</sup> Pflüger's Arch. f. Physiol. V. 1872.

<sup>4)</sup> l. c.

<sup>5)</sup> l. c.

<sup>6)</sup> Arch. f. experim. Path. u. Pharm. IX.

<sup>7)</sup> Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 43.

<sup>8)</sup> Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 104.

<sup>9)</sup> Beitr. z. Toxologie d. Coffeins, Dissert. 1875.

<sup>10)</sup> Zeitschr. d. k. k. Ges. d. Aerzte z. Wien. N. F. III.

<sup>11)</sup> Arch. d. physiol. norm. et path. 1868.

<sup>12)</sup> l. c.

<sup>13)</sup> Skandin. Arch. f. Physiol. Bd. 8 и 9.

<sup>14)</sup> Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 12.

<sup>15)</sup> Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 51.

<sup>16)</sup> Arch. intern. de Pharmacod. 9.

<sup>17)</sup> Folia Therapeut. Octob. 1907.

<sup>18)</sup> „Русскій Врачъ“. 1904. № 38.

<sup>19)</sup> О дѣйствіи дигиталина, кофеина и алкоголя на изолированное сердце при различной <sup>19)</sup> 1907.

<sup>20)</sup> „Русскій Врачъ“. 1911. № 41.

Воск<sup>1)</sup>, наблюдая дѣйствіе кофеина и теобромина на изолированное сердце кроликовъ, констатировали, что оба они вызываютъ вмѣстѣ съ повышеніемъ давленія и учащеніе пульса. При этомъ пульсовой объемъ уменьшается, и чѣмъ больше доза, тѣмъ сильнѣе происходитъ это вліяніе, пока, наконецъ, не наступитъ пониженіе давленія. Это отрицательно-инотропное вліяніе (уменьшеніе амплитуды сердечныхъ сокращеній) по его мнѣнію обусловливается прямымъ воздѣйствіемъ ксантиновыхъ веществъ на мышцу сердца, понижая при этомъ, согласно ихъ вышеупомянутому вліянію на скелетную мышцу, эластическую растяжимость ея; тоже самое наблюдалось и мною надъ изолированными сердцами лягушекъ. Въ самомъ дѣлѣ, въ качествѣ доказательства этого вліянія можетъ служить послѣдовательное введеніе ихъ въ токъ крови строфантина, который, повышая, какъ извѣстно, эластическія свойства сердечной мышцы, каждый разъ корригировалъ это дѣйствіе ксантиновъ. Бочаровъ<sup>2)</sup> на основаніи своихъ опытовъ съ кофеиномъ пришелъ къ выводу, что кофеинъ вызываетъ ускореніе сердцебиенія, а высота сокращенія увеличивалась лишь въ нѣкоторыхъ опытахъ и притомъ на незначительную величину, лежащую въ предѣлахъ ошибки. Въ то время, какъ Н. П. Кравковъ<sup>3)</sup> на основаніи опытовъ Граменицкаго утверждаетъ, что кофеинъ обусловливаетъ нѣкоторое увеличеніе размаховъ сердечныхъ сокращеній.

Далѣе, Hebdorn<sup>4)</sup> и Santesson<sup>5)</sup>, работая съ кофеиномъ, Loeb<sup>6)</sup> съ кофеиномъ и теоброминномъ, а Haynes<sup>7)</sup> — съ теоброминномъ, кромѣ учащенія дѣятельности сердца, констатировали также и явное увеличеніе амплитуды сердечныхъ сокращеній, указывающее на усиленную дѣятельность этого органа. Это усиленіе сокращенія сердца можетъ зависѣть, конечно, или отъ возбужденія интракардиальныхъ нервныхъ центровъ, зазвудующихъ усиленіемъ сокращеній сердца, или отъ прямого вліянія тѣхъ или другихъ ксантиновыхъ веществъ на самыя мышечныя волокна сердца, подобно ихъ вліянію на поперечнополосатую мускулатуру,

1) I. c.

2) I. c.

3) Русскій Врачъ. 1911. № 41.

4) I. c.

5) I. c.

6) I. c.

7) I. c.

(Dreser<sup>1)</sup> о мѣстѣ на сердцахъ лягушекъ было дѣйствительно констатировано увеличеніе абсолютной силы сердца подъ вліяніемъ ихъ), или же отъ сочетанія того и другого вліянія вмѣстѣ, такъ какъ при этомъ произошло увеличеніе пульсового объема сердца (Dreser, Frank u. Weinland). Эта послѣдняя комбинація является, пожалуй, болѣе всего вѣроятной.

Конечно, результатъ отъ этого воздѣйствія будетъ всегда тѣмъ болѣе замѣтенъ, чѣмъ менѣ затрогиваются эластическія свойства сердечной мышцы. Когда же отрицательно-инотропное вліяніе наступитъ въ болѣе значительной степени, то въ конечномъ результатѣ эффектъ полезности работы тоже будетъ обуславливаться, но только уже положительно-хронотропнымъ вліяніемъ, что и наблюдалось въ моихъ опытахъ съ изолированными сердцами лягушекъ. Это же явленіе наблюдается и въ послѣднихъ опытахъ, гдѣ ясно замѣтно уменьшеніе амплитуды пульсовой волны, а кровяное давленіе тѣмъ выше, чѣмъ чаще пульс. Полученіе, поэтому, нѣкоторыми исследователями противорѣчивыхъ данныхъ находитъ себѣ объясненіе только въ призмѣннн ими различной дозировки того или другого испытуемого вещества. Cushny and Naten<sup>2)</sup> на собакахъ при помощи миокардиографа Roy-Adami наблюдали, что малыя дозы кофеина ускоряютъ ритмъ безъ особаго измѣненія размаховъ сердечныхъ сокращеній; при большихъ количествахъ ускореніе наступаетъ еще сильнѣе, но уже пульсовой объемъ предсердія начинаетъ уменьшаться, а въ дальнѣйшемъ страдаютъ и желудочки, и наконецъ мышца сердца ослабѣваетъ въ своей дѣятельности. Лифшицъ<sup>3)</sup> же находитъ, что кофеинъ видоизмѣняетъ характеръ дѣйствія, уменьшая діастолу сердечныхъ сокращеній, давая суперпозицію ихъ и даже тетанусъ сердца.

Въ виду этого вліянія Aubert<sup>4)</sup>, Haase<sup>5)</sup> и Pilcher<sup>6)</sup> и получали при внутривенномъ введеніи сравнительно большихъ дозъ кофеина пониженіе давленія крови съ учащеннымъ пульсомъ и уменьшеніемъ пульсовой амплитуды, такъ что, несмотря уже на значительную частоту сокращеній, эффектъ полезности работы сердца не дости-

1) Arch. f. experim. Pharm. Bd. 24. 1888.

2) Arch. internat. de Pharmacodyn. 9.

3) I. c.

4) I. c.

5) I. c.

6) Journ. Pharm. and exp. Ther. Bd. 3. 1912.

гался вследствие несовершенства его сокращений и изменения эластических свойств мышцы. Тоже самое явление наблюдалось мною и в опытах с гетероксантином, как больше сильно изменяющим эластическая свойства мышц, о котором также еще говорить Albanese <sup>1)</sup>, что при введении этого вещества в больших количествах наступает учащенная деятельность сердца с падением кровяного давления. Таким образом является несомненным, что алкилированные ксантины способны в той или другой степени повышать кровяное давление и помимо участия в этом центральной нервной системы. Триалкилксантины не отличаются между собою по действию в вызывании повышения кровяного давления и учащения пульса. Совершенно в тех же пределах количественного влияния колеблются и метокси- и этоксиалкилированные коффеины. При диметилксантинах наибольшее учащение пульса падает на параксантин, а за ним уже следует гетероксантин.

Эти опыты с перерезкой спинного мозга косвенно вполне подтверждают те наблюдения, которые мною были произведены относительно периферического влияния ксантинов на сосуды, т. е. никакого расширения сосудов при действии всех вышеуказанных алкилксантинов не происходит, так как в противном случае при подобной антагонистической функции сосудов не могло бы произойти повышения давления крови, принимая еще во внимание уменьшение при этом эластического растяжения сердечной мышцы. Едва ли возможно и в опытах Hebdorn'a и Santesson'a с коффеином, а Loeb'a с теоброминном, объяснять, подобно им, получение в больших количествах при пропускании через коронарные сосуды питательной жидкости с этими веществами повышенным кровоснабжением вследствие расширения этих сосудов, так как вель подобное явление совершенно свободно может прежде всего обуславливаться усилением и учащением деятельности самого сердца. Повышенное кровоснабжение сердца вторичного влияния несомненно существует при пьлости центральной нервной системы. В особенности оно выражено должно быть при действии триалкилксантинов, как больше сильно влияющих возбуждающим образом на вазомоторные центры, а при этих условиях повышенного давления от общего сужения сосудов в конечные сосуды, как не зависящие от вазострикторного центра (по

<sup>1)</sup> Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 43.

крайней мере до сих пор по отношению к ним не доказано его прямое отношение), подвергаются пассивному растяжению вследствие усиленного давления. Из самого дьяль, Meyer <sup>1)</sup>, на основании своих экспериментальных исследований, приходит к заключению, что увеличенное кровоснабжение сердца при коффеин действительно зависит только вследствие повышения кровяного давления.

Таким образом, на основании всех произведенных мною экспериментов можно прийти к следующим выводам:

На выражение закона эластического растяжения той или другой ткани весьма важное влияние оказывает структура ее.

Животная ткань, смотря по структуре, при растяжении не все графически выражаются гиперболой. Повидимому там, где составные элементы однородны, равномерно распределены и одинаково участвуют в натяжении с самого начала отягощения, как это, напр., подобно резинь, иметь место в сухожилиях, закон эластического растяжения выражается прямой линией, во время как графическое изображение упругого растяжения икроножной мышцы лягушки, вследствие неправильного и неравномерного расположения волокон в ней и неравномерности присоединения к растягиванию составных элементов этой ткани, ближе всего подходит к гиперболе. Но стоит только изменить тем или иным способом в этой системе первоначальное натяжение отдельных составных частей ее, напр., тетанизированием или влиянием веществ ксантиновой группы, как происходит изменение кривой растяжения в смысле приближения ее к прямой, и обратно—пучек равномерно натянутых резиновых нитей, дающей прямолинейную кривую эластического растяжения, при перегиб этого равномерного натяжения отдельных нитей его, растягивается по гиперболической кривой.

Все алкилированные ксантины влияют на скелетную мышцу возбуждающим образом, и это возбуждение стоит в прямом пропорциональном отношении к деактивации ксантинового ядра. Если мышца находится под влиянием средних доз и должна совершить при этом работу, аналогичную поднятию малых и постепенно увеличивающихся приблизительно до предельно опти-

<sup>1)</sup> Arch. Anat. u. Physiol., 223. 1912.

мажности грузовъ, при слабомъ побужденіи къ затратѣ энергіи, то эффектъ полезности суммарной работы за опредѣленный періодъ времени получается положительный, и онъ становится тѣмъ болѣе, чѣмъ сильнѣе дѣйствуетъ вещество.

Если скелетная мышца совершаетъ работу подѣ влияніемъ тѣхъ же самыхъ веществъ и при той же приблизительно дозировкѣ, но за предѣлами оптимальности и при максимальномъ раздраженіи ея прерывистымъ токомъ, то вышеназванный эффектъ полезности становится уже отрицательнымъ, и это уменьшение работы опять таки будетъ тѣмъ болѣе, чѣмъ меньше алкилировано ксантиновое ядро.

Въ этомъ уменьшеніи работы при подобныхъ условіяхъ ея совершения несомнѣнно играетъ громадную роль специфическое влияние вышеназванныхъ веществъ на контрактильное вещество мышцы въ механическомъ отношеніи, обуславливая большее или меньшее несовершенство эластическихъ свойствъ ея. Подѣ влияніемъ этихъ веществъ растяжимость уменьшается, кривая упругаго растяженія становится болѣе прямолинейной, а кривая обратнаго сокращенія менѣе совершенной противъ нормы.

Степень утомленія скелетной мышцы при дѣйствіи веществъ ксантиновой группы отъ производимой работы при обремененіи оптимальнымъ грузомъ и при частомъ, близкомъ къ максимальному, раздраженіи также находится въ опредѣленной зависимости отъ большей или меньшей алкилизации ксантина.

При дѣйствіи болѣе алкилированныхъ ксантиновъ площадь работы, произведенной за нѣкоторый періодъ времени вплоть до предѣловъ полнаго истощенія всѣхъ запасныхъ силъ мышцы, все еще имѣетъ положительное значеніе и превосходитъ въ % отношеніи площадь той же работы мышцы въ нормальномъ состояніи. Если при дѣйствіи этихъ веществъ періодъ утомленія нѣсколько и короче, зато интенсивность работы, производимой въ единицу времени въ начальномъ періодѣ, въ общемъ болѣе нормальной, что и даетъ въ результатѣ вышеуказанный излишекъ въ работѣ. При дѣйствіи мало алкилированныхъ ксантиновъ результатъ получается уже обратный; хотя интенсивность работы здѣсь болѣе высокая, но вслѣдствіе еще болѣе быстрого протеканія періода утомленія она не успѣваетъ предварять потерю работы въ полномъ ей объемѣ, что и даетъ отрицательный эффектъ.

Замѣна въ ксантиновомъ ядрѣ у азота метиловой группы этиловой въ количественномъ отношеніи не производитъ рѣзко за-

мѣтной разницы дѣйствія, нѣсколько большая разница въ дѣйствіи — въ сторону уменьшенія — наблюдается при метоксиге — resp. этоксилированіи триметилксантина. Что же касается значенія для дѣйствія изомернаго расположенія метиловыхъ группъ въ диметилксантинахъ, то усиленіе его (дѣйствія) болѣе всего становится присущимъ параксантину, менѣе — теофиллину, теоброминъ же занимаетъ среднее между ними положеніе.

При введеніи веществъ ксантиновой группы въ организмъ холлонокровныхъ животныхъ, въ конечномъ эффектѣ сердечной дѣятельности получается извѣстная разница по сравненію съ таковой при дѣйствіи на изолированный центральный органъ кровообращенія.

Алкилированные ксантины несомнѣнно повышаютъ дѣятельность изолированного сердца лягушекъ.

Чѣмъ менѣе алкилировано ксантиновое ядро, тѣмъ сильнѣе его влияние, оказываемое на самую сердечную мышцу, при этомъ — вслѣдствіе измѣненія соответствующимъ образомъ эластическихъ и сократительныхъ свойствъ ея — происходитъ уменьшеніе пульсового объема.

Изъ диметилксантиновъ наибольшимъ влияніемъ на изолированное сердце лягушекъ обладаетъ параксантинъ.

Процентъ повышенія работоспособности изолированного сердца лягушекъ при дѣйствіи метокси- и этоксикоффеиновъ колеблется приблизительно въ предѣлахъ влияния этилъ-диметилксантиновъ.

Различно алкилированные ксантины производятъ у лягушекъ при дѣйствіи центральной нервной системы въ той или другой степени учащеніе пульса и повышеніе кровяного давления; болѣе всего выраженное подѣ влияніемъ триалкилксантиновъ, въ значительно меньшей степени при диметилксантинахъ и еще менѣе значительно при гетероксантинѣ.

Повышеніе кровяного давления у лягушекъ подѣ влияніемъ метоксикоффеина колеблется въ предѣлахъ триалкилированныхъ ксантиновъ, подѣ влияніемъ же этоксикоффеина занимаетъ среднее мѣсто между коффеиномъ и теоброминомъ.

Среди изомерныхъ соединений триалкилированного ксантина наименѣе прессорнымъ влияніемъ обладаетъ этилпараксантинъ, а изъ диметилксантиновъ — параксантинъ.

Больше повышенному кровяному давлению у лягушек при действии триалкилксантинов соответствует и большая частота сокращений сердца.

При действии менее алкилированных ксантинов наблюдается обратная пропорциональность отношения между кровяным давлением и частотой пульса.

Больше высокое стояние кровяного давления при действии триалкилксантинов на холоднокровных животных *in toto* обуславливается большим влиянием их на центральную нервную систему — центры вазомоторов, которые производят большее сужение сосудов, а в силу этого и повышение давления крови, в то время как локализация действия менее алкилированных ксантинов хотя и не исключает некоторого влияния их на центральную нервную систему, но сосредоточивается больше уже периферически — в самом сердце.

Наблюдается известный параллелизм алкилизации ксантинов с силой производимого ими возбуждающего действия на центральную нервную систему.

По степени возбуждения центральной нервной системы холоднокровных животных метокс- и этоксикофенины стоят между триалкилксантинами и диметилксантинами.

Замѣна в ксантиновом ядре у азота метила этилом на изменение качественного действия в отношении возбуждения центральной нервной системы не имеет никакого значения, а количественная разница, за исключением этилпараксантина, колеблется в весьма небольших пределах.

При действии три — гер. больше алкилированных ксантинов никакого сужения или расширения кровеносных сосудов у лягушек наблюдать не приходится.

Алкилированные ксантины у собак, как и у лягушек, вызывают в той или другой степени повышение кровяного давления и учащение пульса.

Повышение кровяного давления при пѣлости центральной нервной системы стоит в прямой зависимости от большей степени алкилизации ксантинового ядра у азота.

Прессорное действие триалкилированных ксантинов коле-

блется приблизительно в одних и тех же пределах, и лишь этилпараксантин дает некоторое уменьшение.

Диметилксантины в отношении эффекта прессорного действия по сравнению с триалкилксантинами проявляются менее выражено, но зато под влиянием их наблюдается больше частый пульс, чем при триалкилксантинах.

Монометилксантин - гетероксантин вызывает еще больше частый пульс.

Этил - диметилксантины по качеству действия на сердце и центральную нервную систему несколько не отличаются от кофеина.

Группы метокс и этокс, находясь в кофеинѣ в соединении с С, а не с N, обуславливают пониженную возбудимость центральной нервной системы в противоположность возбуждению, наступающему при действии метилов, расположенных в кофеинѣ у N; при этом возбуждающее действие кофеина только угнетается, но не исчезает совсем.

Парализующее действие группы этокси в кофеинѣ преобладает над таковым же действием группы метокс.

Повышение кровяного давления при действии алкилированных ксантинов обуславливается возбуждением в той или другой степени центральной нервной системы — вазоконстрикторных центров.

Триалкилксантины наиболее обладают возбуждающим действием на центральную нервную систему теплокровных, при чем и здесь замѣна в триметилксантинѣ метила этилом не изменяет эффекта действия.

Алкилированные ксантины способны перебить в той или другой степени парализующее действие Chloral hydrat. на центральную нервную систему.

Диметилксантины значительно меньше участвуют в возбуждающем действии центральной нервной системы и еще менее гетероксантинѣ.

Метокс- и этоксикофенины по действию на центральную нервную систему теплокровных стоят между триалкилксантинами и диметилксантинами.

Наблюдаемое при внутривенном введении алкилированных ксантинов в момент инъекции падение кровяного давления является каждый раз только скоропребоящим и обуславливается местным влиянием их на сердце, вызывая временное

ослабление дѣятельности его съ учащеніемъ пульса, что, по-видимому, слѣдуетъ понимать какъ рефлексъ со стороны эндокардіа.

По исключеніи вазоконстрикторныхъ центровъ наблюдается параллелизмъ повышения давленія крови съ учащеніемъ пульса и съ ббльшей деаклилизацией ксантина.

Учащеніе дѣятельности сердца, подъ вліяніемъ триалкилксантиновъ, кромѣ возможнаго въ той или другой степени возбужденія этими веществами центровъ ускорителей, главнымъ образомъ зависитъ отъ периферическаго вліянія ихъ на него.

Заканчивая настоящее изслѣдованіе, произведенное мною въ Гёттингенскомъ и Тюбингенскомъ Фармакологическихъ Институтахъ подъ руководствомъ проф. С. Jacobj, не могу не выразить ему — какъ своему дорогому учителю и другу — самой искреннѣйшей и глубокой благодарности за любезно оказанное содѣйствіе и помощь въ этой работѣ. Нѣкоторые дополнительные опыты были произведены мною въ Московскомъ Фармакологическомъ Институтѣ въ бытность мою лаборантомъ его.

Приношу также мою глубокую благодарность Директору этого Института проф. С. И. Чирвинскому.

Москва 1 марта 1913 г.

## Указатель литературы.

Къ стр. 4.

- 1) Brown, Crum and Fraser. On the connexion between chemical const. and physiologic. action.  
— Transact. Roy. Soc., Edinburgh, 1868, XXV, pp. 151—204.  
— Journ. of Anat. and Physiol., 1868, II, № 11, pp. 224—242.  
— Proc. Roy. Soc., Edinburgh, 1869, VI, pp. 461—464, 556—561.
- 2) Schroff. — Wochenbl. d. Zeits. d. Ges. d. Aerzte, Wien, 1866, 6, p. 157.
- 3) v. Meyer. Geschichte der Chemie. II Aufl. p. 59.

Къ стр. 7.

- \*) S. Fränkel. Die Arzneimittelsynthese auf Grundlage der Beziehungen zwischen chemischem Aufbau und Wirkung. 2 Aufl. Berlin, 1906, pp. 17—66.
- 1) L. Spiegel. Chemische Konstitution und physiologische Wirkung. — Sammlung chem. und chem.-tech. Vorträge. Bd. XIV, 1909, p. 94.
- 2) Cohn. Nothnagel in Rosbach. Pyrocinetro из фармаколог. 5-ое издан., p. 491.
- 3) Richardson. Med. Times and Gazette. 1869, 2, p. 703. 1871, Sept. p. 371—Oct. p. 490.
- 4) Rabuteau. L'Union médicale, 1870.  
" Considération et recherches nouvelles sur la loi atomique ou thermique.  
— Compt. rend. Soc. biol. 1882, p. 376.
- 5) Dejaridin-Beaumez et Audige. Recherches expérimentales sur la puissance toxique des alcools. Paris, 1879.
- 6) Jaffroy et Serrevaux. — Arch. d. méd. expér. 1896, p. 473.—1897, p. 381.

Къ стр. 8.

- \*) Pohl. — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 1893, p. 281.
- \*\*) Wältz u. Dietrich. Die Beteiligung d. Methylalkohols u. d. Aethylalkohols am gesamt. Stoffumsatz im tierisch. Organismus.  
— Biochem. Zeitschr. 40, p. 15.
- 1) S. Fränkel. [см. \*] къ стр. 7.
- 2) Chassevaux et Garnier. Toxicité d. benzène et d. quelques hydrocarbures arom. homologues.  
— Compt. rend. Soc. biol. 55, p. 1255.  
— Arch. intern. d. Pharmacol. et. Therap. 1905, 14, p. 93.

- 3) *Cincona*. — Ann. di chim. et di farmacol. 1877 u. 1891.
- 4) *Stahlschmidt*. — Poggendorff's Annalen. CVII, p. 513.
- 5) *Bornstein*. — Arch. intern. d. Pharmacod. et. Thérap. 7, p. 335.
- 6) *S. Fränkel*. [ex. 3] № ер. 7].
- 7) *Loew*. Ueber Giftwirkung.  
— Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. 40, p. 437.
- 8) *Giacosa*. Sur la transformation d. nitriles dans l'organisme. — Zeitschr. f. physiol. Chemie 8, p. 95.
- 9) *Classéant et Garnier*. [ex. 2] № ер. 8].
- 10) *W. Pauli*. — Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wiss. Wien. 1904.
- 11) *Heffter*. Ueber d. Verhalten d. Thiophens im Thierkörper.  
— Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. 39, p. 420.
- 12) *Schroff*. [ex. 2] № ер. 4].
- 13) *Jolyet et Colours*. — Compt. rend. d. l'Acad. d. Sc. 66, p. 1131. 1868.
- 14) *Brown Cruin and Fraser*. [ex. 1] № ер. 4].
- 15) *Bachheim u. Loos*. — Eckhard's Beiträge z. Anat. u. Physiol. V, p. 179.

*Ko emp. 9.*

- 1) Ehrlich u. Michaelis. — Festschr. f. v. Leyden. Bd. I.
- 2) *E. Baumann u. A. Kast*. Ueber d. Beziehungen zwischen chemisch. Constitution u. physiol. Wirkung bei einigen Sulfonen. — Zeitschr. f. physiol. Chemie 14, p. 52.
- 3) *Barabini*. — Ann. di chim. et di farmacol. 1892. XV.
- 4) *S. Weber*. Ueber d. Giftigkeit d. Schwefelsäuredimethylesters u. einiger verwandter Ester d. Fettsäure.  
— Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 47, p. 113.

*Ko emp. 11.*

- 3) *Scherer*. — Liebig's Annal. d. Chem. u. Pharm. 112, p. 257.
- 1) *Okerblom*. Die Xanthinkörper d. Nebennieren.  
— Zeitschr. f. physiol. Chem. 28, p. 60.
  - 2) *Burian u. Schur*. Ueber Nucleinbildung im Säugethierorganismus.  
— Zeitschr. f. physiol. Chemie. 23, p. 55.
  - 3) *Strecker*. Untersuch. ü. d. chemisch. Beziehungen zwischen Guanin, Xanthin, Theobromin, Caffein u. Kreatinin.  
— Liebig's Ann. d. Chem. u. Pharm. 118, p. 151.
  - 4) *Phipson*. — Jahresber. ü. d. Fortsch. d. Chemie. 1863, p. 534.
  - 5) *Salomon*. — Jahresber. ü. d. Fortsch. d. Chemie. 1881.
  - 6) *Lippman*. — Bericht. d. deutsch. chem. Gesellsch. 29, p. 2618.
  - 7) *Krüger u. Salomon*. Die Alloxurlösen d. Harns.  
— Zeitschr. f. physiol. Chemie. 24, p. 364.
  - 8) *Schültenhelm u. Krüger*. Die Purinkörper d. menschlichen Faeces.  
— Zeitschr. f. physiol. Chemie. 35, p. 153.
  - 9) *Stenhouse*. Ueber d. getrocknet. Caffeeblätt. v. Sumatra, welche dort als Surrogat f. Thee u. Caffee benutzt werden.  
— Liebig's Ann. d. Chem. u. Pharm. 89, p. 244.
  - 10) *Corpus*. Ueber d. Caffeeblätt. als Surrogat d. Theeblättern.  
— Liebig's Ann. d. Chemie u. Pharm. 93, p. 127.

- 11) *Jobst*. Theein identisch mit Caffein.  
— Liebig's Ann. d. Chemie u. Pharm. 25, p. 63.
- 12) *Beilstein*. Handbuch d. organisch. Chemie. III. Aufl. p. 957.
- 13) *Müller*. Chemische Untersuch. d. chinesis. u. javanischen Thees.  
— Liebig's Ann. d. Chem. u. Pharm. 28, p. 314.
- 14) *Berthelmit u. Dechastelus*. Chemisch. Untersuch. d. Guarana.  
— Liebig's Ann. d. Chem. u. Pharm. 36, p. 90.
- 15) *Stenhouse*. Ueber d. Theein u. seine Darstellung.  
— Liebig's Ann. d. Chem. u. Pharm. 45, p. 336. 46, p. 227.

*Ko emp. 12.*

- 1) *E. Schmidt*. Liebig's Ann. d. Chem. u. Pharm. 217, p. 306.
- 2) *Auffeld*. Jahresber. ü. d. Fortsch. d. Chemie. 1865, p. 635.
- 3) *Philips*. — Aroth. Zeitung. Bd. 21. — Chem. Centrbl. 1907. Bd. II, p. 1493.  
— Aethyltheobromin. — Bericht. d. deutsch. chem. Ges. 9, p. 1308 b.

*Ko emp. 13.*

- 1) *Heckel u. Schlagdenhaufen*. — Jahresber. ü. d. Fortsch. d. Chemie. 1882, p. 1162.
- 2) *Krüger*. — Bericht. d. deutsch. chem. Ges. 32.
- 3) *Kossel*. Ueber d. Theophyllin, einen neuen Bestandteil d. Thees.  
— Zeitschr. f. physiol. Chemie. 13, p. 298.
- 4) *Krüger*. [ex. 2] № ер. 13].

*Ko emp. 14.*

- 1) *Salomon*. — Bericht. d. deutsch. chem. Ges. 16, p. 195. 18, p. 3406.  
*Thudichum*. — Zeitschr. f. Physiol. Chemie. 11, p. 415.
- 2) Ueber d. Verhalten d. Coffeins u. d. Theobromins im Organismus.
- 3) *Albanese*. — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 35, 449.
- 4) *Bomlynski u. Gottlieb*. [ex. 11] № ер. 17].

*Ko emp. 15.*

- 1) *Böhreger u. Söhne*. — Chem. Centrbl. Bd. II, p. 605.

*Ko emp. 16.*

- 1) *P. Hös*. Kerne d. Vogel — u. Schlangenblutkörperchen. — Hoppe-Seyler's med.-chem. Untersuch. 1871, II, 4, p. 441.
- 2) *F. Hoppe-Seyler*. Ueber d. chem. Zusammenstz. d. Eiters. — Hoppe-Seyler's med.-chem. Untersuch. 1871, II, 4, p. 486.
- 3) *E. Miescher*. Die Spermatozoen einiger Wirbeltiere. — Verhandl. d. naturforsch. Ges. zu Basel 1874 VI, p. 188.
- 4) *J. Kossel*. Ueber d. basischen Stoffe d. Zellkerns. — Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 22 (1896) p. 176.
- 5) *O. Schmiedberg*. Ueber die Nucleinsäure aus der Lachs Milch. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 43 (1900) p. 57.
- 6) *L. Lillienfeld*. Hämatol. Untersuch. — Arch. (Anat. u.) Physiol. 1892 p. 128.

- 7) *Haiskamp*. Ueber d. Eiweisskörper der Thymusdrüse. — Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 32 (1901) p. 145.
- 8) *A. Schittenhelm*. Bemerkungen ü. d. Nucleinstoffw. — Arch. klin. Mediz. Bd. 89 (1906) p. 266.
- 9) *H. Stendel*. A. Schittenhelm. Der Nucleinstoffwechsel u. seine Störungen Iena. 1910.
- 10) *R. Barian*. Ueber d. oxydat. u. die vermeintl. synthet. Bild. v. Harnsäure im Rinderleberauszug. — Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 43 (1905) p. 497.

*Ko emp. 17.*

- 1) *F. Miescher*. Statist. u. biolog. Beitr. z. K. vom Leben des Rheinlachs. 1880.
- 2) *A. Tichoniroff*. — Chem. Studien ü. d. Entwickl. d. Insekten Eier. — Zeitschr. f. physiol. Chemie IX (1885), p. 518.
- 3) *A. Kossel*. Weit. Beitr. zur Chemie des Zellkernes. — Zeitschr. f. physiol. Chemie. X (1886), p. 248.
- 4 — 5) *R. Barian u. H. Schur*. Ueber Nucleinbild. in Säugtierorg. — Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 23 (1897), p. 55.
- 6 — 7) *L. B. Meudel u. C. L. Leavenworth*. — Chem. Stud. über d. Wachstum. — Americ. Journ. of Phys. Bd. 21 (1907), p. 77.
- 8) *Thudichum*. Untersuch. über d. Alkaloide des Harns. — Ann. of Chem. med. London 1879. Vol. I. p. 160.  
*G. Salomon*. Untersuch. üb. d. Xanthinkörper d. Harns. — Zeitschr. f. physiol. Chemie II. (1887) p. 410.
- 9) *M. Krüger u. G. Salomon*. Die Konstit. des Heteraxanth. u. seine physiol. Bedeut. — Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bb. 21 (1895) p. 169.
- 10) *Albanese*. Ueber d. Verhalten d. Koffeins u. Theobromins im Organismus. — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 35 (1895), p. 449.
- 11) *Bondzynski u. R. Gottlieb*. Ueber Methylxanthin, ein Stoffwechselprod. des Theobromins u. Koffeins. — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 36 p. 45.  
 — Über d. Konstit. des nach Koffein u. Theobromin im Harn auftretend. Methylxantins. — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 37 p. 385.
- 12) *M. Krüger*. Ueber b. Abbau des Koffeins im Organismus des Kaninchens. — Chem. Ber. Bd. 32 (1899) p. 3376.  
 — Ueber d. Abbau des Koffeins im Organismus des Hundes — Chem. Ber. Bd. 32 (1899) p. 2918.  
*M. Krüger u. J. Schmidt*. — Das Verhalten v. Theobromin im Organism. des Menschen. — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 45 (1901) p. 259.  
 — Der Abbau des Theophyllins, 1, 3 — Dimethylxanth. im Organ. des Hundes — Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. 36 (1902) p. 1.  
 — Der Einfluss des Koffeins u. Theobromins auf d. Ausscheid. d. Purinkörper im Harn. — Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 32 (1901) p. 104.
- 13) *G. Salomon u. C. Neuberg*. Ueber d. Vorkomm. v. Heteroxanthin im norm. Hundeharn. — Festschr. f. Salrowski. Berlin. 1904.

*Ko emp. 20.*

- 1) *Streintz*. — Poggendorf. Annal. 153, p. 387. 1874.

*Ko emp. 21.*

- 1) *Marey*. Du mouvement dans les fonctions de la vie. Paris. 1868.
- 2) *Blix*. Oftalmometrisca studier. — Upsala Förhandl. 1880. 15, pp. 349—440. Skand. Arch. f. Physiol. 3, p. 295. 1891.
- 4) *Brodie*. The extensibility of muscle. — Journ. of Anat. and Physiol. 1895. 29, p. 367.
- 5) *Haycraft*. — The Journ. of Physiol. 1904. 31, p. 392.
- 6) *C. Jacoby*. Elasticitätsbestimmung lebenden Gewebes. — Sitz. d. med. Gesellsch. in Göttingen. 14. Juni. 1906.

*Ko emp. 22.*

- 1) *E. Weber*. Wagner's Handwörterbuch d. Physiol. III, p. 29. 1846.

*Ko emp. 23.*

- 1) *L. Hermann*. Рукописно ко физиология. Общая физика. Т. I, ч. I. 1885.
- 2) *Wertheim*. Mémoire sur l'élasticité et la cohésion d. principaux tissus d. corps humain. — Ann. d. chimie et de physique. XXI, p. 385. 1847.

*Ko emp. 24.*

- 1) *Wertheim*. [ex. 2] № стр. 23.]
- 2) v. *Wittich*. — Amtl. Ber. über d. Naturf. — Vers. zu Hannover. 1865, p. 238.

*Ko emp. 25.*

- 1) *Marey*. [ex. 1] № стр. 21.]
- 2) *Blix*. Bidrag till läran om muskelenelasticiteten. — Upsala läkare-förenings förh. 1874. IX pp. 555—577.  
 — Upsala läkare-förenings förh. 1874. IX pp. 555—577.
- 3) *Lorén*. Tigerstedt. Handbuch d. Physiol. d. Menschen. Bd. II, p. 4.
- 4) *Donders*. Luciani. Physiologie d. Menschen. Bd. III.
- 5) *van Mansfelt*. Over de elasticiteit der spieren. Dissert. Utrecht. 1863.
- 6) *Chauveau*. { Luciani. Physiologie d. Menschen. Bd. III.
- 7) *Lautani*. {
- 8) *Brodie*. [ex. 4] № стр. 21.]
- 9) *Haycraft*. [ex. 5] № стр. 21.]
- 10) *Dreser*. Ueber d. Messung d. durch pharmakol. Agent. bedingten Veränderungen d. Arbeitsgrösse u. d. Elasticitätszustände d. Skelettmuskels. — Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 27 p. 50.

*Ko emp. 28.*

- 1) *Fick*. Experimenteller Beitrag z. Lehre von der Erhaltung der Kraft bei der Muskelzusammenziehung. — Untersuchungen aus dem physiol. Laborat. d. Züricher Hochschule. Wien. 1860. № 1.  
 — Mechanische Arbeit u. Wärmeentwicklung bei d. Muskeltätigkeit. Leipzig. 1882.

*Ko emp. 29.*

- 1) *Nevander*. Tigerstedt. Handbuch d. Physiol. d. Menschen. Bd. II, p. 5.

Къ стр. 30.

- 1) *Golo*. Dehnungsversuche an gelähmten Muskeln. — Zeitsch. f. Biologie 46, p. 38. 1904.
- 2) *Dresler*. [см. 10] къ стр. 25].

Къ стр. 35.

- 1) *Rosbach*. } Luciani. Physiologie d. Menschen. Bd. III.
- 2) *Aurep*. }
- 3) *Kobert*. Über d. Einfluss verschied. pharmakol. Agent. auf die Muskelsubstanz. — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. XV, pp. 22—80. 1882.
- 4) *Dresler*. [см. 10] къ стр. 25].
- 5) *Golo*. [см. 1] къ стр. 30].

Къ стр. 36.

- 1) *Kobert*. [см. 3] къ стр. 35].
- 2) *Dresler*. [см. 10] къ стр. 25].

Къ стр. 43.

- 1) *Fick*. [см. 1] къ стр. 28.]

Къ стр. 44.

- 1) По личному сообщению Prof. Bürker'a.
- 2) *Fick*. Myothermische Untersuchungen. 1872.

Къ стр. 47.

- 1) *Fihlene*. Über einige Wirkungen des Xanthins, Caffeins u. s. w. — Arch. f. Anat. u. Physiol. (Physiol. Abt.) 1886. p. 72.
- 2) *Paschkeis u. Pal*. Über die Muskelwirkung d. Caffeins, Theobromins, u. Xanthins. — Wiener mediz. Jahrbücher. 1886. № 7.
- 3) *Buchheim u. Eisenmenger*. Über d. Einfluss einiger Gifte auf die Zuckungscurve des Froschmuskels. — Eckhard's Beiträge z. Anatomie u. Physiol. Bd. V, pp. 73—145. 1870.
- 4) *Albanese*. Ueber d. Wirkungen des 7 — und des 3 — Methylxanthins. — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 43, p. 305.

Къ стр. 49.

- 1) *O. Schmiedeberg*. Ueber d. Verschiedenheit d. Caffeinwirkung an R. temp. u. R. escul. — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 2, p. 62. 1874.
- 2) *C. Jacoby u. I. Golowinski*. Ein Beitrag z. Frage der verschiedenen Wirkung d. Caffeins auf R. escul. u. R. tempor. — Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Suppl. — Bd. 1908, p. 256.
- 3) *O. Schmiedeberg*. [см. 1] къ стр. 49.]
- 4) *Paschkeis u. Pal*. [см. 2] къ стр. 47.]
- 5) *Albanese*. [см. 4] къ стр. 47.]

Къ стр. 50.

- 1) *Н. П. Гурвичев*. Основы фармакологии 1904. 1909 — p. 338 и 1913 — p. 252.

Къ стр. 58.

- 1) *Buchheim u. Eisenmenger*. [см. 3] къ стр. 47.]
- 2) *Johannsen*. Über die Wirkung d. Caffeins. Dissert. Dorpat. 1869.
- 3) *Albert*. Ueber d. Caffeingehalt d. Kaffeegetränkes u. ü. d. Wirkung d. Caffeins. — Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. V, p. 589. 1872.
- 4) *Haase*. Untersuchungen über d. Wirkung d. Caffeins. Dissert. Rostock. 1871.

Къ стр. 59.

- 1) *Albers*. Ueber d. eigenthüml. Wirkung d. Theeinum u. Caffeinum citric. auf d. thierisch. Körper. — Deutsche Klinik. 1852. № 51, pp. 537—577.
- 2) *J. Hoppe*. Die Nervenwirkungen der Arzneimittel. — Hoppe's Schrift (therapeut.-physiolog. Arbeit.) II. III. 1856.
- 3) *Klemptner*. Ueber d. Wirkung. des destill. Wassers u. d. CofE auf d. Muskeln u. ü. die Ursache d. Muskelstarre. Dissert. Dorpat. 1883.
- 4) *Paschkeis u. Pal*. [см. 2] къ стр. 47.]
- 5) *Milrad*. Ueber d. Einfluss verändert. Muskelreizbarkeit. auf d. Folgen mechanisch. Muskelreizung. — Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1886. Bd. 20, p. 217.
- 6) *Baldi*. Azione della cantina, dell'allantoina e dell' allossantina comparata a quella della caffeina in rapporto più specialmente con la eccitabilità muscolare. — La Terapia Moderna. 1891. № 12.
- 7) *Fihlene*. [см. 1] къ стр. 47.]
- 8) *Kobert*. [см. 3] къ стр. 35.]

Къ стр. 60.

- 1) *Fihlene*. [см. 1] къ стр. 47.]
- 1) *Helmholtz*. — Arch. f. Anat. u. Physiol. (Physiol. Abt) 1848.

Къ стр. 61.

- 1) *Dr. Bois-Reymond*. Z. Hermann. Руководство къ физиологии. Мышцы. Т. 1, ч. 1.
- 2) *Chawcan*. } Голодь. Физиология человека. 1907.
- 3) *Kaufmann*. }
- 4) *Heidenhain*. Mechan. Leistung, Wärmewentw. u. Stoffumsatz bei d. Muskelthätigkeit. Leipzig. 1864.
- 5) *Herman*. [см. 1] къ стр. 23.]
- 6) *Pflüger*. — Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. II (zur. no Schenk'y).
- 7) *Montgomery*. Zur Lehre von d. Muskelcontract.
- 8) *Shenk*. Ueber d. Einfluss d. Spannung auf d. Wärmebildung d. Muskels. — Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. XV, p. 497.
- 9) *Kügler*. Ueber d. Starre d. Säugethiermuskels. Dissert. Dorpat. 1883.

- 10) *c. Fürth*. Zur Gewebechemie d. Muskelplasmas.  
— Ergebnisse d. Physiologie, Bd. I, p. 110—123, 1902.

*Kz cmp. 62.*

- 1) *Baldi*. [см. 6] кз стр. 59.]
- 2) *Fühle*. [см. 1] кз стр. 47.]
- 3) *Paschkis u. Pol*. [см. 2] кз стр. 47.]
- 4) *Solomon*. Die physiologische Wirkungen des Paraxanthins.  
— Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XIII, p. 187, 1888.

*Kz cmp. 77.*

- 1) *Dreser*. [см. 10] кз стр. 25.]
- 2) *Henze*. Der chemische Demarkationsstrom in toxicolog. Beziehung.  
— Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 92, p. 451.

*Kz cmp. 84.*

- 1) *Blix*. Studien über Muskelwärme.  
— Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 12, p. 52.

*Kz cmp. 96.*

- 1) *Rosbach u. Harteneck*. Muskelversuche an Warmblütern.  
— Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. XV, p. 11.]
- 2) *Kobert*. [см. 3] кз стр. 35.]

*Kz cmp. 98.*

- 1) *Bürker*. Experimentelle Untersuchungen über Muskelwärme.  
— Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 80, p. 533. Bd. 81, p. 399. Bd. 109, p. 217.

*Kz cmp. 101.*

- 1) *Léven*. Action physiolog. et médicament. de la caféine.  
— Arch. d. physiol. norm. et pathol. 1868. I, pp. 179—189.  
Action physiolog. de la théine.  
— Arch. d. physiol. norm. et pathol. 1868. I, pp. 470—471.
- 2) *I. Забл. тов.*. О физиологическом дѣйствіи димоникси. кофеина.  
— Медицинскій Вѣстникъ. 1861. № 30, 31, 33 и 35.  
— Медицинскій Вѣстникъ. 1861. № 30, 31, 33 и 35.
- 3) *Pässler*. Experiment. Untersuchung. ü. d. allgem. Therapie d. Kreislaufstörung bei acuten Intoxicationskrankheiten.  
— Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1899. Bd. 64, pp. 740—745.
- 4) *Brown-Séguard*. De l'action physiologique de la caféine et de la théine.  
— Arch. de physiol. norm. et pathol. 3. 1868.
- 5) *Sautesson*. Einige Versuche ü. d. Wirkung d. Coffeins auf d. Herz d. Kaninchens, so wie ein Vergleich zwischen d. Coffein- und Digitalinwirkung.  
— Skandin. Arch. f. Physiol. Bd. 12, 1902, pp. 259—297.
- 6) *Loewi*. Ueber d. Mechanismus d. Coffeindiurese.  
— Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1905. Bd. 53, pp. 15—32.
- 7) *O. Schmiedeberg*. Grundriss d. Pharmakologie, 1909.
- 8) *H. Scholtz*. Coffeinum.

- Real-Enzyklopädie d. des. Heilk. v. Prof. A. Eulenb. 1885. Bd. 4. pp. 355—363.

- 9) *H. Tappeiner*. Lehrbuch d. Arzneimittellehre. 1910.
- 10) *A. Kunkel*. Handbuch d. Toxicologie Bd. 2, 1901.
- 11) *Lauder Brunton*. Handbuch der allgem. Pharmakologie und Therapie. 1893.
- 12) *Г. Яковлевъ*. Критическій разборъ диссертациі г. Забл. тов. о физиологич. дѣйствіи димоникси кофеина. Спб. 1862.
- 13) *Albert*. [см. 3] кз стр. 58.]
- 14) *Hause*. [см. 4] кз стр. 58.]

*Kz cmp. 102.*

- 1) *Binz*. Beiträge zur Kenntnis d. Kaffeebestandteile.  
— Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 9, p. 31, 1878.
- 2) *Wagner*. Experim. Untersuch. ü. d. Einfluss d. Coffeins auf's Herz u. Gefässapparat. Dissert. Berlin. 1885.
- 3) *Léblond*. Étude physiolog. et thérapeut. de la caféine. Thèse. Paris. 1883.
- 4) *Н. П. Краковск.* Основы фармакологии. 1904, 1909 и 1913.
- 5) *Cohnstein*. Über d. Einfluss d. Theobromins, Coffeins u. einiger z. dieser Gruppe gehörig. Substanz. auf d. arteriell. Blutdruck. Dissert. Berlin. 1892.
- 6) *Bock*. Über die Wirkung d. Coffeins u. Theobromins auf d. Herz.  
— Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 3, p. 367, 1900.
- 7) *Maki*. Über den Einfluss d. Camphers, Coffeins u. Alcoholis auf d. Herz.  
Dissertation. Strassburg. 1884.
- 8) *Lauderbrun u. Tagerstedt*. Studien über d. Blutvertheilung im Körper.  
— Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 4, p. 241, 1893.
- 9) *Wagner*. [см. 2] кз стр. 102.]
- 10) *Binz*. [см. 1] кз стр. 102.]
- 11) *D. Leech*. Citrate of caffeine as a diuretic.  
— The Practitioner. London. 1880. Vol. 24, pp. 241—253, pp. 401—412. Vol. 25, pp. 25—34.
- 12) *Glape*. Über d. Wirkung d. Coffeinsalze bei Herzkrank. Dissert. Berlin. 1884.

*Kz cmp. 103.*

- 1) *C. Jakob*. Einfluss d. Veronals auf Temperatur, Atmung und Circulation.  
— Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 66, p. 261.

*Kz cmp. 110.*

- 1) Mitscherlich. Der Cacao und d. Chocolate. Berlin. 1859.
- 2) *Léven*. [см. 1] кз стр. 101.]
- 3) *Léblond*. [см. 3] кз стр. 102.]
- 4) *Voit*. Untersuchungen über d. Wirkungen des Kochsalzes, d. Kaffe's u. d. Muskelbewegungen auf d. Stoffwechsel. München. 1860.
- 5) *Lohausen*. [см. 2] кз стр. 58.]
- 6) *Hoppe*. [см. 2] кз стр. 59.]
- 7) *Wagner*. [см. 2] кз стр. 102.]
- 8) *Stahlmann u. Falck*. Beiträge zur Kenntnis der Wirkungen d. Kaffees.  
— Virchow's Arch. Bd. XI, p. 342, 1857.
- 9) *Glape*. [см. 12] кз стр. 102.]

- 10) *Albert u. Haase*. Über d. Coffeingehalt des Kaffegetränkes u. über d. Wirkungen des Coffeins.  
— *Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. V p. 589. 1872.*
- 11) *Albers*. Über die Wirkung d. Theins auf das Herz u. d. physiolog. Wirkung d. Coffeins.  
— *Deutsche Klinik. 1853, № 34.*
- 12) *Johannsen*. [см. 2] къ стр. 58].
- 13) *Voit*. [см. 4] къ стр. 110].
- 14) *Stuhlmann u. Falk*. [см. 8] къ стр. 110].
- 15) *Leblond*. [см. 3] къ стр. 102].
- 16) *Maki*. [см. 7] къ стр. 102].

Къ смр. 111.

- 1) *C. Jacoby*. Zur Physiologie d. Herzens unter Berücksichtigungen d. Digitalis Wirkung.  
— *Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 44 p. 368.*

Къ смр. 132.

- 1) *Leblond*. [см. 3] къ стр. 102].
- 2) *Hoppe*. [см. 2] къ стр. 59].
- 3) *Wagner*. [см. 2] къ стр. 102].
- 4) *Favel*. De l'action de quelques médicaments sur le cœur. Thèse. Lyon. 1878.
- 5) *Gluge*. [см. 12] къ стр. 102].
- 6) *Dresser*. Über Herzarbeit und Herzgifte. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1888. Bd. 24, p. 221.*

Къ смр. 133.

- 1) *Frank u. Weinland*. Die Wirkung von Coffein auf den Herzmuskel.  
— *Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. u. Physiologie in München. 1890. Bd. 15.*
- 2) *Maki*. [см. 7] къ стр. 102].
- 3) *Johannsen*. [см. 2] къ стр. 58].
- 4) *Glause*. Zur Kenntniss der Hemmungsmechanismen des Herzens. Dissert. Bern. 1884.
- 5) *Heubel*. Heinz. Handbuch der experiment. Pharm. u. Path. Bd. 1.
- 6) *Färth*. Über d. Einwirkung v. Giften auf d. Eiweisskörper d. Muskelplasma und ihre Beziehung zur Muskelstarre.  
— *Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 37, p. 389.*
- 7) *Haynes*. Beiträge zur Verwendung der Herztonika.  
— *Folia Therapeutica. Okt. 1907.*
- 8) *Albanese*. [см. 4] къ стр. 47].
- 9) *Lazzaro*. — *Annali d. Farmakol. et Terapia. 1890.*

Къ смр. 135.

- 1) *Coysewell*. — *Lancet. II, p. 491. 1852.*
- 2) *Albers*. [см. 1] къ стр. 59].
- 3) *Stuhlmann u. Falk*. [см. 8] къ стр. 110].
- 4) *Mitscherlich*. [ср. 1] къ стр. 110].
- 5) *Hoppe*. [см. 2] къ стр. 59].
- 6) *Albert*. [см. 3] къ стр. 58].

- 7) *Haase*. [см. 4] къ стр. 58].
- 8) *Kurzack*. Die Wirkungen d. Kaffeins auf Thiere.  
— *Zeitschr. d. k. k. Ges. d. Aerzte zu Wien. 1860. p. 626.*
- 9) *Leven*. [см. 1] къ стр. 101].
- 10) *Voit*. [см. 4] къ стр. 110].
- 11) *Peretti*. Zur Toxicologie d. Coffeins. Dissert. Bonn. 1875.
- 12) *Buchheim u. Eisenmenger*. [см. 3] къ стр. 47].
- 13) *O. Schmiedeberg*. Grundriss d. Pharmakologie. 1909.
- 14) *Fählene*. [см. 1] къ стр. 47].
- 15) *Fählene*. [см. 1] къ стр. 47].
- 16) *Nemmann*. Über toxicol. verschiedenh. funct. verschiedener Muskelgruppen.  
Dissert. Bern. 1883.
- 17) *C. Jacoby u. F. Golowinski*. [см. 2] къ стр. 49].
- 18) *C. Jacoby u. F. Golowinski*. [см. 2] къ стр. 49].

Къ смр. 136.

- 1) *Salomon*. Die physiologische Wirkungen des Paraxanthins. — *Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1883. Bd. XIII, p. 187.*
- 2) *Kröger u. Salomon*. [см. 9] къ стр. 17].
- 3) *Albanese*. [см. 4] къ стр. 47].
- 4) *Котлярь*. Къ фармакологін мелановой группы (этилатообромия). *Врачъ. 1898. № 40, 41 u. 42.*
- 5) *Fählene*. [см. 1] къ стр. 47].
- 6) *Golstein*. [см. 5] къ стр. 102].

Къ смр. 137.

- 1) *C. Jacoby*. Zur Frage nach der Ursache d. Strychninlähmung.  
— *Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 57, p. 399.*  
*C. Jacoby*. [см. 1] къ стр. 103].

Къ смр. 145.

- 1) *Hoppe*. Über die Wirkungen des Coffeins.  
— *Günsb. Zeitschr. № F. 1, p. 112. 1859.*
- 2) *Voit*. [см. 4] къ стр. 110].
- 3) *Beyer*. Heiz. Handbuch d. exp. Pharm. u. Pathol. II.
- 4) *Исаевскій*. Къ методичн изученію сосудовитат. и сосудорастир. средствъ.  
— *Русскій Врачъ. 1912. № 8.*
- 5) *Haynes*. [см. 7] къ стр. 133].
- 6) *Loewi*. } Untersuchungen zur Physiologie u. Pharmakologie d. Nieren-
- 7) *Fletscher*. } funktion.
- 8) *Henderson*. } — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 53, p. 15. 1905.*
- 9) *Roy*. — *Proc. of the Cambridge philosoph. Society. 1883. Vol. IV, p. 110.*
- 10) *Bradford and Phillips*. On the action of certain Drugs on the circulation and secretion of the Kidney.  
— *The Journ. of Physiol. 1887. Vol. VIII, p. 117—132.*
- 11) *Starling*. — *Journ. of Physiol. 1901 p. 259.*
- 12) *Gottlieb u. Magnus*. Über die Beziehungen der Nierencirculation zur Diuresis  
— *Arch. f. experim. Path. u. Pharm. 1901. Bd. 45, pp. 223—247.*

- 13) *Landergræn u. Tagerstedt*. [см. 8] кь стр. 102].  
 14) *B. Зандсон*. Кь вопросу о дѣйстви ядовъ на сосуды изолированныхъ почекъ.  
 — *Русскій Врачъ*. 1904. № 15, p. 530.  
 15) *Gottlieb, H. Meyer u. Gottlieb*. Die experiment. Pharmacologie. 1911.  
 16) *Holabom*. Über d. Einwirkung verschiedener Stoffe auf d. isolirte Säugethierherz.  
 — *Skand. Arch. f. Physiol. Bd. IX*, p. 1.

*Къ стр. 146.*

- 1) *Loeb*. Über d. Beeinflussung d. Koronarkreislaufs durch einige Gifte.  
 — *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 51*, p. 64.  
 2) *Bego et Plumier*. Action cardiovasculaire de quelques dérivés xanthiques.  
 — *Journ. d. Physiol. et d. Pathol. gén. 1906. Vol. III* № 1, p. 10—21.  
 3) *Haynes*. [см. 7] кь стр. 133].  
 4) *Munk*. Zur Lehre von den secretorischen und synthetischen Processen in der Niere, sowie zur Theorie der Wirkung der Diuretica.  
 — *Virchow's Arch. 1887. Bd. 107*, pp. 291—355.  
 5) *Loeb*. [см. 1] кь стр. 146].  
 6) *Bego et Plumier*. [см. 2] кь стр. 146].  
 7) *Kohert*. Über d. Beeinflussung d. peripheren Gefässe durch pharmakol. Agentien.  
 — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 22*, p. 77.

*Къ стр. 147.*

- 1) *Kom.стр.* [см. 4] кь стр. 136].  
 2) *Cohnstein*. [см. 5] кь стр. 102].

*Къ стр. 150.*

- 1) *Filleuc*. [см. 1] кь стр. 47].

*Къ стр. 161.*

- 1) *Cohnstein*. [см. 5] кь стр. 102].  
 2) *Kom.стр.* [см. 4] кь стр. 136].

*Къ стр. 162.*

- 1) *Schröder*. Über d. diuretische Wirkung d. Coffeins u. der zu dieser Gruppe gehörend. Substanz.  
 — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm. XXIV*, p. 85. 1888.  
 2) *Schmidlen*. Wirkung und Nebenwirkung d. Diuretics.  
 — *Centrl. f. klin. Mediz. 1891. № 30*.  
 3) *Cohnstein*. [см. 5] кь стр. 102].  
 4) *Plawec*. Zur Lehre v. d. diuretisch. Wirkung d. Theobromins.  
 — *Arch. intern. d. Pharmacodyn. Bd. XIII. II. III. u. IV*.  
 5) *Lazzaro*. — *Ann. d. chim. Oct. 1890*.  
 6) *Albanese*. [см. 4] кь стр. 47].  
 7) *Filleuc*. [см. 1] кь стр. 47].  
 8) *Cohnstein*. [см. 5] кь стр. 102].  
 9) *O. Schmieberg*. [см. 13] кь стр. 135].  
 10) *Pässler*. [см. 3] кь стр. 101].

- 11) *Tappiner*. [см. 9] кь стр. 101].  
 12) *Kunkel*. [см. 10] кь стр. 101].  
 13) *Filleuc*. [см. 1] кь стр. 47].

*Къ стр. 163.*

- 1) *Sutesson*. [см. 5] кь стр. 101].  
 2) *Cohnstein*. [см. 5] кь стр. 102].  
 3) *Wagner*. [см. 2] кь стр. 102].  
 4) *Laddoul*. — [см. 3] кь стр. 102].  
 5) *H. H. Крыжовик*. Основы фармакологии. 1904, 1909—p. 232, 1913—p. 247.  
 6) *Урси*. — *Arch. d. Pharmacol. e Terap. Bd. 3* p. 385. 1895.  
 7) *Bock*. [см. 6] кь стр. 102].  
 8) *Biaz*. Beiträge Z. Kenntnis der Kaffebestandl.  
 — *Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. IX*, p. 31.  
 9) *Scholz*. [см. 8] кь стр. 101].  
 10) *Loewi*. [см. 6] кь стр. 145].

*Къ стр. 164.*

- 1) *Wagner*. [см. 2] кь стр. 102].  
 2) *Bock*. [см. 6] кь стр. 102].  
 3) *Scirski*. Ueber d. Beeinflussung d. Vaguscentrums durch Coffein.  
 — *Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. 1904. Bd. 104*, p. 260.  
 4) *H. H. Крыжовик*. Основы фармакологии. 1904, 1909—p. 235, 1913—p. 250.  
 5) *Brown-Séguard*. [см. 4] кь стр. 101].  
 6) *Leven*. [см. 1] кь стр. 101].  
 7) *Amory*. The physiologic. action of Caffein and Thein from experiment upon the lower animals.  
 — *Boston med. and Surg. Journ. May 28. 1868*.  
 8) *Aubert*. [см. 3] кь стр. 58].  
 9) *Iohannsen*. [см. 2] кь стр. 58].  
 10) *Albers*. [см. 1] кь стр. 59].  
 11) *Leven*. [см. 1] кь стр. 101].  
 12) *I. Hoppe*. [см. 2] кь стр. 59].  
 13) *Haase*. [см. 4] кь стр. 58].  
 14) *Peretti*. [см. 11] кь стр. 135].

*Въ стр. 165.*

- 1) *Fidel u. Stahlmann*. [см. 8] кь стр. 110].  
 2) *Schmieberg*. [см. 13] кь стр. 135].  
 3) *Langgaard*. Zur diuretischen Wirkung d. Coffeins.  
 — *Berlin klin. Wochenschr. 1886. № 16* u. 20.  
 4) *Biaz*. [см. 1] кь стр. 102].  
 5) *Schröder*. Über d. Wirkung d. Coffeins als Diureticum. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm. XXII*, p. 39.  
 „ „ Ueber d. diuret. Wirkung d. Coffeins u. d. zu derselb. Gruppe gehörend. Substanzen. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm. XXIV*, p. 85.  
 6) *Barr*. The Therapeut. Gaz. 1896, p. 221.  
 7) *Берекманъ*. Кь вопросу о мѣдннхъ орхъвъ колы. Двсс. Сиб. 1898.  
 8) *Mitscherlich*. [см. 1] кь стр. 110].

- 9) *Bonnet*. Experiment. inquir. int. the physiolog. act. of. Caffeine, Cocaine and Theobromin.—Edinbargh. med. Journ. 1873. Oct.
- 10) *Schvöder*. [см. 5] къ стр. 165].
- 11) *Sec*. Traitement d. hydrop. grav. par la théobrom. Bullét. d. l'Academ. d. med. 1890. août.
- 12) *Konindji-Pomerantz*. Valer diurétique de la theobrom. Thèse d. Paris. 1890.
- 13) *Сабанинкова*. Къ фармакологин аргумента. Дисс. Спб. 1892.
- 14) *Schmiedeberg*. [см. 13] къ стр. 135].
- 15) *Binz*. Лекци фармакологин. Изд. 2. Спб. 1893.
- 16) *Lauder Brunton*. Руководство къ фармакологин и терапевтикъ. 1896.
- 17) *Soubier*. Traité d. theapeut. et d. pharmak. 1891.
- 18) *Tappeiner*. [см. 9] къ стр. 101].
- 19) *Schmiedeberg*. Grundriss d. Pharmakologie. 1909.
- 20) *Krüger u. Salomon*. Die Alloxurbasen d. Harns.—Zeitschr. f. physiol. Chemie XXIV. p. 364. XXVII. p. 389.

Къ стр. 166.

- 1) *Albaucse*. [см. 4] къ стр. 47].
- 2) *Krüger u. Salomon*. [см. 9] къ стр. 17].
- 3) *Fildene*. [см. 1] къ стр. 47].
- 4) *Calustein*. [см. 5] къ стр. 102].

Къ стр. 178.

- 1) *Iohannsen*. Über d. Wirkung d. Coffeins. Dissert. Dorpat. 1869.
- 2) *Pavinski*. Über d. Anwendung d. Coffeins bei Herz u. Nierenkrankheit.—Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 23. p. 440. 1893.
- 3) *Schmiedeberg*. и др. по Wagner'y.
- 4) *Swirski*. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 104. p. 260. 1904.

Къ стр. 179.

- 1) *Swirski*. [см. 4] къ стр. 178].
- 2) *Aubert*. — Pflüger's Arch. f. d. ges. Phys. V. p. 589. 1872.
- 3) *Haase*. Über d. Wirkung d. Coffeins. Dissert. Rostock. 1871.
- 4) *Wagner*. [см. 2] къ стр. 102].
- 5) *Bock*. Untersuch. ü. d. Wirkung verschied. Gifte auf d. isolirte Säugethierherz.—Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 43. p. 367. 1900.

Къ стр. 191.

- 1) *Leven*. [см. 1] къ стр. 101].
- 2) *Iohannsen*. [см. 1] къ стр. 178].
- 3) *Aubert*. [см. 2] къ стр. 179].
- 4) *Haase*. [см. 3] къ стр. 179].
- 5) *Wagner*. [см. 2] къ стр. 102].
- 6) *Binz*. [см. 1] къ стр. 102].
- 7) *Bock*. [см. 5] къ стр. 179].
- 8) *Swirski*. [см. 4] къ стр. 178].
- 9) *Peretti*. Beitr. zur Toxicologie d. Coffeins. Dissert. Bonn. 1875.
- 10) *Kurzack*. Zeitschr. d. k. k. Ges. d. Aerzte z. Wien. 1860. N F. III. p. 626.
- 11) *Brown-Séguard*. [см. 4] къ стр. 101].

- 12) *Bock*. [см. 5] къ стр. 179].
- 13) *Heblom*. Über d. Einwirkung verschieden. Stoffe auf d. isolirt. Säugethierherz.—Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 8. p. 147. Bd. 9. p. 1.
- 14) *Santesson*. [см. 5] къ стр. 101].
- 15) *Loeb*. Über d. Beeinflussung d. Coronarkreislaufs d. einige Gifte.—Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 51. p. 64.
- 16) *Cushing and Nuten*. On the action of Coffeine on the mammalian heart.—Arch. intern. de Pharmakod. Bd. 9. p. 169.
- 17) *Haynes*. [см. 7] къ стр. 133].
- 18) *Бочарова*. О дѣйстви различныхъ ядовъ на изолированное сердце теплокровн. животн. Русскій Врачъ. 1904. № 38.
- 19) *Ливинцъ*. О дѣйстви дигиталина, кофеина и алкоголя на изолированное сердце при различной т°. 1907. (Цит. по Граменицкому; О дѣйстви ядовъ на изолиров. сердце теплокр. при разн. т°. Харьков. Мед. Журн. 1910).
- 20) *И. П. Крутковъ*. О различныхъ фазахъ дѣствия на изолированное сердце. Русскій Врачъ. № 41. 1911.

Къ стр. 192.

- 1) *Bock*. [см. 5] къ стр. 179].
- 2) *Бочарова*. [см. 18] къ стр. 191].
- 3) *И. П. Крутковъ*. [см. 20] къ стр. 191].
- 4) *Heblom*. [см. 13] къ стр. 191].
- 5) *Santesson*. [см. 5] къ стр. 101].
- 6) *Loeb*. [см. 15] къ стр. 191].
- 7) *Haynes*. [см. 7] къ стр. 133].

Къ стр. 193.

- 1) *Dreser*. [см. 6] къ стр. 132].
- 2) *Cushing and Nuten*. [см. 16] къ стр. 191].
- 3) *Ливинцъ*. [см. 19] къ стр. 191].
- 4) *Aubert*. [см. 2] къ стр. 179].
- 5) *Haase*. [см. 3] къ стр. 179].
- 6) *Pilcher*. — Journ. Pharm. and exper. Ther. Bd. 3. 1912.

Къ стр. 194.

- 1) *Albaucse*. [см. 4] къ стр. 47].

Къ стр. 195.

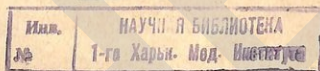
- 1) *Meyer*. Ueber die Wirkung verschieden. Arzneimitt. auf die Coronargefäße des lebenden Thieres.—Arch. f. Anat. u. Physiol. (Phys. Abt.). p. 223. 1912.

Кромѣ спеціальной литературы, указанной въ текстѣ, въ качествѣ руководства служили слѣдующіе печатные источники:

- I. Rosental. Allgemeine Physiologie der Muskeln und Nerven. 1899.  
 E. v. Cyon. Die Nerven des Herzens. 1907.  
 Н. П. Краиновъ. Основы фармакологін. 1909 и 1911.  
 N. Zuntz u. A. Loewi. Physiologie des Menschen. 1909.  
 R. Heinz. Lehrbuch der Arzneimittellehre. 1907.  
 C. Jacoby. Die Pharmakologie eine biologische Wissenschaft. 1908.  
 G. v. Bunge. Lehrbuch der organischen Chemie f. Mediziner. 1906.  
 I. Gadamer. Lehrbuch der chemischen Toxikologie. 1909.  
 E. Lecher. Lehrbuch der Physik f. Mediziner. u. Biologen. 1912.  
 I. Schmidt. Kurzes Lehrbuch der organischen Chemie. 1906.  
 G. v. Bunge. Physiologie des Menschen. 1905.  
 O. Хвольсонъ. Краткій курсъ физики для медиковъ, естество- и техн. I. 1905.  
 M. Semolla. Vorlesungen über experim. Pharmakologie. 1890.  
 E. Winterstein u. G. Trier. Die Alkaloide. 1910.  
 O. Oesterle. Grundriss der Pharmakochemie. 1909.  
 E. Poulsson. Lehrbuch der Pharmakologie. 1909.  
 E. Krehl. Pathologische Physiologie. 1904.  
 L. Landois. Lehrbuch d. Physiologie d. Menschen. 1909.  
 Th. Huxley. Grundzüge der Physiologie. 1906.  
 W. v. Nagel. Handbuch der Physiologie des Menschen. I u. IV. 1909.  
 M. v. Frey. Vorlesungen ü. Physiologie. 1904.  
 R. Du Bois-Reymond. Physiologie d. Menschen u. d. Säugethiere. 1910.  
 I. Bernstein. Lehrbuch d. Physiologie des tierischen Organismus. 1900.  
 E. Abderhalden. Lehrbuch d. physiol. Chemie. 1909.

ЗАМѢЧЕННЫЯ ОПЕЧАТКИ:

<i>стр.: строка:</i>	<i>написано:</i>	<i>слѣдуетъ читать:</i>
3 — сверху 6.	хода онѣ	хода они,
6 — сверху 9.	это	его
7 — снизу 10.	Gros	Cros
8 — снизу 10.	(Bodländer 1), Chassevant (etc).	(Chassevant etc.)
8 — снизу 6.	(Giacoza *) etc.)	(Bodländer 1) Giacoza*) etc.)
11 — сверху 5.	онѣ	и
11 — сверху 2.	Okerblom	Okerblom
11 — снизу 2.	Berthelot	Berthelot
16 — въ сноскѣ 3).	3) Hoppe-Seyl, med. chem. Unt. 1871	Verh. d. Na- turl. — Vers. zu Basel. 1874.
17 — сверху 11.	ступенью—	ступенью,
17 — сверху 12.	неизвѣстнымъ,	неизвѣстнымъ, —
21 — въ сноскѣ.	3)	
30 — снизу 3.	значенія	значенія структуры
43 — сверху 9.	при его введеніи	при введеніи его
44 — снизу 8.	дѣйстви	дѣствія
44 — снизу 4.	и	и
47 — въ сноскѣ.	1) Pflüger's Arch. f. Physiol. 1886.	Arch. f. Anat. u. Physiol. (Phys. Abt.) 1886.
61 снизу 10.	V.	v.
61 въ сноскѣ.	Ergebnisse	Ergebnisse
61 — въ сноскѣ 7).	XXV	XXV
62 — снизу 8.	наблюдениями	съ наблюдениями
64 — сверху 7.	V.	V.
77 — сверху 1.	также	такъ же
77 — снизу 14.	нія ?)	ни
84 — сверху 11.	начиналось	начинало
96 — въ сноскѣ 2).	1881	1882
99 — сверху 2.	обратно	прямымъ
133 — въ сноскѣ 6).	Arbch.	Arch.
145 — снизу 5.	Roxh	Roy
162 — въ сноскѣ 2).	1892	1891
162 — въ сноскѣ 4).	Pharmakologie	Pharmakodynamie
165 — въ сноскѣ	Pzarmakologie	Pharmakologie
165 — въ сноскѣ 5).	1874	1888. Bd. XXIV
165 — въ сноскѣ 11).	Akademie	Bullet. d. l'Academie
178 — снизу 4.	Piwowski	Pawinski



## ПОЛОЖЕНІЯ.

1. Въ выраженіи закона эластическаго растяженія органической и неорганической матеріи принципиальной разницы усматривать не приходится.
2. Законъ упругаго растяженія гладкой мускулатуры подъ влияніемъ кофеина графически выражается подобно скелетной.
3. Этилтеоброминъ по дѣйствию качественно и количественно можетъ вполне замѣнить собою кофеинъ.
4. Кофеинъ обусловливаетъ повышеніе кровяного давленія главнымъ образомъ вслѣдствіе возбужденія вазоконстрикторнаго центра, всѣ же другіе виды дѣйствія его для повышенія кровяного давленія не играютъ существенной роли.
5. Терапевтическое значеніе кофеина для сердца заключается въ вызваніи повышенія кровяного давленія отъ общаго суженія сосудовъ, вслѣдствіе чего происходитъ усиленное кровообращеніе въ коронарныхъ сосудахъ, какъ независящихъ отъ вазомоторнаго центра.
6. Глубокія внутримышечныя инъекціи раствора кофеина въ виду большаго средства веществъ ксантиноваго ряда къ скелетной мышцѣ ирраціональны.
7. Современная экспериментальная фармакологія есть вполне самостоятельная биологическая дисциплина и считать ее только прикладной наукой — значить умалять ея значеніе.

## Curriculum vitae.

Иванъ Владимировичъ Головинскій, православнаго вѣро-  
исповѣданія, сынъ врача, родился 18 июня 1881 г. Среднее обра-  
зование получилъ въ Рязанской классической гимназiи, которую  
окончилъ въ 1901 году.

Медицинское образование получилъ за границей въ Вѣнѣ и  
и Гёттингенѣ. По полученiи степени доктора медицины Гёттин-  
генскаго университета съ разрѣшенiя министра Народнаго Просвѣ-  
щенiя подвергался испытанiю въ Медицинской Испытательной  
Комиссiи при Императорскомъ Московскомъ Университетѣ и за  
оказанные успѣхи удостоенъ степени лѣкаря 16 октября 1906 г.  
Предложенiемъ г. Управляющаго Московскимъ Учебнымъ Округомъ  
отъ 23 января 1907 г. утвержденъ въ должности сверхштатнаго  
ассистента при Институтѣ Фармакологiи Императорскаго  
Московскаго Университета. Предложенiемъ г. Управляющаго Мо-  
сковскимъ Учебнымъ Округомъ отъ 6 апрѣля 1907 г. перемѣщенъ  
на должность штатнаго лаборанта при томъ же Институтѣ.

Министерствомъ Народнаго Просвѣщенiя былъ дважды ко-  
мандированъ съ ученою цѣлью за границу: срокомъ съ 15 апрѣля  
и на лѣтнее вакационное время 1909 г. и срокомъ съ 15 апрѣля  
по 15 октября 1910 г. съ пособiемъ изъ суммъ Министерства. Предло-  
женiемъ г. Попечителя Московскаго Учебнаго Округа отъ 20 декабря  
1912 г. перемѣщенъ на должность сверхштатнаго ассистента при  
кафедрѣ Физиологiи И. М. У. Съ 1912 г. состоитъ преподавателемъ:  
по кафедрѣ фармакологiи съ ученiемъ о минеральныхъ водахъ и  
рецептурой въ Московскомъ Женскомъ Медицинскомъ Институтѣ  
проф. П. Г. Статкевича и А. В. Изаичка. Докторантскiе экзамены  
сдалъ при Императорскомъ Московскомъ Университетѣ въ теченiе  
1908 — 1911 гг.

Имѣть слѣдующія научныя работы:

1. Beitrag zur Kenntnis vom feineren Bau der Blutgefäße der äusseren männlichen und weiblichen Genitalien. Anat. Hefte, Bd. 30.
2. Zur Kenntnis der Histogenese der Bindegewebsfibrillen. Anat. Hefte, Bd. 33.
3. Ein Beitrag zur Frage der verschiedenen Wirkung des Coffeins auf Rana esculenta und Rana temporaria. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. Suppl.-Bd. 1908. (Эксперим. изслѣдов. совместно съ проф. Cl. Iacobij.)
4. Материалы къ вопросу объ измѣненіяхъ электрокардіограммы при патологическихъ условияхъ. Экспериментальное изслѣдование (совмѣстно съ д-ромъ Г. А. Андреевымъ). Труды Московск.-Терапевт. Общ. 1910 г.
5. Хининъ и эйхининъ при коклюшѣ. Русскій Врачъ. 1911 г.
6. О фармакологическомъ значеніи противовоспалителескихъ средствъ. Докл. въ Моск. Терап. Общ. 1911 г. Окт.
7. О дѣйствиі сѣрнистыхъ источниковъ. Докл. въ Физиолог.-Медич. Общ. 1911 г. 11 ноября.
8. Къ вопросу о дѣйствиі холина. Экспериментальное изслѣдование. Докл. въ Моск. Терап. Общ. 1912 г. Окт.
9. Къ вопросу о сравнительномъ дѣйствиі различныхъ производныхъ пурина на животный организмъ. (Вліяніе на поперечно-полосатую мускулатуру, органы кровообращенія и центральную нервную систему). Экспериментальное изслѣдование. Москва. 1913 г.

Послѣдняя работа представляется въ качествѣ диссертации на степень доктора медицины.