



**М** КЪ ВОПРОСУ О ХИМИОТЕРАПИИ

**КРАСЯЩИМИ ВЕЩЕСТВАМИ.**

(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗСЛЕДОВАНИЕ).

XXIII  
79

ДИССЕРТАЦИЯ  
НА СТЕПЕНЬ ДОКТОРА МЕДИЦИНЫ  
**М. Н. Маргуліеєвъ.**

Изъ бактериологической лабораторіи Женскаго Медицинскаго  
Института.

Цензорами диссертации по порученію Совѣта Женскаго Медицинскаго  
Института, были професс.: Д. К. Заболотный, А. С. Глиэбергъ и С. Я. Кульневъ.

64704



С.-ПЕТЕРБУРГЪ.

Типографія А. Э. Коалінеъ (бывш. Ю. П. Эрапхъ), М. Дворанская, 19

1914.

БИБЛИОТЕКА  
Кафедры Спещы Гигиены  
и Харьковского Медицинскаго Института

# КЪ ВОПРОСУ О ХИМИОТЕРАПИИ

## КРАСЯЩИМИ ВЕЩЕСТВАМИ.

(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗСЛѢДОВАНИЕ).

ДИССЕРТАЦІЯ

НА СТЕПЕНЬ ДОКТОРА МЕДИЦИНЫ

**М. Н. Маргулієсь.**

Изъ бактериологической лабораторіи Женскаго Медицинскаго Института.

Цензорами диссертациі по порученію Совѣта Женскаго Медицинскаго Института, были професс.: **Д. И. Заболотный, А. С. Гинзбургъ и С. Я. Кульневъ.**

Получено  
1966 г.

С.-ПЕТЕРБУРГЪ.

Типографія А. Э. Коаллисъ (бывш. Ю. Н. Эрлихъ), М. Дворинская, 19.

1914.

7 - НОЯ 2012

258



258

Переучет-60

7 - НОЯ 2012

Докторскую диссертацию лекаря М. Н. Маргулієсь подь заглавіємъ: „Къ вопросу о химиотерапіи красящими веществами“ печатать разрѣшается, согласно постановленію совѣта Института отъ 1-го Марта 1914 года, съ тѣмъ, чтобы по отчетаніи было представлено въ канцелярію Совѣта 300 экземпляровъ ея.

Ученый секретарь, Ординарный профессоръ А. Лихачевъ.

Харк. Мед. Институт  
НАУКЪ ВА БІБЛІОТЕКА

## ОГЛАВЛЕНІЕ.

	стр.
Вступленіе . . . . .	1
ГЛАВА I.	
Опредѣленіе химиотерапіи, ея основныя принципы . . . . .	5
ГЛАВА II.	
Исторія химиотерапіи . . . . .	10
ГЛАВА III.	
Химиотерапія красящими веществами . . . . .	27
А. Бензидиновые краски . . . . .	30
В. Трифенилметановыя краски . . . . .	38
С. Тиазиновые краски . . . . .	42
ГЛАВА IV.	
Дѣйствіе метиленовой снѣжки in vitro и in vivo на спирохету Obermeurer'a и на трипановыя Дурины и Нагами . . . . .	46
ГЛАВА V.	
Примѣненіе метода прижизненной окраски для опредѣленія отвлеченія органотропности метиленовой снѣжки . . . . .	57
ГЛАВА VI.	
Терапевтическіе опыты комбинированнаго леченія метиленовой снѣжкой съ другими веществами . . . . .	83

64704

Харк. Мед. Институт  
НАУКЪ ВА БІБЛІОТЕКА

	стр.
A. Комбинація метиленовой синьки съ Orange . . . . .	83
B. " " " съ триплавномъ . . . . .	93
C. " " " съ Patentblau A . . . . .	96
D. " " " съ Dianilblau Hög . . . . .	98
E. " " " съ созоидоловымъ натремъ . . . . .	102

## ГЛАВА VII.

Терапевтическіе опыты съ Dianilblau (трипаниномъ) . . . . .	107
Физическіе свойства . . . . .	108
Опытъ in vitro . . . . .	109
Терапевтическое дѣйствіе трипанила:	
A. Куративное дѣйствіе . . . . .	115
B. Превентивное дѣйствіе . . . . .	120

## ГЛАВА VIII.

Расъ упорныя къ трипанилу . . . . .	126
-------------------------------------	-----

## ГЛАВА IX.

Механизмъ исчезновенія трипанозомъ подъ вліяніемъ трипанила . . . . .	136
---	-----

## ГЛАВА X.

Общіе результаты и выводы . . . . .	146
Выводы . . . . .	153
Литературный указатель . . . . .	154
Положенія . . . . .	164
Curriculum vitae . . . . .	165

## Вступленіе.

Задачей химіотерапіи является не только нахожденіе терапевтически дѣятельныхъ химическихъ веществъ, но и обоснованіе, объясненіе причинъ, почему и какъ данное вещество оказываетъ то или иное дѣйствіе.

Нужно терпѣливо, часто необходимыми путями, подходить къ рѣшенію этого вопроса, попеременно получая благоприятные результаты и испытывая неудачи, въ самихъ неудачахъ и въ объясненіи ихъ причинъ черпать новую свѣдѣнія, намѣтая новыя вѣхи для достиженія поставленной себѣ цѣли. Больше заманчивымъ, быть можетъ, является нахожденіе новыхъ терапевтически дѣятельныхъ веществъ, могущихъ быть непосредственно применимыми въ практикѣ, но только рѣшеніе теоретическихъ вопросовъ дѣлаетъ методъ научнымъ, извлекая его изъ вѣдръ туманнаго и случайнаго эмпиризма.

Однимъ изъ такихъ подходящихъ путей для химіотерапіи было изученіе химическаго строенія, химической конституціи вещества и нахожденіе связи между его строеніемъ и терапевтическимъ дѣйствіемъ. Школа экспериментальной фармакологіи первая замѣтила эту связь и, воспользовавшись этимъ методомъ, составила синтетически цѣлый рядъ терапевтически дѣятельныхъ веществъ.

Вторымъ подходящимъ путемъ для химіотерапіи были опыты на зараженныхъ трипанозомами животныхъ и полученіе такъ называемыхъ упорныхъ или стойкихъ расъ по отношенію къ данному веществу и родственныхъ ему по структурѣ или по химическимъ элементамъ.

Такимъ образомъ, создавались естественныя группировки, которыя позволяли подмѣчать внутреннюю связь между веществами, принадлежащими верѣдко даже къ различнымъ химическимъ классамъ.

И, наконец, третьим важным подходящим путем для определения причин и способа действия химиотерапевтических веществ—являлось изучение так называемой распределительной способности вещества, т. е. способности различных веществ фиксироваться электроно (избирательно) на тех или иных тканях, органах или элементах. Тут, очевидно, образуются какие-то неизбывные нам соединения, зависящие исключительно от химического состава той или иной ткани.

Такое же избирательное средство проявляется не только по отношению к тканям, но и по отношению к паразитам, находящимся внутри организма.

Идеаль химиотерапии найти вещества, проявляющие средство только к данным больным тканям и не трогающие здоровых, или же проявляющие средство только к паразитам и не трогающие вовсе тканей организма.

Эти специфические электроны средства, или тропы, по терминологии Ehrlich'a, несомненно существуют и их можно даже рельефно выявить при помощи так называемой прижизненной окраски.

Действительно, прижизненная окраска позволяет воочию убедиться в том, как химическое вещество, в данном случае краска, фиксируется на одной какой-нибудь ткани, совершенно не касаясь другой, как будто только одна эта определенная ткань обладает специфическими восприимчивыми химиоцентрами, для данного вещества и захватывает его целиком.

Если предположить, что две ткани А и В имеют средство к какому-нибудь веществу Х, причем химиоцентры А энергичнее фиксируют его, чем химиоцентры В, то Х сперва фиксируется на А, насыщая всё его свободные средства или рецепторы, а затем, если Х находится в избытке, то фиксируется и на В.

Но такая распределительная способность вещества отчается только в том случае, если жадность средства у А и В, приблизительно одинакова. Если же, как это часто бывает, жадность средства у А во много десятков раз сильнее, чем у В, то максимально переносимое животным количество вещества Х не в состоянии будет еще насытить всё рецепторы А, и очередь насыщения для химиоцентров

ткани В так и не наступит. Узнать, тем не менее, что химиоцентры ткани В проявляют средство и к веществу Х, мы можем окольным путем, а именно, изолируя В от А.

Теперь представим себе, что вместо тканей А и В, наше вещество Х проявляет очень сильное средство к некоторым тканям организма, скажем Н и гораздо менее сильное средство, но все-таки совершенно ясно определенное к паразитам П. Если поддествовать отдельно веществом Х на паразиты П, то оно фиксируется с жадностью на них. Но, если П находится внутри организма, то средство Х к Н настолько сильнее, что вся переносимая животным доза Х фиксируется целиком на Н, и средство к П совершенно не обнаруживается.

Как же отвлечь вещество Х от ткани Н и позволить ему даже внутри организма фиксироваться на паразит П?

Такова в общих чертах та теоретическая химиотерапевтическая проблема, которую я себе поставила и которую попыталась разрешить для наглядности при помощи метода прижизненной окраски.

Конкретно я поставила себе следующую задачу: метиленовая синька проявляет чрезвычайно сильное средство к нервной ткани, она же in vitro проявляет огромную паразитицидность к спирохетам, паразитам малярии и трипанозомам. Если же впрыснуть зараженному одним из этих паразитов животному метиленовую синьку, то средство ее к органам настолько окажется сильнее средства к паразитам, что эти последние совершенно не будут затронуты и смогут беззаказанно продолжать размножаться.

Я попробовала сделать отвлечение метиленовой синьки от ее средства к тканям, насытив специфические химиоцентры этих последних другим веществом (в данном случае красками) и, отдавая таким образом, всё химиоцентры метиленовой синьки в распоряжение паразитов.

Съ точки зрения гистологической мои опыты были вполне удачны, и мне удалось в полной мере достигнуть поставленную себе задачу отвлечения метиленовой синьки от тканей организма. Но эта теоретически свободная синька, однако, отнюдь

не фиксировалась на паразитах, и всё мои многочисленные опыты в этом направлении оказались неудачными.

Часть представляемой мною работы является описанием этих все же интересных на мой взгляд опытов, которые я после долгих колебаний решилась опубликовать, в надежде, что, быть может, ускользнувши от моего внимания ошибки, послужат кому-нибудь на пользу и, если теоретические мои предположения были верны, позволят кому-нибудь, несколько видоизменивши мои опыты, найти правильный путь.

Кроме того, среди многочисленных попыток терапевтического воздействия комбинаций различных красящих веществ, мне удалось найти вещество, оказавшееся чрезвычайно паразитотропным по отношению к трипаномам — это Dianilblau H 6 G или как я его буду называть для краткости — трипанил. Я воспользовалась им для подробного исследования механизма исчезновения трипаномы из крови больных животных, и эти опыты и исследование представляют вторую часть моей работы.

Начата была эта работа в лаборатории проф. Ehrlich'a который предложил мне изучить действие различных красок на сокращающееся сердце лягушки. Считаю особенно приятным долгом выразить здесь свою искреннюю признательность глубокоуважаемому учителю, профессору Ehrlich'y, как за предложенную тему, так и за многочисленные ценные советы и неизменный интерес к моей работе. В его лаборатории я научилась понимать и любить строго-научный, логический химиотерапевтический метод исследований и за это приношу ему свою глубокую благодарность. Вторая часть моих исследований сделана в Женском Медицинском Институте в бактериологической лаборатории профессора Д. К. Заболотного. Прому глубокоуважаемого Даниила Кирилловича принять мою сердечную благодарность за внимательное отношение к моей работе, за тот интерес, который он проявлял к ней и за советы и указания, которые он мне всегда так охотно, с такой готовностью давал.

Приношу также свою искреннюю благодарность проф. А. С. Гинзбергу, взявшему на себя большой и неблагодарный труд по просмотру в рукописи моей работы.

## ГЛАВА I.

### Определение химиотерапии, ее основные принципы.

Химиотерапия — слово, получившее в последнее время широкое право гражданства. Если бы придерживаться строго этимологической терминологии, то под химиотерапией мы должны были бы понимать вообще лечение химическими веществами. Нужно было бы признать, в таком случае, что химиотерапия стара, как мир, и дикий, жевавший целебную чудодейственную траву, уже лечился химиотерапией. В эту же область входила бы в таком случае также и вся фармация.

Но, конечно, это не так.

Понятие химиотерапии представляется из себя нечто гораздо более определенное, не обнимающее хаотически расплывчатая массы всех химических лекарственных веществ.

1) Прежде всего химиотерапия имеет дело с веществами установленного химического строения, конституция которых известна; часто даже эти вещества составлены синтетически, на основании теоретических предположений, с таким расчетом, чтобы та или иная группировка молекул вызвала определенное физиологическое или терапевтическое действие.

Этим химиотерапия резко отделяется от способов лечения, в основе которых лежит большая или меньшая доля эмпиризма и приближается к более научным методам лечения, какими являются серотерапия и вакцинотерапия.

Синтетически полученные вещества могут действовать одинаково, если в них входят одинаковые группы в определенном положении по отношению к главному ядру (например амино-группа в положении орто, или гидроксилы

въ пара и т. п.). Этимъ определеннымъ положеніемъ группъ главнымъ образомъ и определяется то или иное дѣйствіе вещества и фармакологическое родство двухъ веществъ, не состоящихъ между собой въ химическомъ родствѣ.

Идея синтетически получать лекарственныя вещества принадлежитъ школѣ экспериментальной фармакологіи, съ Schiedeberg'омъ во главѣ. Этой школѣ мы обязаны синтетическимъ приготовленіемъ снотворныхъ изъ ряда сульфоновъ, причемъ можно было произвольно усиливать снотворное дѣйствіе, вводя новыя этиловыя группы въ основной метанъ, (дуоналъ, онъ же сульфоналъ, трионалъ и тетроналъ). Такимъ же синтетическимъ путемъ созданы многія изъ новѣйшихъ анестезирующихъ веществъ и др. лекарственныхъ веществъ.

Прямымъ послѣдователемъ и продолжателемъ этой школы явился Ehrlich, примѣнившій принципы экспериментальной фармакологіи къ терапіи. Онъ не довольствовался тѣмъ, что изучалъ физиологическое и токсическое дѣйствіе новыхъ синтетически приготовленныхъ веществъ на здоровомъ организмѣ, а предварительно заражалъ животное и старался дѣйствовать на паразитовъ, впрыскивая животнымъ различнымъ образомъ видоизмѣненные химическія вещества.

Такимъ образомъ и созданы экспериментальная химиотерапія, отцомъ которой по справедливости считается Ehrlich.

2) Вторымъ характернымъ принципомъ химиотерапіи является то, что она занимается леченіемъ чужадныхъ организма, будь то паразитирующие микроорганизмы, какъ въ острыхъ и хроническихъ инфекціонныхъ болѣзняхъ, или паразитирующія чужадыя кѣтки, какъ въ злокачественныхъ новообразованияхъ. Въ одномъ, какъ и въ другомъ случаѣ лекарственное вещество должно исключительно касаться этихъ паразитирующихъ элементовъ, не касаясь, по возможности, здоровыхъ тканей.

Такия вещества, которыя дѣйствуютъ, по мѣткому выраженію Ehrlich'a, на подобіе волшебныхъ пѣлъ, уже имѣются. Сальварсанъ является такимъ веществомъ для трипанозомныхъ и спирохетныхъ заболѣваній. Селенозюинъ и нѣкоторыя органическія соединенія тяжелыхъ металловъ для экспериментальнаго рака мышей.

3) Третьимъ основнымъ свойствомъ химиотерапевтическихъ веществъ является ихъ строгая специфичность, т. е. они дѣйствуютъ только на тѣ именно паразитирующіе элементы, противъ которыхъ направлены. Это дѣйствіе нельзя сравнивать съ любымъ дезинфицирующимъ бактерициднымъ веществомъ, которое безразлично останавливаетъ жизнь паразитовъ, убивая клеточную протоплазму. Химиотерапевтическое вещество элективно дѣйствуетъ своими определенными химическими группами только на химиоцентры данаго паразита и никакаго другаго.

Возможно, конечно, такъ называемое групповое дѣйствіе на родственныхъ между собой паразитовъ. Но такое дѣйствіе еще болѣе подтверждаетъ идею специфичности дѣйствія, такъ какъ ставитъ въ центрѣ, въ главномъ фокусѣ, паразита, на котораго оказано максимальное дѣйствіе, а вокругъ него располагаются концентрическими кругами родственные ему организмы.

Таково, напр., дѣйствіе сальварсана на трипанозомъ, которыхъ онъ уничтожаетъ съ абсолютной специфичностью. Вокругъ трипанозомъ группируются родственные имъ паразиты — съ одной стороны спирохеты, съ другой стороны пироплазмы, лейшманы и амобы, на которыхъ сальварсанъ дѣйствуетъ съ болѣею или менѣею специфичностью. Это явленіе такого же порядка, какъ специфичность Вассермановской реакціи при сифилисѣ и полу-специфичность ея при другихъ, можетъ быть, родственныхъ ей болѣзняхъ (Гамбоѣсія, Іерга).

4) Въ четвертыхъ, химиотерапевтическое вещество должно дѣйствовать сильно и сразу, что обусловлено привыканіемъ паразитовъ къ лекарственному веществу.

Если употребленныя дозы слишкомъ малы, то паразиты не только не исчезаютъ, но наоборотъ начинаютъ уживаться съ лекарственнымъ веществомъ и мало по малу становятся упорными и стойкими, такъ что не исчезаютъ влослѣдствіи даже при употребленіи достаточно высокихъ дозъ. Отсюда полная неудача леченія, если съ самаго начала не была примѣнена правильная дозировка.

Полученіе упорныхъ расъ представляется явленіемъ, чрезвычайно характернымъ для химиотерапіи. Любопытнымъ

является кроме того тотъ фактъ, что упорная къ какому-нибудь веществу раса становится сразу упорной и для веществъ, схожихъ либо по химическому строенію, либо по химическимъ элементамъ. Напр. упорная къ трипанблау раса тѣмъ самымъ упорна и къ трипанроту, въ составъ котораго входятъ аналогичные радикалы. Или же упорная къ сальварсану раса тѣмъ самымъ упорна и къ арсенофенилглицину и къ атоксиду, потому что всѣ эти вещества являются производными мышьяка. Упорная расы могутъ даже нѣкоторымъ образомъ служить для опредѣленія родства между собой различныхъ лекарственныхъ веществъ, потому что эти расы, не подаваясь дѣйствию однородныхъ, родственныхъ веществъ поддаются дѣйствию только веществъ совершенно другой категоріи. Такимъ образомъ, по мѣткому выраженію Ehrlich'a, въ упорныхъ расахъ мы имѣемъ *stratum pharmacorum* для группировки лекарственныхъ веществъ. Отсюда слѣдуетъ также выводъ, что для усиленія дѣйствія какого-нибудь вещества важно комбинировать его съ активными веществами, абсолютно не родственными съ нимъ.

Терпѣливое, постепенное леченіе изъ-за возможности полученія упорныхъ расъ невозможно въ химиотерапіи; нужно дѣйствовать сильно и сразу, употребляя высокія дозы. Наилучшее дѣйствіе получается вслѣдствіе этого отъ внутривеннаго вливанія, потому что вся доза цѣлкомъ сразу попадаетъ въ организмъ. Гораздо слабѣе дѣйствіе при подкожномъ или внутримышечномъ впрыскиваніи и еще слабѣе при принятіи *per os*. Въ этомъ послѣднемъ случаѣ вещество часто даже теряетъ всякую специфичность.

Такова была напр. участь веществъ, примѣняемыхъ при леченіи экспериментальнаго рака у мышей. Они до тѣхъ поръ оставались бездѣтельными, пока не были примѣнены внутривеннымъ впрыскиваніемъ.

5) Въ пятыхъ, необходимость употребленія высокихъ дозъ въ связи съ внутривеннымъ способомъ введенія химиотерапевтическихъ веществъ, подсказываетъ уже выводъ, что вещества, пригодныя для такого рода леченія должны быть какъ можно менѣе токсичны или другими словами при большой паразитотропности должны обладать возможно меньшей органотропностью.

Если мы паразитотропность или лечебную дозу (*dosis curativa*) обозначимъ *dc*, а органотропность или токсическую дозу (*dosis toxica*) обозначимъ *dt*, то коэффициентъ дѣйственности данаго вещества можетъ быть выраженъ отношеніемъ  $\frac{dc}{dt}$ . Чѣмъ больше это отношеніе, тѣмъ активнѣе вещество.

Для сальварсана напр. оно чрезвычайно благоприятно и колеблется для различныхъ животныхъ отъ  $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{58}$ .

Итакъ, основными принципами химиотерапіи являются:

1. Опредѣленная, часто синтетически составленная химическая конструкция вещества.
2. Строгая специфичность дѣйствія.
3. Объектомъ химиотерапіи являются чужеродные организмы и ткани.
4. Дозы въ химиотерапіи должны быть высоки, чтобы дѣйствовать сильно и сразу и этимъ избѣжать образованія упорныхъ расъ.
5. Вещества, употребляемые въ химиотерапіи, должны быть мало токсичны.

Эти нѣсколько общихъ положеній составляютъ, такъ сказать, основу и сущность химиотерапіи. Она отличается отъ граничащихъ съ нею эмпирическихъ областей терапіи своимъ строго логическимъ методомъ дѣйствія и сейчасъ уже отвоєвала себѣ почетное мѣсто среди другихъ медицинскихъ наукъ. Пусть многіе изъ указанныхъ основныхъ принциповъ являются условными и не отвѣчаютъ такому внутренне законченному повятію, какъ напримѣръ, вакцинотерапія, все же терминъ, созданный Ehrlich'омъ удачно сгруппировалъ разрозненные факты и способствовалъ болѣе успѣшной и плодотворной работѣ. Завоеванія и результаты, достигнутыя химиотерапіей въ области леченія сифилиса, возвратнаго тифа, трипанозомныхъ заболѣваній и въ послѣдніе годы рака, такъ велики, что совершенно обоснованными могутъ показаться самыя смѣлыя надежды относительно будущихъ успѣховъ химиотерапіи во всѣхъ инфекціонныхъ болѣзняхъ.

## Г Л А В А II.

## Исторія химіотерапіи.

Исторія химіотерапіи можетъ раздѣлиться на два очень неравные періода, какъ по своему значенію, такъ особенно по своему объему: первый періодъ—обнимаетъ химіотерапію до Ehrlich'a; во второй входитъ химіотерапія, начавшаяся съ Ehrlich'омъ и продолженная послѣ него.

Въ до Эрлиховскій періодъ химіотерапіи входитъ лечение ртутью и іодомъ при сифилисѣ, хининомъ при маляріи и отчасти салициловымъ натромъ при острому суставномъ ревматизмѣ.

Строго говоря, по опредѣленію данному нами въ предыдущей главѣ, лечение этими средствами не совсѣмъ подходитъ къ современному понятію химіотерапіи, такъ какъ хотя химическая формула этихъ веществъ известна, но ихъ начали употреблять чисто эмпирически, безъ всякихъ предварительныхъ экспериментальныхъ исследованийъ.

Первый химіотерапевтический специфіцизмъ была ртуть. Она становится лечебнымъ средствомъ почти одновременно съ появленіемъ сифилиса. Въ 1496 г. Маркусъ Куманусъ (Marcus Cumanus) врачъ венеціанской арміи первый применилъ ее. Сначала ртутью пользовались, какъ наружнымъ средствомъ, въ видѣ мазей, пластырей и т. д., причемъ употребляли такія огромныя дозы, что рты больныхъ представляли одну сплошную язву съ распавшимися и выпавшими зубами. Существовало даже мнѣніе, что слюпотеченіе есть признакъ излеченія отъ болѣзни. Съ 1536 года начинаютъ давать ртуть и во внутрь. Наконецъ съ XVII-го вѣка всѣ врачи стали употреблять ртуть, какъ специфическое средство при сифилисѣ.

Ртуть дѣйствуетъ элективно на возбудителя сифилиса спорохету Schaudinn'a и *in vitro* такъ же, какъ и *in vivo*, убиваетъ ее. Единственнымъ недостаткомъ ртути является ея большая органотропность, т. е. токсичность, вслѣдствіе чего

разнообразіе применимыхъ при сифилисѣ ртутныхъ средствъ безконечно. Какъ и для каждаго химіотерапевтическаго вещества, существуютъ расы, не поддающіяся леченію ртутью. Возможно, что эти упорныя, стойкія расы произошли отъ первоначально неправильно применинныхъ дозъ.

Эти-то стойкія расы очень хорошо поддаются излеченію другими химическими веществами, напр. мышьяковыми соединеніями, вродѣ сальварсана.

Почти такимъ же старымъ специфическимъ средствомъ является хининъ при маляріи. Онъ употреблялся въ видѣ хинной коры на ряду съ цѣлымъ рядомъ другихъ лекарственныхъ веществъ въ малярію уже съ 1640 года, года ввоза хинной коры въ Европу женой перувианскаго вице-короля графиней Эль-Цинхонъ, которая сама была излечена ею отъ жестокой маляріи. Отсюда и названіе хинны, которая вначалѣ была известна подъ названіемъ порошка графини. Sydenham и Tortu особенно способствовали ея распространенію. Съ 1820 года стала известна алкалоидъ хинной коры—хининъ. Но специфичность его дѣйствія была научно провѣрена и доказана въ смыслѣ химіотерапевтическомъ только съ 1880 г., когда Laveran открылъ возбудителя маляріи. Этими же ученымъ сдѣланы первые опыты дѣйствія хинина *in vitro* на малярийныхъ паразитовъ, причемъ ему удалось замѣтить прекращеніе амебовидныхъ движеній уже въ растворахъ 1:10000. Rosin въ 1893 г. повторилъ эти же опыты, но не могъ ихъ подтвердить, такъ какъ даже въ растворахъ 1:50000 не замѣчалъ уменьшенія движенія паразитовъ.

Наконецъ, Bacelli провѣрилъ непосредственное химіотерапевтическое дѣйствіе хинина на паразитовъ *in vivo* тѣмъ, что, впрыскивая растворъ хинина прямо въ кровь, исследовалъ затѣмъ каждый часъ видоизмѣненія, происходящаго съ паразитами. Онъ констатировалъ, что въ теченіе первыхъ 6 часовъ не происходитъ никакой существенной перемены въ строеніи паразитовъ, амебовидныя движенія не прекращаются, причемъ въ первые два три часа происходятъ даже болѣе оживленно, однако, черезъ 24 часа всѣ почти паразиты исчезаютъ безъ того, чтобы удалось найти какой-нибудь признаковъ обратнаго развитія.

Такимъ образомъ, *de visu* была доказана специфичность хинина при маляріи.

Упогребление салициловых препаратов при ревматизмъ носить еще болѣе эмпирической характеръ. Уже въ 1855 году Bertagnini сдѣлалъ замѣчательныя изслѣдованія дѣйствія салициловой кислоты. Классическими считаются работы Stricker'a и G. Sée (1876 г.), показавшими удивительно быстрое, дѣльное дѣйствіе салициловой кислоты при остромъ суставномъ ревматизмѣ.

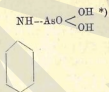
Этими нѣсколькими изолированными опытами и экспериментальными изслѣдованіями и исчерпывается почти вся химиотерапія до Ehrlich'a, та химиотерапія, которая шла ощупью и дѣйствовала эмпирически.

Къ этому же періоду можно отнести и первые химиотерапевтическіе опыты самаго Ehrlich'a, касающіеся дѣйствія метиленовой синьки на малярійныхъ паразитовъ. Исходя изъ того факта, что метиленовая синька окрашивается, т. е. фиксируется на живыхъ амебахъ, онъ рѣшилъ вмѣстѣ съ Guttman'омъ испробовать ея дѣйствіе для леченія маляріи. Цѣлый рядъ авторовъ впоследствии съ различными результатами примѣняли метиленовую синьку при маляріи. Одни изъ нихъ получили хорошіе результаты (Ehrlich, Guttman, Paresnky, Blatteis, Fegerat, Каземъ Бекъ, Ивановъ и др.), другіе же получили либо неопредѣленные, либо неудовлетворительные результаты (Baginsky, Ziemann, Томашевичъ и др.).

О специфичности метиленовой синьки при маляріи не приходится, однако, говорить, она можетъ служить только адьюванъ при леченіи маляріи хининомъ, особенно въ тѣхъ случаяхъ, когда по тѣмъ или инымъ причинамъ хининъ оказывается бессильнымъ (быть можетъ, тоже вслѣдствіе образованія упорныхъ расть).

Немного позднѣе, (1900) изъ Ливерпульскаго Института для изученія тропическихъ болѣзней былъ выпущенъ препаратъ, изученный BreinGemъ и Thomas,—атоксилъ. Съ его появленія собственно и начинается настоящая планомерная научная химиотерапія. Этотъ препаратъ былъ примененъ Кохомъ съ большимъ успѣхомъ при трипанозомозѣ, вызывающемъ сонную болѣзнь, а Uhlenhuth'омъ, Levaditi, Мечниковымъ и Salmon при сифилисѣ.

Этотъ мышьяковій препаратъ рассматривался его изобрѣтателями, а впоследствии и Вѣшнаръ какъ анлиды мышьяковой кислоты.



Онъ былъ подробно изученъ Ehrlich'омъ и его ученикомъ Bertheim'омъ, причемъ имъ принадлежитъ честь установленія правильной конституціонной формулы атоксила, который они опредѣлили, какъ парааминофениларсиновую кислоту



Это правильное установленіе формулы было чрезвычайно плодотворно, потому что позволяло вводить новыя группы, замѣщающія аминную группу и гидроксилы мышьяковой кислоты, между тѣмъ какъ, если придерживаться прежней формулы, то продукты видоизмѣненія оказывались весьма малочисленными и не дѣтельными. И, дѣйствительно, атоксилъ послужилъ Ehrlich'у исходнымъ пунктомъ для его дальнѣйшихъ опытовъ. Онъ поставилъ себѣ дѣлью съ одной стороны усилить паразитотропность атоксила, а съ другой стороны уменьшать его органотропность, т. е. его токсичность.

Общій методъ Ehrlich'a былъ слѣдующій:

Было выяснено, что *in vitro* атоксилъ оказывался почти бездѣтельнымъ по отношенію къ трипанозомамъ, переносившимъ безъ всякаго вреда для себя 2—4%—ные растворы его. Слѣдовательно, нужно было предположить, что внутри организма дѣйствуетъ уже не самъ атоксилъ, а какой-нибудь его видоизмѣненный продуктъ, потому что доза въ 2 грм. оконча-

\*) Въ нижеслѣдующихъ сложныхъ формулахъ для простоты выписаны всѣ углероды и простыя OH группы безъацетнаго ядра. Проставлены только присоединенныя группы производныхъ.



Этот препарат почти совершенно удовлетворяет двум поставленным Ehrlich'ом требованиям, т. е. при сравнительной нетоксичности, он обладал огромной паразитотропностью и давал таким образом возможность осуществить мечту Ehrlich'a о стерилизации организма одним впрыскиванием «therapia sterilisans magna».

В нижеследующей таблицѣ сопоставлены переносимыя дозы сальварсана у различных животных, а также отношения между лечебною дозою (dosіs curativa) и переносимой (dosіs tolerata) для некоторых мышьяковых препаратов сравнительно съ сальварсаномъ.

Переносимыя дозы.

Для мыши подкожно . . . . .	0,165 на 1 кгр.
» » в вены . . . . .	0,132
» крысы подкожно . . . . .	0,2
» » внутримышечно . . . . .	0,25
» кролика внутривенно . . . . .	0,1
» » подкожно . . . . .	0,15

Отношение dos. curativa къ dos. tolerata  $\frac{c}{t}$ :

атоксилъ . . . . .	$\frac{0,03}{0,06} = \frac{1}{2}$
арсацетинъ . . . . .	$\frac{0,03}{0,1} = \frac{1}{3,3}$
арсенфенилглицинъ (418) . . . . .	$\frac{0,12}{0,4} = \frac{1}{3,3}$
дихлоргидродиоксидамноарсенбензолъ «606» или сальварсанъ . . . . .	$\frac{0,0053}{0,2} = \frac{1}{38}$

По теоріи Ehrlich'a сальварсанъ фиксируется на протоплазмѣ при помощи ortho-amino-phenoloseptora, причѣмъ токсифорная группа (As = As) находится въ положеніи пара



Открытие сальварсана, благодаря работѣ Кавказа, привнесло путемъ долгой планомерной работы, каково-то удовлетворительнымъ теоретическимъ требованиямъ, поставленнымъ химиотерапевтическому вѣдѣнью. Его специфичность для трипанозомныхъ заболеванийъ сказывается съ безошибочностью и правильностью почти математическаго закона. Экспериментальный трипанозомозъ исчезаетъ бесследно отъ впрыскивания одной лечебной дозы сальварсана.

Нѣсколько слабѣе дѣйствіе сальварсана на родственныя трипанозомозамъ спирохеты. Здѣсь уже существуютъ градации. Такъ Framboesia (yaw) излечивается совершенно однимъ впрыскиваніемъ, какъ о томъ свидѣтельствуютъ работы Strong'a, Flu и Rosta, передающаго единственный въ исторіи медицины фактъ закрытія въ Paramaribo (Surinam) специальной больницы для больныхъ фрамбезіей. Гораздо менѣе дѣятельнымъ оказался сальварсанъ при другихъ спирохетозныхъ заболеванияхъ. Такъ Gerber испробовалъ сальварсанъ при Angina Vincenti, при нота и при caries dentі, вызванномъ зубной спирохетой. Во всѣхъ этихъ случаяхъ дѣйствіе сальварсана оказалось специфичнымъ. Джунковскій испыталъ сальварсанъ при спирохетозѣ гусей. Ориштейнъ при спирохетозномъ заболеваніи куръ. Специфичнымъ оказался сальварсанъ и при рецигенсѣ, вызванномъ спирохетой Obermeyer'a, а также и для спирохеты Duttoni (Иверсенъ, Якимовъ).

Не стану касаться дѣйствія сальварсана при сифилисѣ: литература этого вопроса такъ разрослась за послѣдніе три года, что обнимаетъ собой нѣсколько томовъ. Омѣчу только въ ней два ясныхъ теченія: одни авторы, считающаго сальварсанъ лучшимъ и единственнымъ специфікомъ для сифилиса, другіе, полагаютъ, что въ сальварсанѣ мы имѣемъ только одно изъ вспомогательныхъ средствъ противъ сифилиса.

Сальварсанъ былъ примененъ успѣшно, также исходя изъ принципа групповой специфичности, при другихъ протозойныхъ заболеванияхъ, при маляріи (Иверсенъ, Тунинскій), при Leishmania, Kala-azar и пендинской язвѣ (Петерсенъ, Якимовъ), при собачьемъ пироплазмозѣ (Якимовъ).

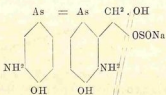
Этотъ же препаратъ былъ употребленъ съ отрицательными или сомнительными результатами при цѣломъ рядѣ бактериаль-

84704 АА

ныхъ заболѣваній, а также при болѣзняхъ, возбудители которыхъ неизвѣстны. Такъ Усковъ и Левашовъ применили его при сыпномъ тифѣ, Schreyer при чумѣ, Czerni при ракѣ, Bierbaum при экспериментальной сибирской язвѣ и диплококкахъ и т. д. Отрицательные результаты, нѣрѣдко полученные при леченіи этихъ болѣзней, говорятъ въ пользу специфичности салъварсана, потому что, дѣйствительно, нельзя себѣ представить въ одномъ веществѣ универсальное средство противъ всѣхъ болѣзней.

Во всякомъ случаѣ тотъ періодъ, когда салъварсантъ считался альфой и омегой всей химиотерапіи и даже синонимомъ ея, къ счастью, миновалъ.

Самъ Ehrlich не остановился на салъварсантѣ и пошелъ дальше по пути усовершенствованія своего препарата. Такимъ образомъ возникъ препаратъ 914 или неосалъварсантъ, который представляетъ соединеніе салъварсана съ формальдегидсульфоксидатнатріемъ.

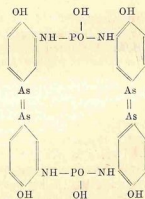


Преимущества неосалъварсана передъ салъварсаномъ главнымъ образомъ техническія: легкая растворимость въ водѣ и вытекающее отсюда удобство при внутривенныхъ вливаніяхъ. Въ общемъ же дѣйствіе неосалъварсана скорѣе уступаетъ салъварсану, а окисленіе его на воздухѣ происходитъ еще быстрее, причемъ полученный продуктъ въ 6 разъ токсичнѣе для мыши, чѣмъ самъ неосалъварсантъ (Castelli).

Наконецъ, въ недавнее время французскіе ученые de Veurmann, Mouneyrat и Tapon пошли также по намѣченному Ehrlich'омъ пути усовершенствованія мышьяковыхъ препаратовъ и, придерживаясь его же нумераціи, опубликовали свои изслѣдованія надъ препаратами 1116 и 1151. Эти авторы полагаютъ, что токсичность салъварсана и неосалъварсана зави-

сить не отъ абсолютнаго количества мышьяка, а отъ его молекулярной группировки, благодаря которой эти препараты являются, во-первыхъ, сосудо-расширителями, а во-вторыхъ, обладаютъ нѣкоторымъ средствомъ къ нервной ткани (нейрорендивы и токсическія явленія со стороны нервной системы). Эти авторы находятъ, что салъварсантъ фиксируется на клеточныхъ ядрахъ такъ же, какъ основныя краски (фуксинъ, тининтъ, метиленовая синька), съ которыми у него большое сходство въ расположеніи молекулярныхъ группъ. Задачей этихъ ученыхъ было поэтому получить синтетическое вещество, которое не свертывало бы бѣлка ни *in vitro*, ни *in vivo*, которое не было бы нейтроннымъ, основныя соли котораго были бы растворимы и которое было бы тринаоцидно и спираллицидно.

Однимъ изъ такихъ препаратовъ является тетраоксидифосфаминодиварсенобензолъ или 1116 (galyl)

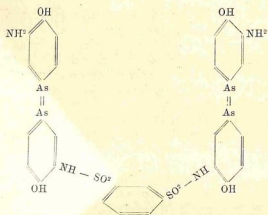


Молекулярный вѣсъ этого препарата = 934

Количество мышьяка = 35,3%

Количество фосфора = 7,2%

Другой препаратъ это фенилдисульфаминотетраоксидиаминодиварсенобензолъ или 1151 (ludyl)



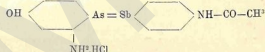
Молекулярный вѣсъ его = 856  
Количество мышьяка = 33%.

Опыты съ этими веществами были произведены на *Trypanosoma gambiense* и *spirilla Duttoni*, причемъ получились блестящіе результаты: исчезновение паразитовъ отъ одного впрыскивания. In vitro растворъ 1:200 производитъ разрушеніе трипанозомъ въ первый же минуту (не имѣется-ли тутъ попросту дѣйствія гипертонической жидкости?) Спирохеты же разрушаются нѣсколько медленнѣе, для этого требуется нѣсколько часовъ. Токсичность новыхъ препаратовъ меньше токсичности салварсана и, такимъ образомъ, имѣются всѣ данныя для успѣшности леченія. Таубон и Диронтъ приводятъ цѣлый рядъ удачныхъ случаевъ леченія особенно экспериментальнаго трипанозомоза. Laveran и Roudsky получили удачные результаты только съ нѣкоторыми видами трипанозомъ. Troisfontaines испытать *galyl* при сифилисѣ у людей съ большимъ успѣхомъ.

Gièrsa испробовалъ также мышьяковыя соединенія, исходящія отъ арсенобензола—это хлористоводородная соль диметилтетрааминиарсенобензола, который въ опытахъ на животныяхъ не вызываетъ совершенно непереносимости. При мышьякомъ гесиггенсѣ этотъ препаратъ дѣйствуетъ хуже салварсана, но при сифилисѣ кролика лучше его. Не метил-

рованное соединеніе ядовито, но зато и активнѣе, наоборотъ тетраметилированное соединеніе почти не активно.

Наконецъ недавно Ehrlich и Karger получили хорошіе результаты отъ комбинирования мышьяковыхъ соединеній съ висмутомъ и сурьмой. Наилучшимъ оказалось слѣдующее соединеніе при леченіи трипанозомозовъ.



Danysz комбинируетъ хлористый, бромистый и іодистый салварсанъ съ серебромъ и получаетъ очень активное соединеніе для леченія экспериментальнаго трипанозомоза.

Параллельно съ открытіемъ и разработкой дѣйствія мышьяковыхъ препаратовъ на протозойнаго заболѣванія шли опыты, правда, въ гораздо меньшемъ масштабѣ съ родственнымъ мышьяку металлоидомъ сурьмой. Выяснился прежде всего очень интересный фактъ, что упорныя къ мышьяку расы трипанозомъ оказывались упорныя и для сурьмы и наоборотъ (Ehrlich, Маргулиесъ). Это доказывало, что одни и тѣ же химоцентры фиксировали и мышьяковыя и сурьмяныя соединенія. Неудобство работы съ сурьмой состоитъ въ очень большой токсичности ея соединеній, такъ что *dosis toxica* стоитъ очень близко къ *dosis curativa*, а иногда даже меньше ея. Въ послѣднихъ случаяхъ, конечно, излеченіе совершенно невозможно.

Laveran, а послѣдствіемъ Mesnil и Bromont, Plimmer и Thomson испытали дѣйствіе сурьмы изолировано и въ соединеніи съ мышьякомъ на трипанозомъ, причемъ получили довольно удовлетворительные результаты.

Kolle, Hartoch, Rothersmidt и Schurmann изучили отношеніе между токсическими и терапевтическими препаратами сурьмы и пришли къ заключенію, что пентавалентныя соли и мало токсичны, и мало дѣтельны, между тѣмъ какъ трехвалентныя и болѣе токсичны, и болѣе терапевтически активны.

Особенно деятельным оказался Antimonium trioxudatum, примененный авторами под названием trixidina при Dougin'а.

К совершенно аналогичным выводам приходят и Brunner. Чрезвычайно типична тут полная аналогия с трехвалентными более активными, и пятивалентными менее активными мышьяковыми соединениями.

В непосредственной связи с этими исследованиями нужно поставить чрезвычайно интересное открытие Rogers'a о специфическом действии солей эметина на дизентерийную амебу. Действительно, соли сюрмы в некоторых отношениях производят аналогичное действие на человеческий организм, как и соли алколоида эметина (рвоты). С другой стороны, аналогичность химиотерапевтического действия на паразитирующую protozoa заставляют предполагать существование какой-то глубокой химической связи в особенностях структуры этих двух веществ.

Как бы то ни было, длинный ряд исследователей вполне подтвердил открытие Rogers'a (Marchoux, Chauffard, Laval, Roux, Tribondeau, Rouget, Dufour, Thiers), причем специфичность этого средства так велика, что неудача в лечении может считаться равносильной ошибке в диагнозе.

Для полноты этого краткого очерка нужно сказать еще несколько слов об отдельных опытах по химиотерапии с другими веществами, не входящими в вышеуказанные группы.

Это прежде всего опыты Morgenroth'a и Halberstadt'a над экспериментальным трипанозомозом с различными препаратами хирина. Результаты получились очень незначительные, хотя авторам удалось получить стойкие расы против хирина.

Rosenthal и Severin изучили действие салициловых препаратов на экспериментальный трипанозомоз. Из всех производных бензолдихлоркарбонной кислоты, только терефталевая кислота проявила некоторое ничтожное действие. Сильнее оказалось действие  $\alpha$  и  $\beta$  оксифитоловой кислоты. Во многих случаях удавалось предохранить белых мышей от инфекции, а в некоторых даже совершенно приостановить болезнь.

Morgenroth нашел также специфическое средство

против экспериментальной пневмококки — это этилгидрокупренин. Впрыснутый три дня под ряд мышами он предохраняет их от болезни при условии не смертельной дозы. Оказывалось целесообразным вводить подкожно вместо водных растворов, взвеси в масле для того, чтобы всасывание и выделение производилось медленнее, и в крови циркулировало бы постоянно в достаточной концентрации бактерицидное вещество. Пневмококки так же, как и трипанозомы приобретают устойчивость по отношению к гидрохиану и к гидрокупренину. Frenkel и Meyer испробовали эти средства на людях без большого успеха, что зависит, может быть, от того, что в плевмонеи мы имеем дело не с одной только инфекцией, а также с действием токсинов; действительно, этилгидрокупренин дает лучшие результаты при пневмококковой ангине.

Нужно отметить еще целый ряд исследований, изучающих действие йода на различные бактериальные заболевания. Йод и его производная питают, действительно, очень определенное средство к целому ряду микробов, на которых действуют бактерицидно. Это свойство было использовано уже давно Loeffler'ом, который до открытия сыворотки предложил йод, как специфич при дифтерии. В настоящее время йод употребляется, как антисептическое вещество при всех нагноениях. Действительно, он питает элективное средство ко всем микробам, окрашивающимся по Граму \*).

Messerschmidt изучил действие йодистых препаратов на куриных спирохеты. Испробовавши огромное количество этих соединений, он мог отметить благоприятное действие только у Natrium sozodolicum. Превентивное действие оказывалось сильнее, чем только куративное.

Rothschild, Wells, Hedenburg испытали действие йодистых препаратов на экспериментальный туберкулез, причем некоторые из них констатировали заметное улучшение, во всяком случае можно было заметить при епрыскивании, что большая ткань больше задерживает йода, чем здоровая. Falkner констатирует хорошее действие йодвазгена и йоди-

\* Этого вопроса разрабатывается нами в настоящее время, и работа будет скоро опубликована.

пина при туберкулезе брюшины. Notz полагает, что действие йодистых препаратов не основано на химиотерапевтическом их действии, а считает их стимулирующим средством для лейкоцитов и главным образом для лимфоцитов. В качестве химиотерапевтических средств при туберкулезе употреблено было огромное количество и других препаратов, (Enzytol, Borcholin, цианистое золото и т. д. и т. д.), но это применение было чаще всего чисто эмпирическим, результаты его случайны и поэтому не входят в рамки данной работы.

Большой теоретический интерес представляют также попытки соединить химиотерапию со специфической серотерапией и вакцинацией, как это было испробовано с хорошими результатами Bierbaum'ом для экспериментальной пневмококсии. Он смешивал сальварсачь с антикоксовой сывороткой и получал заметное усиление действия, как сыворотки, так и сальварсана. Тот же принцип был проведен для лечения туберкулеза экспериментально и на людях при помощи соединения йодистых препаратов с туберкулином (Штернберг, Вагер, Murschausen). В данном случае туберкулин, как и специфическая сыворотка, играют роль того vehiculum, который переносит химически деятельное вещество к зараженным очагам.

Наш обзор истории химиотерапии был бы не полным, если бы мы обошли молчанием очень важную и разросшуюся за последние два года, отрасль химиотерапии — химиотерапию раковых заболеваний.

Настоящая химиотерапия злокачественных опухолей начинается собственно с сообщения Wassermann'a и Keuser'a в начале 1912 года. Они впрыскивали внутривенно мышам, зараженным экспериментальным раком соединение селена с возином, причем селень действовал, как specificum, а возин, благодаря своей большой способности диффундировать, являлся переносчиком, переносящим деятельное вещество к раковым клеткам. Значение опытов Wassermann'a заключается в том, что он доказал возможность найти вещества, действующия разрушительно на раковые клетки, причем нормальные ткани остаются нетронутыми.

Опыты Wassermann'a практического значения не имели, так как селень-возин оказался слишком ядовитым и,

действуя главным образом на раковую ткань, вызывал распад опухоли и этим отравлял организм. Тем не менее эти опыты побудили многих других исследователей заняться химиотерапией раковых опухолей.

Приблизительно одновременно с Wassermann'ом, Neuberger и Caspari опубликовали свои опыты с цдлым рядом веществ, преимущественно из органических соединений тяжелых металлов. Эти вещества, точная формула которых не описана авторами, были названы ими общим именем tumor affine Substanzen, т. е. веществами проявляющими специальное средство к опухолям.

Wegner насколько видоизменил принцип лечения тем, что решил имитировать химическими веществами действие, оказанное лучами радия. Радий, как известно, вызывает интенсивный распад тканей, т. е. входящих в их состав белковых веществ и жиров. Действительно, впрыскивая продукты разложения ледитина, главным образом холинг, раковым больным, Wegner получал кое-какие результаты на мышах. На людях это средство было испробовано безуспешно в 1907 г. Соединение борной кислоты с холингом или борхोलинг вызывает в органах видоизменения, аналогичная тем, которая получаются от действия лучей радия.

Французская школа стала употреблять для внутривенного впрыскивания коллоидальные металлы. Duhamel и Bougeat изучили действие электроселена на экспериментальном раке. В клиник это же средство было применено с кое-какими местными и общими результатами (Thirolaix, Lancien, Netter). Gaube de Gers успешно применил также коллоидальную мьд или купразу, а Izag коллоидальную сфру. Klotz испытал действие электрокобальта, серебра и мьди и получил кое-какие незначительные результаты. Кривз отрицает всякое лечебное действие коллоидальных металлов и объясняет иькоторое улучшение психическим воздействием. Touche и Тринклерь наоборот указывают на уменьшение опухоли под влиянием впрыскивания erythro-selenium'a. Bougeat и др. пробовали также комбинировать лечение коллоидальными металлами с холингом, причем можно было заметить, что изолированный металл оказывает меньше действия, чем комбинированное лечение.

Соединение коллоидальных металлов с возином или

метиленовой синькой не могло быть применено из-за значительного возрастания токсичности.

Наконец укажем на новейшие опыты лечения злокачественных опухолей радиоактивными веществами, впрынутыми внутривенно, как-то мезотория и тория X. Pinkus и Seligman и комбинируют рентгенотерапию с внутривенными впрыскиваниями мышьяка (арсаетинит и действие  $\gamma$  лучей).

Этот короткий очерк развития химиотерапии показывает, что больше всего подаются химиотерапевтическому воздействию протозойные заболевания и главным образом трипанозомы и спирохеты. Химиотерапия злокачественных опухолей значительно подвинулась вперед за последние годы, кое-какие результаты достигнуты уже и на людях, но это еще только приближение к цели, а настоящей специфике еще не найдены. Что касается химиотерапии бактериальных заболеваний, то она находится еще совсем в зачаточном состоянии.

Из веществ, наиболее активно действующих нужно прежде всего назвать различные соединения мышьяка с сальварсаном во главе, соединения сурьмы и эметин; при раке соединения тяжелых металлов, коллоидальные металлы и хинин и наконец радиоактивные вещества.

Я умышленно оставила в стороне химиотерапию красящими веществами, так как перейду подробно к этому вопросу в следующей главе.

### ГЛАВА III.

#### Химиотерапия красящими веществами.

Прежде чем перейти к химиотерапии красящими веществами, необходимо дать определение того, что в химии понимают под словом краска.

Не всякое окрашенное вещество есть краска. Краска должна иметь способность длительно фиксироваться на тканях, на растительных или животных волокнах.

Существует при этом совершенно несомненная связь между красящей способностью и химической структурой вещества. По Nietzky все группы атомов, характеризующие краски состоят из ненасыщенных радикалов. Присоединение водорода, чаще всего двух атомов его влечет за собой исчезновение красящей способности. Таким образом, водород *in statu nascendi* превращает краску в неокрашивающее, нередко безцветное вещество.

Так это бывает, например, с красящим веществом, попадающим внутрь организма, где ткани, как известно, обладают энергичными восстанавливающими свойствами. Это так называемое легко соединенное способно вновь превратиться в краску при окислении.

Так, например, циркулирующая в крови и находящаяся в тканях безцветная лейкосонова метиленовой синьки, попадая на воздух, при поранениях или же в выделенных жидкостях, под влиянием кислорода воздуха, синьет, превращаясь снова в краску.

По теории Witt'a для образования краски вещество должно обладать

- 1) хромофорной группой и
- 2) ауксохромной группой.

Хромоформными группами могут быть

Азогруппа . . . . .	— N = N —
Нитрогруппа . . . . .	— NO <sup>2</sup>
Двойное углеродное соединение . . . . .	— C = C —

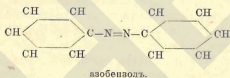
Вещества, обладающія одной изъ вышеозначенныхъ группъ, будутъ хромогенными веществами и могутъ дать красящее вещество, если къ нимъ присоединится одна или нѣсколько ауксохромныхъ группъ. Сюда принадлежатъ:

Аминогруппа . . . . .	— NH <sup>2</sup>
Сульфогруппа . . . . .	— SO <sup>3</sup> H
Карбоксилловая группа . . . . .	— CO <sup>2</sup> H
Гидроксилловая группа . . . . .	— OH

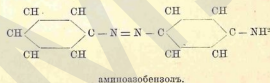
Ауксохромныя группы придаютъ веществу кислая или основныя свойства. Эти именно свойства и важны для краски, такъ какъ кислая краски фиксируются на основныхъ волокнахъ и наоборотъ. Именно при помощи этой реакціи и объясняется фиксація краски на тканяхъ и окрашиваніе ихъ.

Возьмемъ примѣръ образованія красящаго вещества: нитробензолъ обладаетъ хромофорной нитрогруппой — NO<sup>2</sup>, однако, не является краской. Отъ прибавленія къ его молекулѣ амино-группы NH<sup>2</sup> получаютъ нитранилины, которые уже являются красками.

Другимъ примѣромъ могутъ служить азокраски, происходящія отъ основного вещества азобензола, являющагося хромогеннымъ веществомъ, такъ какъ содержитъ хромофорную азогруппу — N = N —



Если же замѣнитъ одинъ изъ атомовъ N ауксохромной группой amino (NH<sup>2</sup>), или сульфо (SO<sup>3</sup>H), то мы получимъ уже настоящую краску. Такимъ образомъ, получается краска аминозобензолъ.



и многія изъ его производныхъ, принадлежащихъ къ азокраскамъ: напр., хризидинъ или диаминозобензолъ, бисмаркбраунъ или триаминозобензолъ. Какъ общее правило, нужно еще замѣтить, что съ введеніемъ въ краску алкиловыхъ (C<sup>n</sup>H<sup>2n+1</sup>) или фениловыхъ (C<sup>6</sup>H<sup>5</sup>) группъ и вообще, чѣмъ больше молекулярный вѣсъ и чѣмъ сложнѣе формула, тѣмъ чаще краски бываютъ синими и фиолетовыми; простѣйшія же по формулѣ краски желтаго цвѣта, а промежуточныя бываютъ оранжевыя и красныя.

Чаще всего также хромофорныя и ауксохромныя группы присоединяются къ бензольному или нафталиновому ядру. Оттого-то краски въ жирномъ рядѣ попадаютъ только изолированно, между тѣмъ какъ ихъ такъ много среди ароматическихъ соединений.

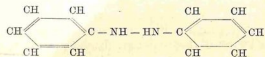
Бактерицидность анилиновыхъ красокъ была известна уже очень давно. Stilling предложилъ пользоваться ими, какъ антисептиками, указывая также и на ихъ антиферментативныя свойства. Габричевскій, смѣшавъ 1% растворъ различныхъ красокъ съ дифтерійнымъ и тетаническимъ ядами, убѣдился въ возможности обезвредить двойную смертельную дозу этихъ токсиновъ. Такое дѣйствіе получалось, однако, только въ томъ случаѣ, если происходило непосредственное смѣшеніе краски съ токсиномъ. Если же выпрыскивались порознь токсинъ и краска, то она никакого дѣйствія не производила.

Краски, пока употребляемыя въ химиотераціи, принадлежатъ главнымъ образомъ къ тремъ слѣдующимъ группамъ:

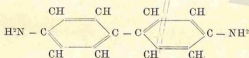
- 1) Бензидиновые краски.
- 2) Трифенилметанная краски.
- 3) Тиацины.

### Бензидиновые краски.

Бензидиновые краски принадлежат к группѣ азокрасокъ, происходящихъ изъ указанного выше азобензола. Продуктъ восстановления азобензола, полученный отъ прибавленія атомовъ водорода извѣстенъ подъ названіемъ гидразобензола.



Его изомерное производное, въ которомъ два бензольныхъ ядра соединены не при посредствѣ атомовъ азота, а непосредственно углеродными атомами, является уже производнымъ дифенила и называется бензидиномъ.



Аминныя группы находятся здѣсь въ положеніи пара.

Существуетъ цѣлый рядъ сложныхъ красокъ, употребляемыхъ въ химиотерапіи, отчасти специально сконструированныхъ для ея цѣлей, отчасти, выбранныхъ изъ извѣстныхъ уже раньше, центральной группой которыхъ является бензидиновое ядро.

Токсичность бензидиновыхъ красокъ и вліаніе ихъ на организмъ здоровыхъ животныхъ было изучено Bouffard'омъ, въ опытахъ главнымъ образомъ на мышахъ и на морскихъ свинкахъ.

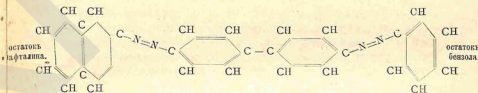
Nicolle и Mesnil въ цѣломъ рядѣ замѣчательныхъ опытовъ установили съ точностью тѣ химическіе принципы, ко-

торыми можно, по ихъ мнѣнію, руководствоваться для опредѣленія пригодности для терапевтическихъ цѣлей данной краски бензидинового ряда.

Эти авторы установили слѣдующее:

Если диазотированное основаніе соединяется съ феноломъ или съ амино-бензоломъ, то полученная краска не проявляетъ никакого терапевтическаго дѣйствія. Такъ фенолъ, фенетолъ, салициловая кислота, феилленъ-диаминъ, толиленъ-диаминъ и др. въ соединеніи съ бензидиномъ или съ его производными—диазидиномъ и толидиномъ даютъ совершенно терапевтически бездѣятельныя соединенія. Эти же краски, будучи выпрыснуты мышамъ подкожно не окрашиваютъ ихъ витально.

Обѣ аминогруппы бензидина могутъ въ свою очередь диазотироваться и соединяться съ новыми, симметрично или ассиметрично расположенными бензольными или нафталиновыми группами. Выпрямляя графически, приведенную нами выше формулу бензидина, мы получимъ слѣдующую схему:



Къ этой общей формулѣ принадлежатъ всѣ наиболѣе употребительныя въ химиотерапіи краски (трипанблау, трипарротъ, нагаротъ и изслѣдованный мною дианялблау).

Nicolle и Mesnil раздѣляютъ боковыя нафталиновыя цѣпи бензидинового ядра на «хорошія» и «дурныя» цѣпи съ точки зрѣнія терапевтической.

«Дурными» нафталиновыми цѣпами они называютъ такія, которыя или не содержатъ вовсе аминогруппы NH<sup>2</sup>, или, имѣя ее, не содержатъ по крайней мѣрѣ двухъ сульфогрупп SO<sup>2</sup>H. Нѣкоторыя изъ красокъ этой группы обладаютъ способностью витально окрашивать мышей, другія этой способностью не обладаютъ.

Къ «дурнымъ» боковымъ цѣпамъ, слѣдовательно, принадлежатъ слѣдующія категоріи химическихъ веществъ.

1. Нафтолы и их дисульфопроизводныя.
2. Нафтиламини и их моносульфопроизводныя.
3. Моносульфопроизводныя амидонафтолов. «Хорошія» боковыя нафталиновыя цѣпи почти всегда обладаютъ способностью витально окрашивать мышей. Если же полученныя краски оказываютъ терапевтическое дѣйствіе, то всегда и окрашиваютъ мышей витально.

Къ «хорошимъ» цѣпямъ принадлежатъ.

1.  $\alpha$ . <sup>1)</sup> Дисульфопроизводныя нафтиламиновъ. Причемъ изъ «хорошихъ» цѣпей это наименѣе активная. Наилучшей изъ нихъ является типъ 1.5.7 <sup>2)</sup> въ соединеніи съ бензидиновымъ ядромъ.

2.  $\beta$ . <sup>3)</sup> Дисульфопроизводныя нафтиламина. Наилучшій типъ это положеніе 2.3.6 реализованное Эрлиховскимъ трипанротомъ.

3. Дисульфопроизводныя амидонафтоловъ. Наилучшимъ типомъ среди нихъ является положеніе 1.8.3.6 или кислоты Н. Активность ея усиливается, если соединить эту кислоту вмѣсто бензидинового ядра, съ дианзидиновымъ, и усиливается еще больше, если вмѣсто дианзидинового ядра взять толдидиновое <sup>4)</sup>.

<sup>1)</sup>  $\alpha$ . Производныя это тѣ, которыя фиксируются въ положеніяхъ 1.4.5.8, примыкающихъ къ углероду, связывающему два бензольныхъ ядра.

<sup>2)</sup> Напишемъ формулу нафталинового ядра съ общепринятыми обозначеніями положеній, въ которыхъ происходитъ присоединенія боковыхъ цѣпей.



<sup>3)</sup>  $\beta$ . Производныя фиксируются въ положеніяхъ 2.3.6.7. Они не примыкаютъ къ углероду, связывающему два бензольныхъ ядра.

<sup>4)</sup> Толдидинъ отличается отъ бензидина двумя группами  $\text{NH}$ , а дианзидинъ двумя группами  $\text{OHN}$ .

Введеніе различныхъ другихъ группъ отражается тогдѣ же на терапевтическомъ дѣйствіи красокъ бензидинового ряда. Такъ активность усиливается отъ введенія въ бензидинъ двухъ атомовъ хлора и наоборотъ уменьшается отъ введенія одной или двухъ нитрогруппъ въ положеніи орто, одной или двухъ сульфогруппъ въ положеніи орто или мета. Наконецъ отъ введенія четырехъ атомовъ брома терапевтическое дѣйствіе сводится къ нулю.

Введеніе третьей сульфогруппы не только не усиливаетъ терапевтическаго дѣйствія, а наоборотъ ослабляетъ его, принося такимъ образомъ больше вреда, чѣмъ пользы.

Резюмируя все вышесказанное, мы можемъ сказать, что простѣйшимъ условіемъ реализаціи терапевтически активной вещества среди красокъ бензидинового ряда является введеніе двухъ сульфогруппъ и одной аминогруппы въ оба боковыхъ нафталиновыхъ ядра, т.е. полученіе  $\beta$  нафталимино-дисульфопроизводныхъ, причемъ наилучшимъ положеніемъ будетъ 3.6.

Относительно физическихъ свойствъ бензидиновыхъ красокъ можно замѣтить слѣдующее:

Активныя бензидиновыя краски съ боковыми нафталиновыми цѣпями даютъ только красныя или синія краски.

Краски прозрачныя по отношенію къ дневному свѣту въ 1% растворѣ обыкновенно терапевтически бездѣтельны; тѣ, которыя прозрачны только для искусственнаго свѣта, могутъ быть активны, но наилучшими являются непрозрачныя краски.

Почти всѣ дѣятельныя краски обладаютъ свойствами субстантивности, т.е. окрашиваютъ непосредственно, безъ предварительной протравы, растительныя волокна.

Что же касается вообще токсичности этой группы красокъ, то, какъ общее правило, можно замѣтить, что дисульфоамидонафтолы менѣе токсичны, чѣмъ соответствующіе нафтиламини, что обуславливается введеніемъ гидроксильной группы (ОН).

Изъ красящихъ веществъ этой группы особенно известенъ трипанротъ.

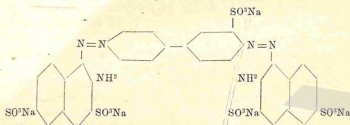
Она получается от комбинации 1 мол. натриевой соли тетраазотированного моносульфобензидиа



съ двумя молекулами натриевой соли нафтаминодисульфокислоты



Общая формула трипанрота будет, следовательно:



Трипанротъ

Этот препарат был применен Ehrlich'омъ и Shiga въ 1904 году на трипанозамах Mal de Cadegas, причемъ эти ученые получили очень удовлетворительные результаты на инфицированных мышахъ. Дѣйствіе оказывалось и превентивное, и куративное. Положительные результаты получались даже при лечении per os при помощи питанія кексами (0,2 грм. на кексъ). Если начать питаніе одновременно съ зараженіемъ, то болѣзнь, хотя и наступаетъ, но трипанозмы скоро исчезаютъ изъ крови. Если же начать питаніе за 2—5 дней до зараженія, то болѣзнь вовсе не наступитъ. На крысахъ результаты были гораздо менѣе благоприятны и получалось только замедленіе хода инфекціи, но не полное излеченіе. In vitro трипанротъ не оказывалъ никакого дѣйствія на трипанозомъ, изъ чего можно заключить, что внутри организма

дѣйствуетъ не само это вещество, а нѣкоторый продуктъ, вѣроятнѣе всего, его восстановленія, полученный подъ влияніемъ тканей организма. Если черезъ нѣсколько дней послѣ выздоровленія заразить снова мышь, то она заразится, но съ очень длиннымъ инкубационнымъ періодомъ. Слѣдовательно, тутъ наступаетъ частичная невосприимчивость, которую нельзя объяснить исключительно дѣйствіемъ краски (она дѣйствуетъ только одинъ день), а нужно предположить, что образуются какія-то антитѣла при разрушеніи большого количества трипанозомъ.

Lav ean пробиралъ эти опыты и кромѣ того попробовалъ примѣнить комбинацію трипанрота съ мышьяковистой кислотой, причемъ получилъ усиленіе дѣйствія. Franke спасъ такимъ образомъ кроликовъ и обезьяну, зараженныхъ Mal de Cadegas. Thomas и Breinl комбинируютъ это вещество съ атоксиломъ и также получили благоприятные результаты. Наоборотъ Brumpt и Wurz, экспериментирова на обезьянахъ, зараженныхъ трипанозомами сонной болѣзни, не могли констатировать ни одного случая выздоровленія. Также и Uhlenhut, Woithe, Jowett, Plommer и Thomson отрицательно относятся къ этому веществу. Нужно замѣтить, что нѣкоторыя животныя, излеченныя трипанротомъ, все же погибали, хотя и безъ паразитовъ, но съ признаками кассекіи.

На людяхъ было произведено очень незначительное количество опытовъ при трипанозамахъ сонной болѣзни, причемъ результаты были не удовлетворительны.

При пироплазмозѣ у собакъ трипанротъ удачно былъ примененъ Nuttal'емъ, Hadwen'омъ и Smith'омъ. Meyer наоборотъ отрицаетъ его дѣйствіе.

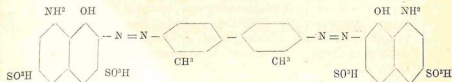
При бѣшенствѣ Fegmi поставилъ рядъ опытовъ, но съ полной неудачей.

Lewis и de Witt выпискивали трипанротъ зараженнымъ туберкулезомъ кроликамъ и морскимъ свинкамъ, причемъ они могли констатировать, что краска фиксируется особенно интенсивно на бугоркахъ. Сами туберкулезныя палочки, однако, остаются неокрашенными.

При куриной чумѣ, при оспѣ Landstein, Russ и Amako не получили никакихъ положительныхъ результатовъ.

При рабк Ноганд и Jaboulay констатировали болѣе чѣм сомнительное дѣйствіе.

Два года послѣ открытія дѣйствія трипанрота Nicolle и Mesnil опубликовали свои опыты съ другой краской бензидинового ряда трипанблау. Формула его слѣдующая:



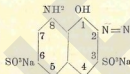
Трипанблау

Интереснымъ является тутъ отмѣтить сходство въ общей структурѣ сальварсана и трипанблау (Schulemann). Бензольныя ядра сальварсана замѣнены здѣсь нафталиновыми, причемъ къ нимъ присоединяются еще по двѣ сульфогруппы.

Дѣятельной группой въ сальварсанѣ является орто (1.2) аминокенолоцентръ, при помощи котораго онъ фиксируется на протоплазмѣ, между тѣмъ какъ токсифорная группа  $As=As$  находится въ положеніи пара (1.4).



Для трипанблау аналогичная схема выразится слѣдующимъ образомъ:



Здѣсь дѣятельной группой, фиксирующейся на протоплазмѣ окажется пери (1.8) аминонафтолоцентръ, причемъ положеніе пери (1.8) соотвѣтствуетъ положенію орто (1.2), а токсифор-

форная группа— $N=N$ —соотвѣтствуетъ токсифорной группѣ  $As=As$ .

Такъ же, какъ и трипанротъ, трипанблау оказывался не паразитициднымъ in vitro даже при разбавленіяхъ 1:200. Будучи же высушенъ подожкою и внутримышечно оказывался чрезвычайно дѣятельнымъ.

Трипанблау былъ прижизненно усѣбно Mesnil и Nicolle при экспериментальномъ трипанозомѣзѣ мышей, зараженныхъ Mal de Cadere, Nagana и Surra. Laveran испыталъ дѣйствіе трипанблау въ комбинаціи съ мышьяковистой кислотой, причемъ получалось усиленіе дѣйствія. Также самое подтверждаетъ Tszuzuki въ своихъ опытахъ комбинаціи красочной терапіи съ мышьяковыми препаратами. Онъ замѣтилъ, какъ общее правило, выводу отъ употребленія веществъ, принадлежащихъ къ различнымъ химическимъ группамъ, потому что въ такомъ случаѣ токсичность этихъ веществъ не суммируется.

Трипанблау былъ употребленъ съ хорошими результатами при леченіи пироплазмоза собакъ Виланпомъ и Меулеманпомъ, пироплазмоза лошадей Велицеромъ, биковъ Everсомъ и Moussu. Whitehouse испыталъ его безуспѣшно при леченіи лошадей, больныхъ инфекціонной анеміей (infectious anemia). Ferni не получалъ результатовъ отъ примѣненія трипанблау при бычьей, а Gavino и Girard испытали неудачу отъ примѣненія его при сыпномъ тифѣ.

Интереснымъ свойствомъ трипанблау является способность къ селективной прижизненной окраски. Это свойство было подробно изслѣдовано въ эти послѣдніе годы Goldmanпомъ. Ему удалось установить много новыхъ гистологическихъ данныхъ относительно такъ называемыхъ пироловыхъ кѣтокъ, которыя специфически окрашиваются трипанблау. Значеніе этихъ кѣтокъ точно не определено авторомъ, но ихъ нахожденіе, либо въ мѣстахъ наиболѣе энергичнаго обмена веществъ, либо въ мѣстахъ, гдѣ происходитъ усиленное клеточное образованіе, заставляетъ автора высказывать предположеніе, что эти кѣточки, быть можетъ, также играютъ роль при ростѣ новообразованій. Въ такомъ случаѣ специальное средство съ ними трипанблау приобрѣло бы особенный интересъ.

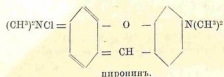
### Трифенилметанная краски.

Менше распространенными и успешными являются опыты с красками дифенилметанного и трифенилметанного ряда.

Изъ красокъ, производимыхъ отъ дифенилметанного ядра



известенъ только пиронинъ, употребленный съ лечебной цѣлью при экспериментальномъ трипанозомъ въ лабораторіи Ehrlich'a.



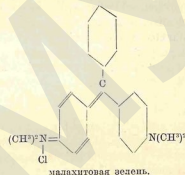
Нужно отмѣтить чрезвычайно интересную работу съ пирониномъ Вербickaго. Онъ наблюдалъ, что упорная раса трипанозомъ по отношенію къ пиронину, лишены блефаробласта. Исчезновение это происходитъ очень скоро и затѣмъ передается по наследству длинному ряду поколѣній. Эти трипанозомы, безъ блефаробласта тѣмъ не менше вполнѣ жизнеспособны, движутся и размножаются, какъ и нормальная раса. Приходится даже задать себѣ вопросъ, не является-ли это исчезновение блефаробласта только кажущимся, т. е. блефаробластъ теряетъ, можетъ быть, вслѣдствіе какихъ-то неизвѣстныхъ намъ видоизмѣненій возможность окрашиваться обычными красками и поэтому мы его попросту перестаемъ видѣть.

Трифенилметанная краски съ терапевтической точки зрѣнія были изучены особенно подробно Wendelstad'tомъ. Ядро трифенилметана выражается слѣдующей формулой



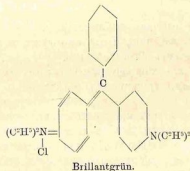
Если въ два изъ фенильныхъ ядра ввести аминныя группы и метилировать ихъ, то получится красящее вещество, известное

подъ названіемъ малахитовой зелени (малахитгрюна).



Это вещество было испробовано Wendelstad'tомъ на трипанозмахъ, но терапевтическое дѣйствіе его оказалось незначительнымъ, а токсичность очень велика. Введеніе сульфогруппы уменьшало токсичность но вмѣстѣ съ тѣмъ понижало также паразитицидность. Ehrlich испыталъ различныя видоизмѣненія малахитгрюна, вводя въ него гидроксильныя группы и комбинируя эти видоизмѣненные вещества съ трипанотомъ. Онъ получилъ отъ этихъ комбинацій хорошіе результаты при леченіи трипанозомъ.

Wendelstadt и Fellmer испробовали также Brillantgrün въ которомъ метильныя группы замѣнены этильными

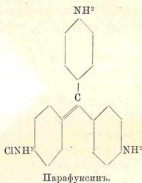


Опыты съ этимъ веществомъ показали его слабое трипаноцидное дѣйствіе, выражающееся въ продленіи цикла болѣзни. Комбинація

же съ мышьяковыми препаратами давала настоящее излечение, причем даже сыворотка приобретала агглютинирующие свойства.

Tsuzuki наоборот получил неблагоприятные результаты от такого комбинированного лечения.

Къ этому же ряду красокъ принадлежатъ и примененный Ehrlich'омъ парафуксинъ.



Введение нѣсколькихъ атомовъ хлора въ парафуксинъ усиливаетъ его дѣятельность и вмѣстѣ съ тѣмъ понижаетъ его токсичность. Новое полученное вещество подъ названіемъ трипарозана впервые было изучено Roeh'емъ.

Трипарозанъ оказался очень дѣятельнымъ и превентивно, и куративно, причемъ трипазомамъ часто исчезали уже отъ одного всрыскиванія.

Вербицкій сдѣлалъ наблюденія, что отъ всрыскиванія трипарозана такъ же, какъ и отъ парафуксина и пиронина у трипазомамъ исчезаетъ бляфаробластъ.

Marks получилъ хорошіе результаты отъ введенія инфицированнымъ мышамъ трипарозана въ желудокъ при помощи зонда.

Ehrlich совѣтуетъ применять трипарозанъ только при комбинированномъ леченіи съ мышьяковыми препаратами.

При пироплазмозѣ (Nuttal), при бѣшенствѣ (Fergni) и при нѣкоторыхъ бактериальныхъ заболѣваніяхъ трипарозанъ оказался совершенно безсильнымъ.

При трипазомахъ сонной болѣзни у человѣка трипарозанъ былъ примененъ довольно успѣшно Broden'омъ и Rod-

hain'омъ, особенно при комбинированіи его съ сальварсаномъ и съ триафлавиномъ.

При туберкулезѣ трипарозанъ былъ испробованъ Левашевыми, причемъ результаты, полученные имъ, кажутся ему благоприятными, но наблюденія его слишкомъ поверхностны и не обставлены достаточными научными гарантіями, чтобы съ ними можно было серьезно считаться. Тоже можно сказать и объ опытахъ (у одной только пациентки) Любушудрова.

Валединскій, наоборотъ, применяя эту краску, получилъ только токсическія явленія, и никакого улучшенія общаго состоянія. Теоретически авторъ этотъ совѣтуетъ применять такія краски, которыя служатъ для окрашиванія туберкулезныхъ палочекъ и комбинировать трипарозанъ съ карболовой кислотой. Онъ рекомендуетъ съ этой же цѣлью пользоваться карболовымъ фуксиномъ и метиленовой синькой, которую уже и Finkler употреблялъ въ качествѣ йодистаго соединенія при туберкулезѣ.

Копытко испыталъ трипарозанъ при хроническомъ суставномъ ревматизмѣ, и, хотя не получилъ полнаго излеченія, но все же наблюдать замѣтное улучшеніе.

Brieger и Krause для леченія экспериментальнаго трипазомоза применили вещество изъ группы сафранина, которое они назвали трипасафроземъ.

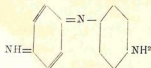


Леченіе они производили per os причемъ нужно было кормить мышей отъ 4—5 недѣль трипасафроземъ, чтобы окончательно ихъ излечить. Экспериментально примененное на мышяхъ вещество это давало хорошіе результаты, но на людяхъ Lutz приходитъ къ абсолютно отрицательнымъ результатамъ: вещество это не только не оказывается безразличнымъ, но является безусловно вреднымъ, и поэтому авторъ энергично возстаётъ противъ его употребленія.

### Тиазиновые краски.

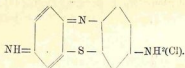
Отдельно от только что разобранных красок стоит чрезвычайно важная и много употреблявшаяся в химиотерапии метиленовая синька.

Метиленовая синька принадлежит к краскам тиазинового ряда. Она является производным индамина.



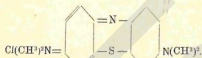
Индамин.

При введении в эту молекулу одного атома серы, получается соединение, носящее название тиазима.



Тиазим.

Хлористоводородная соль тиазима есть простейшая краска этого ряда, очень часто применяемая в гистологии под названием тинина или *Lau'sch violett*. Если ввести в тинин четыре метильных группы, то получится соединение, хлористоводородная соль которого и будет метиленовой синькой.



Метиленовая синька.

На практике, однако, метиленовая синька получается не из тинина. Впервые она была получена Саго (1877 г.) при помощи окисления диметилпарафенилендиамина в присутствии водорода.

Метиленовая синька является первым красящим веществом планометрично и успешно применяемым в химиотерапии.

Ее легкая растворимость, малая токсичность и значительная бактерицидность привлекли к ней сразу внимание ученого мира. Но особенный интерес приобрела эта краска, когда Ehrlich стал пользоваться ею для изучения распределительной способности вещества внутри организма животных. Выпуская метиленовую синьку под кожу, он замечал, что она фиксируется почти исключительно на осевом цилиндре периферических нервных окончаний. Это заставило его предположить, что метиленовая синька может оказать благоприятное действие при невралгиях, что, действительно, и подтвердилось на практике в многочисленных опытах самого Ehrlich'a и его последователей (Lippmann, Levy, Tompson).

Вслед за этим, руководствуясь тем, что паразиты малярии окрашиваются *in vivo* метиленовой синькой, Ehrlich задумал совместно с Guttman'ом испытать это средство при болотной лихорадке. Результаты оказались благоприятные, и в последующие годы целый ряд авторов применяли метиленовую синьку при малярии. У некоторых из них лечение оказалось поразительно успешным (Каземъ Бекъ, Marini, Parendsky, Blatteis, Ивановъ) у других же результаты получились сомнительные или совсем неудачные (Томашевичъ, Laveran, Ziemann). Специально занимавшийся этим вопросом Ивановъ приходит к выводу, что метиленовая синька представляет собой настоящий противомаларийный специфик, подобно хинину, которому она, однако, уступает в быстроте действия.

Метиленовая синька была также испытана, но с полной неудачей Нефедьевым при геститис'е. Каземъ Бекъ употреблял ее в качестве наружного средства при дифтеритной ангине; Voignet и Trontignan приводят хорошие результаты, полученные ими от действия метиленовой синьки при острой гонорее. Д. К. Заболотный испытал метиленовую синьку при гонорейных циститах с большим успехом. Принимаемая per os 0,1 одинц, два раза в день через два дня она уже давала просветленные мочи и полное излечение. Впоследствии она вошла в состав патентованного средства против гонорей Santal Monal.

Schilling, v. Kroghи Schrauth безрезультатно испи-

тали действие метиленовой синьки и ее производных при различных видах спирохетоза.

Finkler применил в последнее время метиленовую синьку, комбинарованную с фузелном для лечения туберкулеза. De Witt, основываясь на бактерицидном действии метиленовой синьки, задерживающем рост туберкулезной палочки на искусственных средах высказывает надежду на то, что какая-нибудь комбинация этого препарата окажется, может быть, благоприятное действие при лечении туберкулеза. Von Linden, Meissen и Strauss получили хорошие результаты от лечения экспериментального туберкулеза смесью метиленовой синьки с йодом, причем вся краска фиксировалась на бугорках. Repon очень успешно применил мет. синьку при туберкулезном интритъ. Якимовъ пользовался метиленовой синькой в качестве присыпки при Пиндинской язвѣ и получал блестящие результаты.

Изъ другихъ красокъ спорадически испробованныхъ при бактериальныхъ заболеванияхъ отмѣтимъ бисмаркбраунъ (триминоазобензолъ) примененный безуспѣшно de Wittomъ при туберкулезѣ и жирные краски судановаго ряда, употребленные Scheghanomъ при этой же болѣзни. Scheghanomъ отмѣчаетъ бактерицидное действие генцианъ-виолета на всѣ микробы окрашивающіеся по Граму. Вместе съ Herzomъ онъ попытался применить генцианъ-виолетъ при дифтерійной ангины, но безуспѣшно, такъ какъ выделения слизистыхъ железъ мешаютъ краскѣ фиксироваться на тканяхъ. Gebb изучилъ действие шестидесяти анилиновыхъ красокъ, прибавляемыхъ имъ къ бульону, на которомъ онъ выращивалъ двублоцциалы, (Могачъ?) вызывающія инфекци человѣческаго глаза. Наиболее бактерицидные растворы применялись имъ успешно для приготовления примочекъ.

Нѣсколько въ сторонѣ стоитъ группа опытовъ, въ которыхъ краски употреблялись, такъ сказать, какъ вспомогательное терапевтическое средство. Многія краски, действительно, обладаютъ свойствомъ очень быстро диффундировать по проглазѣмъ, напримеръ, эозинъ, эритрозинъ, флуоресцентъ и др.

Этимъ свойствомъ воспользовался Wassermann и Keysser для своихъ опытовъ по химиотерапіи злокачественныхъ образований. Wassermann обратился къ соединенію селена съ эозиномъ (точная формула этого соединенія не опубликована авторомъ), причемъ селень действовалъ, какъ specificum, а эозинъ являлся передатчикомъ, чрезвычайно быстро доставляющимъ деятельное начало къ раковымъ клеточкамъ. Браунштейнъ въ своихъ опытахъ по химиотерапіи рака комбинируетъ внутривенныя вливанія элиотроселена съ пріятемъ внутрь іода и метиленовой синьки.

Къ этой же категоріи относится совсѣмъ недавніе опыты Titze и Wedemanna, опредѣлившимъ бактерицидныя свойства in vitro эозина, флуоресценна и эритрозина. Эти краски настолько токсичны, что могутъ быть разсматриваемы, какъ индифферентныя вещества. Авторы пользуются молекулой одной изъ названныхъ красокъ для того, чтобы ввести въ нее лекарственныя вещества, какъ-то, серебро или ртуть. Таковы опыты Edelmann'a и v. Müller Dehan. Результаты до сихъ поръ уже кой-какіе намѣчаются.

Изъ этого краткаго очерка химиотерапіи красящими веществами можно заключить: 1) что нѣкоторыя краски являются полу-специфическими веществами при протозойныхъ заболеванияхъ; 2) что онѣ обладаютъ несомнѣнными сильными бактерицидными свойствами по отношенію къ нѣкоторымъ бактеріямъ; 3) что онѣ въ качествѣ вспомогательнаго передатчика могутъ играть большую роль въ химиотерапіи злокачественныхъ опухолей и, можетъ быть, инфекціонныхъ болѣзней вообще.

Всѣ эти свойства очень возможно происходятъ отъ химической структуры этихъ красокъ, структуры, въ которую входитъ амидо-группа  $\text{NH}_2$  въ положеніи орто- или пери-, приближающая ихъ съ одной стороны къ почти идеально терапевтически действенному сальварсану, съ другой стороны отдаленно къ бѣлковымъ веществамъ.

## ГЛАВА IV.

Дѣйствіе метиленовой синьки *in vitro* и *in vivo*  
на спирохету Obermeyer'a и на трипанозомы  
Dourine и Nagana.

Въ предыдущей главѣ мы видѣли, что большая бактерицидность метиленовой синьки давно заставила обратить на нее вниманіе ученаго міра, какъ на вещество, могущее оказаться чрезвычайно важнымъ для терапіи. Особенно сильное, почти специфическое дѣйствіе метиленовая синька оказывала на кровепаразитовъ, причемъ *in vitro* это дѣйствіе сказывалось неизмѣримо интенсивнѣе, чѣмъ *in vivo*.

Эту характерную особенность подчеркнул Ната въ своей тщательно проведенной классической работѣ: «Химіотерапія спиралезныхъ заболеванийъ».

Она отмѣтила, что метиленовая синька убиваетъ *in vitro* спирохету *gessigns* въ разведеніяхъ до 1:6.000.000, между тѣмъ какъ выпрынула *in vivo* зараженной этимъ же паразитомъ мыши, даже въ разведеніяхъ 1:600 (т. е. въ 100.000 разъ большая доза) не въ состояніи произвести даже временную стерилизацію животнаго.

Эти опыты Ната ясно показали, насколько сильнѣе органотропность метиленовой синьки ея паразитотропности. Они же послужили исходной точкой моей работы.

Я задалась цѣлью комбинировать метиленовую синьку съ такимъ веществомъ, которое, фиксируясь само на тканяхъ, отвлекло бы этимъ синьку отъ нихъ и, оставивши ее свободной, позволило бы ей всецѣло фиксироваться на паразитахъ.

Приступая къ поставленной себѣ задачѣ, я прежде всего рѣшила проверить дѣйствіе одной метиленовой синьки *in vitro* и *in vivo* на спирохету Obermeyer'a и на трипанозомы.

А. Опыты *in vitro* съ метиленовой синькой на спирохетахъ.

Опыты *in vitro* имѣютъ цѣлью опредѣлить степень бактерицидности данного вещества внѣ организма животнаго, т. е. непосредственное дѣйствіе раствора опредѣленнаго разведенія на данный паразитъ.

Мыши заражались подкожно или внутривбрюшинно спирохетой Obermeyer'a. Материалъ этотъ былъ мнѣ неоднократно любезно прислаемъ докторомъ Castelli изъ лабораторіи проф. Ehrlich'a, за что я прошу его принять мою сердечную благодарность).

Когда количество паразитовъ въ крови было уже велико, мышь убивалась, а кровь изъ ея сердца, разбавленная физиологическимъ растворомъ, служила для опытовъ *in vitro*.

Разбавленіе дѣлалось съ такимъ расчетомъ, чтобы на каждое поле зрѣнія приходилось отъ 5 до 10 спирохетъ \*). Въ цѣлый рядъ пробирокъ, наливалось по 1 cc. разбавленной крови и туда же прибавлялось равное количество раствора различныхъ степеней разведенія метиленовой синьки въ физиологическомъ растворѣ \*\*\*) (см. табл. № I). Въ послѣдней пробиркѣ, служившей контрольной, находилась только разбавленная кровь безъ метиленовой синьки. Обозначалось всегда полученное конечное разбавленіе, т. е., если бралось разведеніе 1:500 метиленовой синьки, то съ равнымъ количествомъ разбавленной крови получалось конечное разведеніе 1:1000.

Черезъ опредѣленные промежутки времени, каждыя 10 минутъ, одна капля каждаго разведенія изслѣдовалась подъ микроскопомъ, причемъ отмѣчалась степень подвижности, большее или меньшее состояніе распада, плазмолизъ и наконецъ, полное исчезновеніе паразитовъ. Всегда, конечно, необходимо было въ тѣ же промежутки времени изслѣдовать и контроль-

\*) Наблюденія производились для спирохетъ съ ультрамикроскопомъ, для трипанозомъ съ обыкновеннымъ микроскопомъ при затемненной диаграммѣ. См. 4. obj DD. Zeiss.

\*\*) Метиленовая синька, которой я пользовалась для своихъ опытовъ, Methyleneblau purum Höchst, какъ и многія краски, были мнѣ любезно предоставлены фабрикой Höchst Farbwerke, vorm. Meister, Lucius und Brüning, за что я приношу свою искреннюю благодарность.

ную пробирку, в которой находились паразиты в физиологическом растворе, потому что после некоторого времени даже и физиологический раствор мог оказаться бактерицидным, и паразиты в нем погибали. Само собой разумеется, что смерть паразитов в контрольной пробирке уличаюла весь предшествующий опыт.

Большинство авторов довольствуются такими чистым опытом *in vitro*, в котором отмечается *de visu* подвижность, состояние распада паразитов и их полное исчезновение, одним словом, все то, что непосредственно можно наблюдать под микроскопом. Неподвижность при таких исследованиях считается равносильной смерти, а подвижность обозначает жизнь. В большинстве случаев таких непосредственных наблюдений бывает достаточно, потому что действительно чаще всего подвижность совпадает с жизнью, а неподвижность со смертью, но далеко не всегда.

Можно наблюдать иногда такие случаи, когда потеря подвижности наступает только перед самой смертью, иногда даже после того, как начался уже частичный распад. В такой стадии паразиты, будучи выпрыснуты животному, оказываются уже неспособными вызвать у него инфекцию. Другими словами здесь способность размножаться исчезает раньше способности двигаться.

Бывает и наоборот: иногда совершенно неподвижные паразиты, выпрыснутые животному, вызывают у него инфекцию. Тут способность двигаться исчезает раньше способности размножаться.

Следовательно, опять несомнение этих двух понятий.

А так как при определении понятия жизни паразита нас интересует только вопрос, может ли он размножаться, т. е. инфицировать животное, то ясно, что в чистом виде опыты *in vitro* недостаточны для безусловно точного ответа на этот вопрос.

Поэтому все наши опыты *in vitro* дополнялись еще тем, что определенное количество (обыкновенно 0,2) каждого разведения выпрыскивалось мышам внутрибрюшинно. Можно было таким образом не только грубо определить жизнь или смерть паразита, но и большую или меньшую степень ослабления его

жизнедеятельности, сообразно с моментом появления паразитов в крови мыши.

Из нижеприведенной таблицы (Табл. 1) видно, что при разведениях 1:20.000; 1:40.000; 1:100.000; 1:200.000, после получасового соприкосновения паразиты не только теряли подвижность, но также, будучи выпрыснуты мышам, внутрибрюшинно не заражали их. В дальнейших двух разведениях (1:400.000 и 1:1.000.000), хотя подвижность тоже была потеряна, но инфекция наступила в первом случае на 9-ый день, во втором на 6-ой день. В контрольном заражении произошло на второй день.

Из этого опыта видно, как сильна паразитицидность метиленовой синьки, так как все разведения до 1:200.000 абсолютно уничтожают жизнь спирохет, и до 1:1.000.000 еще значительно удлиняют инкубационный период.

Дальнейшие степени разведения не были мною испытаны в виду того, что уже раствор 1:400.000 не дает полной стерилизации.

Ната, который приводит результаты чистых опытов *in vitro*, без дальнейшего заражения животных, указывает, что даже при разведениях 1:20.000.000 почти все спирохеты были неподвижны через полчаса.

#### В. Опыты *in vitro* с трипаномой Nagana.

Эта порода трипаномы Nagana была доставлена мне из Института Экспериментальной Медицины Н. Н. Навроцкого, за что выражаю ему искреннюю признательность. Цикл развития ее был довольно неправильный, замедлялся иногда очень долгий инкубационный период (около недели). Два, три раза было замечено самопроизвольное исчезновение трипаномы из крови мыши с последующими рецидивами. Болезнь всегда оканчивалась смертью, но иногда затягивалась на 5—6 недель. Мне удалось усилить вирулентность этой трипаномы, но тем не менее цикл ее развития (около 15-ти дней) был настолько продолжителен, что терапевтические опыты на ней почти не производились, было сделано только несколько опытов *in vitro*.

Т А Б Л И Ц А I.  
Действие in vitro метиленовой синьки на спирохету Obermeyer'a

№	Разведение.	Через 30'.				Через 30'.				X
		неподвижны				Паз какого разведения вырываются изнутри				
1	1:20000									8
2	1:40000									8
3	1:100000									8
4	1:200000									8
5	1:400000									
6	1:1000000									
7	1:2000000									
8	контроль									

Занесены водятся до появления паразитов в крови.

— отсутствие паразитов.

+ появление паразитов в крови.

88 длительное здоровье.

Рисунки цифры обозначают дни от момента заражения.

В нижеследующей таблицей (Табл. II) нужно отметить следующее: 1) только сравнительно незначительное разведение метиленовой синьки в состоянии совершенно остановить подвижность трипанозом (1:600, 1:1200); 2) более значительная разведения (1:3000 и 1:6000) оставляют уже некоторую подвижность отдельным паразитам; 3) наконец, начиная с разведения 1:12000 и выше, все трипанозомы уже подвижны.

Но в противоположность тому, что мы наблюдали в опытах in vitro в спирохет, здесь даже очень подвижные трипанозомы не дали последующей инфекции при заражении мышью или дали ее с очень длинным инкубационным периодом.

C. Опыты in vitro с трипанозомой Douvine (Bromberg).

Эта порода трипанозомы, Douvine, была доставлена мне В. И. Якимовичем. Она была привезена им из лаборатории проф. Ehrlich'a. Прошу его принять мою сердечную благодарность за его любезность.

Эта раса трипанозом и служила для всех моих дальнейших терапевтических опытов. Она представляет то большое удобство для экспериментальной работы, что цикл развития ее безусловно правилен и очень короток. При подкожном введении трипанозомы в крови появляются на третий день, при внутрибрюшинном на второй. Раз появившись в крови, они никогда не исчезают, рецидивов поэтому не бывает; количество трипанозом быстро растет в крови, и животное погибает через 72—96 часов после момента их появления, причем количество паразитов так велико, что превышает количество красных кровяных шариков. Капля крови представляет сплошную каштаную массу паразитов. До последнего дня мышь весела, бегает, грызет свой корм, и во внешнем виде никогда нельзя предположить, что в крови у нее большое количество паразитов. Только за несколько часов до смерти мышь сидит неподвижно, безпокойно озиралась по сторонам; шерсть у нее взъерошена, на брюшке мокрая и испачкана жидкими испражнениями. В последние часы наблюдаются судороги.

Т А В Л И Ц А II.  
Действие in vitro метиленовой синьки на трипановую Наганы.

№ Разведения.	Через 30'. исподыжки	Через 30'. всплывшая метиленовая подсыжка	Через 30'. Из каждого разведения выписано мышь 0,2 пятипробованно.			
			ДИХХ	ПХХХ	ХХХ	ПАХХ
1	1:600	исподыжки				
2	1:1200	"				
3	1:3000	всплывшая метиленовая подсыжка				
4	1:6000	"				
5	1:12000	подсыжки				
6	1:30000	"				
7	контроль	"				

Обозначения те же, что и в предыдущей таблице.

Этот почти математически правильный цикл развития чрезвычайно дѣненъ для терапевтических опытовъ, потому что позволяетъ услыть даже за слабымъ лечебнымъ дѣйствиемъ, выражающемся въ удлинении инкубационнаго періода или иногда въ некоторомъ удлинении самаго цикла болѣзни.

Въ общемъ, однако, изъ опыта in vitro съ этой расой (Табл. III) можно заключить, что для уничтоженія ея нужны гораздо большія дозы, чѣмъ для Наганы, такъ какъ только разведенія до 1:4000 оказываются абсолютно паразитицидными, между тѣмъ какъ слѣдующія разведенія только удлиняютъ инкубационный періодъ по сравненію съ контрольной мышью. Тотъ же фактъ повторился и въ нашихъ дальнѣйшихъ опытахъ: Нагана была гораздо чувствительнѣе къ лекарственнымъ веществамъ.

Эти опыты in vitro доказываютъ сильную паразитицидность метиленовой синьки въ особенности по отношенію спирохеты Obermeyer'a. Паразитицидность же къ расамъ трипанозомъ гораздо слабѣе и притомъ неодинакова—она сильнѣе для Наганы (1:6000), слабѣе для Дурини (1:4000). Тѣмъ не менѣе я сознательно выбрала объектомъ своихъ систематическихъ опытовъ именно эту расу изъ-за безусловно правильнаго цикла ея развитія.

### Лечебные опыты съ метиленовой синькой. дѣйствие ея in vivo.

#### А. На спирохету Obermeyer'a.

Зараженнымъ животнымъ вводились на второй день послѣ зараженія растворы метиленовой синьки 1:200; 1:400 и 1:600 подкожно съ такимъ расчетомъ, чтобы 1 cc. раствора приходился на 20 гр. мыши.

Изъ табл. IV видно, что такія сравнительно высокія дозы не въ состояніи были ни продлить инкубационный періодъ, ни заставить паразитовъ исчезнуть хотя бы на одинъ день, если они уже успѣли появиться въ крови. Здѣсь происходитъ даже

Т А Б Л И Ц А III.

Действие in vitro метиленовой синьки на трипанозому Дурини.

№	Разведение.	Через 30'.	Через 30', по 0,2 мл или интубированно.	IX
1	1:1000	подвижны	Из каждой разведки впрыснуть по 0,2 мл или интубированно.	8 8 8 +
2	1:2000			++
3	1:4000	некоторая немного подвижна.		+
4	1:10000	немного подвижны.		+
5	контроль	подвижны.		+

+ больше десяти паразитов на поле зрения.  
+ - смерть.

любопытный факт, что у леченых мышей болянь развивается быстрее, чем у контрольной. Если внимательно вометряться в таблицу, то замтно только некоторое незначительное уменьшение спирохет в первый день послв впрыскивания.

Т А Б Л И Ц А IV.

Действие метиленовой синьки in vivo на спирохету Obermeyer'a.

№№	Взр.	I	2-ой день.	III	IV	V	VI
1	15	Заражены подкожно 0,2.	+ и 1:200 м.с.	+ 1/3	+	++	+
2	16		+ 1/10 1:400	+ 1/10	++	++	-
3	17		+ 1/5 1:600	+ 1/2	++	+	
4	16		+ и контроль.	+ 2	+	+	+

+ и обозначает меньше одного паразита на 10 полей зрения.  
В дробях числитель обозначает количество паразитов, знаменатель количество полей зрения.  
м. с. - метиленовая синька.

Ната, первый отмтивший это явление, дает ему слдующее объяснение: в первый день послв впрыскивания, быть может, еще не вся метиленовая синька успела фиксироваться на тканях, часть ея еще свободно циркулирует в крови и действует паразитично на спирохет, но количество ея недостаточно для полной стерилизации, и потому в слдующие дни происходит обратное действие: недостаточная количства лечебного вещества усиливают инфекцию, вызывая энергичное размножение паразитов. Вместо улучшения получается ухудшение, что по терминологии Ehrlich'a носит название «effectus contrarius».

В. Действие на трипанозому Дурини.

Зараженным трипанозомами мышам впрыскивалась на второй день послв заражения метиленовая синька в растврв 1:200, 1:400 и 1:1000. Из нижеслдующей таблицы (табл. V) видно, что метиленовая синька в растврв 1:200

задерживает болѣзнь на 4 дня, 1:400 въ состояніи продолжать инкубационный періодъ на 2 дня; 1:1000 на одинъ день по сравнению съ контрольной мышью.

Т А Б Л И Ц А V.

Дѣйствіе метиленовой синьки in vivo на трипанозому Дурины.

№№	Вѣсъ.	I	2-ой день.	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
1	14	Звѣзочка подковою 0,3 Дурины	— 1:200 м.с.	—	—	—	—	+м	+	+	++	†
2	16		— 1:400	—	—	—	1/6	1/2	+	++	†	
3	15		— 1:1000	—	—	+	++	†		+		
4	15		— контроль.		+м	+	++	†				

Съ момента появленія трипанозомъ въ крови, ходъ болѣзни у леченыхъ мышей и у контрольной протекаетъ одинаково.

При превентивномъ вырскивании метиленовой синьки дается нѣсколько продлитъ инкубационный періодъ.

Аналогичные опыты надъ терапевтическимъ дѣйствіемъ метиленовой синьки на экспериментальный трипанозомозъ мышей приводитъ Romanov. Этотъ авторъ также отмѣчаетъ трипанозидное дѣйствіе in vitro и почти абсолютное отсутствіе дѣйствія in vivo.

Эти предварительныя изслѣдованія, позволившія мнѣ убѣдиться въ несоотвѣстнн дѣйствія in vitro и in vivo метиленовой синьки, заставили меня доискиваться такой комбинаціи ее съ другими веществами индифферентными или активными, которая могли бы отвлечь ее органотропность. Описание метода, котораго я держалась для этой цѣли, изложено въ слѣдующей главѣ.

## ГЛАВА V.

### Примѣненіе метода прижизненной окраски для опредѣленія отвлеченія органотропности метиленовой синьки.

Для опредѣленія отвлеченія метиленовой синьки отъ ея средства съ тканями и органами, я рѣшила использовать свойство ея прижизненно окрашивать окончанія периферическихъ нервовъ и нѣкоторыхъ пучковъ сердечной мышцы лягушки.

Test object'омъ служила лягушка, которой вырскивалась внутривенно метиленовая синька въ соединеніи съ различными другими красящими веществами.

Если отвлеченія не было, то метиленовая синька фиксировалась на сердечной мышцѣ, которая окрашивалась прижизненно въ синий цвѣтъ.

Если же наоборотъ происходило отвлеченіе, то волокна сердечной мышцы въ синий цвѣтъ не окрашивались.

Эти опыты, хотя и имѣли чисто служебное, вспомогательное значеніе въ моей работѣ, нѣсколько разрослись, потому что заинтересовали меня сами по себѣ. Я передаю ихъ вкратцѣ, но тѣмъ не менѣе въ нихъ будутъ приведены также и факты, не имѣющие прямого отношенія къ послѣдующимъ терапевтическимъ опытамъ.

Большая часть этихъ опытовъ была проведена въ лабораторіи проф. Ehrlich'a, лѣтомъ 1912 года. Прошу принять глубоковажаемаго профессора мою искреннюю благодарность за полную готовность помочь мнѣ всегда своими совѣтами, сердечно благодарю также проф. Arolant'a, въ отдѣленіи котораго я работала, за внимательное отношеніе къ моимъ опытамъ.

Прижизненная окраска была извѣстна еще въ глубокой древности, потому что ею пользовались для татуировки всѣ

примитивные народы. С XVI вѣка прижизненная окраска стала употребляться и для научныхъ цѣлей. Antoine Misaud въ своей работѣ «Memoirabilium utilium ac iucundiorum Centurio novem» описываетъ, что алваризъ окрашиваетъ въ красный цвѣтъ кости животныхъ, питающихся имъ. Этотъ фактъ послужилъ впоследствии основаніемъ цѣлаго ряда работъ французской школы и былъ многими учеными примененъ для изучения роста костей. Систематическая работа при помощи прижизненной окраски началась собственно съ XVIII вѣка съ изслѣдованіями Rutherford'a, Gibson'a, Belchier'a (1736) и Duhamel'я (1741). Позднѣе въ XIX-мъ вѣкѣ на этотъ предметъ особенно извѣстны работы Flourens, Serres и Doyere во Франціи и Lieberkühn'a и Koelliker'a въ Германіи.

Наконецъ Gerlach (1858) применялъ для окрашивания тканей карминовый растворъ.

Osborne также воспользовался карминовымъ растворомъ, давалъ рѣшъ прорастать въ немъ и наблюдалъ затѣмъ окраску тканей.

Такимъ образомъ, при помощи прижизненной окраски была изучена отдѣлительная дѣятельность почечъ у позвоночныхъ и роль мальпигиевыхъ сосудовъ и венозныхъ придатковъ у Cephalopoda (Eisig, Kowalewsky, P. Mager, Мечниковъ, Schindler, Schneider, Solger и т. д.).

При прижизненной окраскѣ въ самой клѣточной протоплазмѣ окрашиваются прежде всего гранулы (granula). Они, по всей вѣроятности, различаются своимъ химическимъ составомъ, потому что избѣгательно окрашиваются различными красками. Это становится особенно замѣтно, если послѣдовательно производить окрашивание нѣсколькими красками (Wegner Schultze-man), тогда различныя granula различно окрашиваются.

Окрашивающіеся элементы клѣтки рассматриваются одними авторами, какъ отжившіе элементы, остатки переработанной пищи фагоцитированныхъ веществъ, другіе считаютъ ихъ продуктами внутренней секреціи, третьи полагаютъ, что это окрашиваются элементы, не существовавшіе въ клѣткѣ и искусственно созданные прижизненной окраской (Heidenhain Plato). Какъ бы то ни было окрашенныя granuli не мѣшаютъ жизнѣдѣятельности клѣтки: дѣянію ядра, процессамъ регене-

раціи, выдѣлительной способности, причемъ часто выдѣляющаяся слизь въ окрашенной клѣткѣ бываетъ безцвѣтной.

Arnold считаетъ, что прижизненно окрашенныя granuli являются функциональными элементами клѣтки, которые проявляются особенно ясно при энергичной ея дѣятельности, между тѣмъ какъ въ покоящейся клѣткѣ наоборотъ отчетливѣе проявляется нитевидная структура.

Можно допустить также вмѣстѣ съ Fischel'emъ, что granuli являются элементарными органами клѣтки или даже въ смыслѣ теоріи Altmann'a элементарными организмами.

Физическая причина проникновенія краски состоитъ въ диффузіи, вслѣдствіе которой вещество распространяется по различнымъ частямъ клѣтки. Эти части, по всей вѣроятности, обладаютъ различнымъ составомъ и, слѣдовательно, различной растворительной способностью.

Granuli, очевидно, отличный растворитель и соответственно высокому распределительному коэффициенту между ними и протоплазмой, краска собирается именно въ нихъ (Hober).

Ehrlich полагаетъ, что протоплазма, покрывающая клѣточку, покрыта порами различной величины, и проникновеніе краски зависитъ отъ соответствія между величиной молекулы красящаго вещества и величиной поры.

Химически нельзя рассматривать прижизненную окраску, какъ простое явленіе преципитации или адсорбціи. Чаще всего здѣсь рѣчь идетъ о настоящемъ растворѣ краски въ особомъ жироподобномъ, жидкомъ или твердомъ веществѣ.

По закону Overton'a всѣ соли основныхъ анилинныхъ красокъ растворяются въ ледяной и въ холестеринѣ. Съ другой стороны этими же веществами проницана оболочка клѣточной протоплазмы, оттого-то и происходитъ прижизненная окраска.

Наоборотъ, всѣ соли сульфокислотъ, за рѣдкими исключеніями, не растворяются въ липоидахъ и не красятъ прижизненно.

Heidenhain полагаетъ, что слишкомъ односторонне было бы сводить сложныя явленія прижизненной окраски исключительно къ вопросу о растворимости въ липоидахъ и считать воплѣдъ возможнымъ предположить наличность существованія настоящаго химическаго соединенія между бѣлковыми веще-

ствами лимфы и краской. Ehrlich считает явление прижизненной окраски вопросом внутренней секреции, между тем как Wegner Schalemann, исследуя целый ряд красок в смысле их способности прижизненно окрашивать, приходит к выводу, что эта способность не столько зависит от химической структуры вещества, сколько от физико-химического состояния краски. Гидрофильные коллоиды, а также краски, обладающие сильной диффузионной способностью, окрашивают витально, наоборот, суспензионсколлоиды не окрашивают прижизненно.

Прижизненная окраска сыграла большую роль в гистологии, как животных, так и растений, и не только для изучения морфологии тканевых элементов, а также и для выяснения некоторых физиологических, а также и для выяснения некоторых физиологических, а также и для выяснения некоторых физиологических, а также и для выяснения некоторых физиологических вопросов.

В последние годы подробные исследования Goldmann'a показали, что метод прижизненной окраски может быть также применен для изучения различных патологических процессов, причем большая клеточки чаще фиксируют краску, тем здоровая. Этот автор также отметил интересный факт непроницаемости плаценты для большинства прижизненных красок.

Но особенный интерес и значение приобретает метод прижизненной окраски со времени знаменитых работ Ehrlich'a о прижизненной окраске нервной ткани метиленовой синькой и родственными ей красками.

Ehrlich впрыскивал метиленовую синьку внутривенно живой лягушке и наблюдал, как окрашиваются мельчайшие разветвления осевых цилиндров, окончания периферических нервов и несколько групп пульсирующих мышечных волокон в предсердии и венозном синусе лягушки.

Эта чрезвычайно интересная элективная окраска зависит, по мнению самого Ehrlich'a, во-первых, от химического состава синьки (гю-группа), а во-вторых, от жадности к кислороду тех гистологических элементов, на которых она фиксируется.

Объектом для своих наблюдений я выбрала прижизненную окраску мышечных волокон пульсирующего предсердия лягушки.

#### Техника опытов.

Лягушка кураризировалась при помощи подкожного впрыскивания минимальной дозы кураре в лимфатической спинной

м'шок. Через 20—30 минут лягушка безысильно опускалась, часто посреди прыжка, голова ее не поднималась больше, а, уткнувшись вниз, безпомощно упиралась в землю. Оттянутая задняя конечность с трудом еще притягивалась к туловищу судорожно ползучими движениями. Вскорь, однако, и конечности свисали, как плети, не реагируя больше ни на какие раздражения.

Гастротельные движения оставались сохранными иногда даже несмотря на глубокую кураризацию, и высунутый язык медленными перистальтическими ползучими движениями вытягивался обратно в рот.

Кураризованная лягушка распластывалась при помощи четырех булавок на деревянной дощечке брюшной поверхностью вверх. Кожа осторожно вскрывалась, и впрыскивание производилось либо в одну из больших кожных вен, если размеры лягушки это позволяли (смысь 40 гр.), либо в большую брюшную вену по вскрытии брюшной полости по боковой линии.

Ehrlich советует делать впрыскивание непременно в бошю кожную вену, чтобы нанести возможно меньшую травму при впрыскивании и тем возможно меньше затронуть жизнеспособность животного. Окраска таким образом получается быстрой, равномерной и с меньшим количеством краски.

Однако, я скоро сознательно отказалась от этого способа. Действительно, если изб'гать поранения мелких сосудов, то при внутривенном впрыскивании кровяное давление настолько увеличивается, что введение большого количества жидкости становится затруднительным.

Нужно заметить также, что те травмы, которые наносятся животному при вскрытии брюшной полости отнюдь не мешают его дальнейшему существованию, в чем я могла неоднократно убедиться на животных, которые оказывались ненужными мне для дальнейшего опыта.

Преимущество вливания в брюшную вену заключалось в том, что поранение сосудов позволяло части крови излиться, понижало кровяное давление и давало возможность произвести нечто вроде промывания организма красящим веществом.

Впрыскивание производилось сначала простым рекордовским шприцем, но так как успешность впрыскивания за-

висит главным образом от его медленности и равномерности, то шприц вскорѣ оказался непригоднымъ и былъ замѣненъ градуированной бюреткой, въ которой быстрота вливанія могла быть съ точностью регулирована какъ открытѣемъ крана, такъ и поднятѣемъ или опусканѣемъ самой бюретки, что усиливало или уменьшало давленіе, а следовательно, и быстроту вливанія.

1% растворъ метиленовой синьки въ дистиллированной водѣ разбавлялся до 0,05%—0,1% физиологическимъ растворомъ (0,85%<sub>0</sub>). Уровень жидкости отмѣчался, конечно, при началѣ и при концѣ вливанія, а кромѣ того для обозначенія быстроты вливанія этотъ же уровень обозначался и черезъ каждые полчаса. Продолжительность вливанія колебалась отъ 1½ до 3-хъ часовъ.

Сама техника внутривеннаго вливанія при нѣкоторомъ навыкѣ не представляла большихъ затрудненій, и у лягушки не меньше 10 гр. вѣса удавалась почти безъ осяжки. Въ жаркое лѣтнее время мнѣ пришлось имѣть дѣло съ жабами и лягушками вѣсомъ въ 4—5 гр., съ которыми было очень трудно манипулировать отчасти изъ-за хрупкости ихъ сосудовъ, отчасти изъ-за короткости большой брюшной вены.

Вскорѣ я совсѣмъ оставила вливаніе жабамъ, такъ какъ венаe cutaneae представляетъ у нихъ извилистость, совершенно неудобная при введеніи иглы.

Неудачныя вливанія происходили чаще всего изъ-за воздушной эмболии, которая либо резко останавливала теченіе жидкости, либо давала недостаточную окраску, вследствие скопленія воздуха въ правомъ предсердіи. Иногда выскриваніе останавливалось изъ-за стлука крови или осадка краски.

Если подъ напоромъ жидкости разрывалась вена, то дальнѣйшее вливаніе становилось невозможнымъ, потому что краска тотчасъ же пропитывала весь препаратъ.

Иногда при очень малыхъ размѣрахъ лягушки вливаніе производилось черезъ одну изъ аортальныхъ дугъ. Для этого приходилось, однако, вскрывать грудную кѣтку, что представляло уже безусловно серьезную травму, и могло повести къ смерти животнаго еще до окончанія опыта, что сейчасъ же отражалось на результатахъ окраски.

Нѣсколько разъ мною была также испробовано окрашивание изолированного бьющагося сердца лягушки (das überlebende

Froschherz нѣмецкихъ авторовъ), причѣмъ результаты получались неудовлетворительныя.

Растворъ метиленовой синьки въ такихъ случаяхъ употреблялся очень слабый 0,01%—0,02%<sub>0</sub>, сердце въ немъ продолжало пульсировать часть, два и даже три часа, при чемъ окраска получалась либо участками чаще всего венознаго синуса или праваго предсердія (оно же и продолжало пульсировать дольше всего) либо, несмотря на усиленія и иногда правильныя сокращенія, окраска не получалась вовсе. Объясненіе этого явленія можно найти въ томъ фактѣ, что, погружая все сердце въ окрашенную жидкость, мы подвергаемъ его, при небольшихъ размѣрахъ сердца, относительно слишкомъ сильному давленію, которое захлопываетъ отверстія приводящихъ сосудовъ и мѣшаетъ жидкости проникнуть въ полость сердца.

Но даже при удачной окраскѣ «в живающее сердце» «überlebendes Herz» не могло служить показателемъ при жизни и той окраски и поэтому изслѣдованія на изолированномъ сердцѣ были оставлены.

При внутривенныхъ вливаніяхъ дальнѣйшій ходъ опыта былъ слѣдующій: черезъ 1—2 часа послѣ начала вливанія и въ зависимости отъ количества впрыснутой жидкости, вливаніе прекращалось. На сосудѣ накладывался зажимъ и затѣмъ вскрывалась грудная кѣтка и перикариальная сумка, чтобы дать свободный доступъ воздуху къ сердцу. Это необходимо для того, чтобы метиленовая синька, циркулирующая въ крови въ видѣ безвѣтной лейкоксины могла бы окислиться въ синее соединеніе.

При правильно введенномъ вливаніи сердце все время продолжаетъ правильно сокращаться, принимая все болѣе и болѣе интенсивно синюю окраску. Иногда сердце имѣло неправильную форму съ сильно растянутыми предсердіями и вытѣцутымъ въ длину, какъ бы перешнурованнымъ желудочкомъ. Это происходило либо тогда, когда впрыскиваніе слишкомъ быстро или неравномерно производилось, либо вследствие воздушной эмболии. И въ томъ, и въ другомъ случаѣ можно было заранее предсказать, что приживленная окраска будетъ неудачной.

Освобожденное отъ своихъ покрововъ, правильно пульсирующее сердце оставалось въ соприкосновеніи съ воздухомъ на часъ или полтора, затѣмъ оно вырѣзывалось и клалось в toto

на большое предметное стекло, обильно смоченное физиологическим раствором.

В таком виде сердце разсматривалось при слабом увеличении под микроскопом, при чем в этой стадии можно было уже определить, удалась ли окраска и слѣдует ли прибѣгнуть къ дальнѣйшимъ манипуляциямъ.

Если окраска признавалась удовлетворительной, т. е. элективно фиксированной на небольшомъ пучкѣ мышцы, безъ диффузно синей окраски, обозначающей смерть ткани, то сердце разрѣзалось на части, при помощи остраго скальпеля.

Сначала разрѣзы производились вдоль *sulcus auriculo-ventricularis*, потомъ по *sulcus interauricularis*, причемъ отдѣленные предсердія долго еще продолжали сокращаться.

Вскрытыя и промытыя предсердія разсматривались *in toto* при слабомъ увеличеніи, причемъ можно было ясно различать окрашенныя анастомозирующіяся другъ съ другомъ волокна съ болѣе интенсивнымъ окрашеннымъ ядромъ, которыя сокращались и снова вытягивались во все время наблюденія.

Затѣмъ предсердія, такъ какъ въ нихъ находились наиболѣе типично окрашенныя волокна, разрѣзались на возможно мелкія части, изъ которыхъ приготовлялись серія препаратовъ расплющиваніемъ (*Quetschpräparaten*). Эти препараты готовились по способу, указанному Ehrlich'омъ, причемъ получались почти всегда очень хорошіе результаты.

Отрѣзокъ ткани клался на предметное стекло, смоченный каплей физиологическаго раствора, или еще лучше густою сиропообразнаго раствора левулозы, въ которомъ препаратъ можетъ сохраняться долго, не видоизмѣняясь и не высыхая. На одинъ изъ угловъ покровнаго стекла набиралась предварительно сгущенная небольшая капелка гуммиарабика. Затѣмъ покровное стекло плотно придавливалось на предметное, гуммиарабикъ вызывалъ болѣе тѣсное сдѣяніе и получались чрезвычайно тонкіе, отчетливые препараты, замѣняющіе вполнѣ тончайшіе срѣзы и годные для дальнѣйшихъ изслѣдованій при болѣе сильномъ увеличеніи.

Получить препараты, которые можно было бы сохранить, мнѣ не удалось, такъ какъ фиксация прижизненной окраски дается вообще плохіе, мало удовлетворительные результаты (Fischel). Я

перепробовала цѣлымъ рядъ химическихъ веществъ: іодъ въ іодистомъ калии, пикриновую кислоту, мышьяковокислый аммоній, пикриновокислый аммоній, молибденовокислый аммоній и натрій, фосфоромолибденовый натрій и т. д., но безрезультатно. Испытала также способъ фиксации препаратовъ по Bethе, но главнымъ образомъ пользовалась усовершенствованнымъ и упрощеннымъ способомъ фиксации по Dogiel'ю.

Онъ пользуется 5%—10% растворомъ молибденовокислаго аммонія, причемъ употребляется очень большаго количества жидкости для фиксации. Для маленькихъ отрѣзковъ сердца, напримеръ, нужно не меньше чѣмъ 50—100 сс. раствора. Чѣмъ меньше кусочекъ ткани, тѣмъ меньше требуется и времени для фиксации, (отъ 2 до 24 часовъ). Промывать нужно въ возможно большемъ количествѣ дистиллированной воды.

Дальнѣйшія манипуляціи обезжизниванія для окончательнаго заключенія въ канадскій бальзамъ должны производиться какъ можно быстрѣе, потому что спиртъ при продолжительномъ дѣйствіи выщелачиваетъ краску.

Результаты, полученные при самой тщательной фиксации, хотя временно иногда и оказывались благоприятными, при долгомъ сохраненіи препаратовъ, все же терли отчетливости.

Зависѣло это отъ слѣдующей причины: метленая синька, очевидно, фиксируется на мышечныхъ волокнахъ прежде, чѣмъ на нервныхъ.

Напротивъ при болѣе продолжительномъ дѣйствіи краски нервныя волокна выдѣляются болѣе рельефо.

То же самое и съ фиксирующей жидкостью: при малой продолжительности дѣйствія она закрѣпляетъ прежде всего окраску мышечныхъ волоконъ и только позднѣе окраску нервныхъ волоконъ. Поэтому, если дѣйствовать фиксаторомъ короткое время, то хорошо и интенсивно фиксированными окажутся мышечныя волокна, но эта фиксация не будетъ постоянной. Если же подѣйствовать фиксирующей жидкостью достаточно продолжительное время для хорошей фиксации нервныхъ волоконъ, то мышцы оказывались диффузно окрашенными и сливающимися съ окраской фиброзныхъ элементовъ.

При особенно интереснаго препаратахъ, которые мнѣ хотѣлось сохранить для зарисованія и подробнаго изслѣдованія въ теченіе нѣсколькихъ дней, я и пользовалась фиксацией не-

достаточной для нервов, но удовлетворительной для мышечных волокон. Съ такихъ именно препаратовъ и срисованы прилагаемые ниже рисунки докторомъ Е. Н. Филипповой и А. П. Лашкевичемъ которыхъ я рада отъ души поблагодарить за тщательность и вниманіе, съ которыми они выполняли свою работу.

Для опытовъ отвлеченія метиленовой синьки я смѣшивала ее съ различными кислотными азокрасками, въ которыя входятъ сульфогруппы. Краски этого состава растворимы въ водѣ, что для всасыванія и фиксаціи на ткани необходимо, и, кромѣ того, онѣ даютъ химическія соединенія съ метиленовой синькой.

Практически, благодаря указанію проф. Ehrlich'a, я очень скоро убѣдилась, что краски, пригодныя для моихъ опытовъ, т. е. отвлекающія метиленовую синьку отъ сердечной мышцы даютъ съ ней *in vitro* осадокъ, который исчезаетъ отъ избытка добавляемой краски.

Ниже я даю списокъ всѣхъ испробованныхъ мною красокъ.

Общая техника испытанія красокъ была слѣдующая:

Въ рядъ пробирокъ наливали 0,05% растворъ метиленовой синьки по 1 cc. въ пробирку и въ каждую по каплямъ прибавлялась испытуемая краска. Присутствие осадка определялось нанесеніемъ при помощи пипетки, капельки смѣси на фильтровальную бумагу, причемъ осадокъ, если онъ имѣлся, собирался въ центрѣ. Такимъ образомъ можно было определить присутствие даже ничтожнаго осадка.

Испытанныя краски \*) раздѣляются на слѣдующія категории:

А. Краски, не смѣшивающіяся съ метиленовой синькой и не дающія съ ней осадка, а лишь все темнѣющій ободокъ вокругъ сядка центра:

- 1) Sulforhodamin B. extra Höchst 1%.
- 2) Echtsäureeosin G. extra Höchst 1%.

\*) Краски были присланы тремя фабриками: Höchstler Farbwerke, Actien Gesellschaft für Anilin-fabrikation и Leopold Cassella. Пользуясь случаемъ выражаю имъ искреннюю благодарность за ихъ любезность.

- 3) Carbazolgrün G. Cassella 0,5%.
- 4) Naphtalingrün extra conc. Höchst 1%.
- 5) Säuregrün extra conc. Cassella 1%.
- 6) Cyanolechtgrün G. Cassella 1%.
- 7) Säuregrün V. N. Höchst 1%.
- 8) Säurefuchsin Cassella 1%.
- 9) Cyanolgrün 6 G. Cassella 1%.
- 10) Säurefuchsin S. Act. Ges. 1%.
- 11) Guineagrün 2 G. Act. Ges. 1%.
- 12) Guineagrün B. Act. Ges. 1%.
- 13) Guineaviolett S. 4 B. Act. Ges. 0,5%.

В. Краски, дающія съ метиленовой синькой осадокъ, не исчезающій отъ избытка краски.

- 14) Reinblau E. Cassella 0,1%.
- 15) Sulforhodamin G. extra Höchst 0,1% (наклонность къ образованію желатинознаго раствора).
- 16) Wasserblau F. S. Cassella 0,1%.
- 17) Indigo-Carmin blau B. G. Act. Ges. 0,5%.
- 18) Alkali blau D. Act. Ges. 0,5%.

С. Краски, дающія съ метиленовой синькой осадокъ, исчезающій отъ избытка краски \*\*).

- 19) Trypanroth Cassella 1% (4 кап.).
- 20) Echtsäureviolett A. 2 г. D. Höchst 0,5% (50 кап. = 25 кап. \*\*).
- 21) Dianilblau B. Höchst 0,5% (15 кап. = 7,5 кап.).
- 22) Trypanblau Cassella 1% (10 кап.).
- 23) Patenblau A. rein Höchst 1% (15 кап.).
- 24) Dianilblau H. 6 G. Höchst 1% (10 кап.).
- 25) Echtsäureblau R. conc. Höchst 1% (20 кап.).
- 26) Dianilblau G. Höchst 1% (10 кап.).
- 27) Dianilblau H. 3 G. Höchst 1% (10 кап.).

\*) Какъ общее правило, краски употреблялись въ 1% растворѣ и только въ тѣхъ случаяхъ, когда въ такихъ разведеніяхъ получался осадокъ, жидкость разводилась еще больше. Растворы всегда ставились на 24 часа въ термостатъ.

\*\*) Въ спискахъ отмѣчено количество капель, отъ котораго исчезаетъ осадокъ.

\*\*\*) При нихъ разведеніяхъ, чѣмъ 1% количество капель приводится къ взятой нормѣ.

28) Dianilblau extra conc. P. H. Höchst 0,1% (70 кап. = 7 кап.).

29) Tropaeolin G. Cassella 0,25% (60 к. = 15 к.)

30) Orange extra Cassella 1% (5 кап.).

31) Orange G. Cassella 1% (10 к.).

Д. Краски, давния неопределенные результаты \*).

32) Brillantcrocein M. OO. Cassella 1%.

33) Dianilrot R. extra stark Höchst 1%.

34) Patentblau supf. rein Höchst 0,25%.

Е. Краски, не растворявшиеся в дистиллированной водѣ, и растворы которыхъ употреблялись только вѣ щелочной жидкости  $\text{NaHCO}_3$  0,5%.

35) Reinblau E. Cassella 1% кѣ категоріи В.

36) Wasserblau F. S. Cassella 1% кѣ категоріи В.

37) Dianilreinblau P. H. extra conc. Höchst 1% кѣ кат. С. (15 кап.).

38) Alkaliblau D. Act. Ges. 1% кѣ категоріи В.

Отдѣльно были испробованы еще:

39) Туграflavin 1%, смѣшивающійся съ метиленовой синькой безъ осадка во всѣхъ пропорціяхъ.

40) Thionin В. 5182 1%, смѣшивающійся безъ осадка во всѣхъ пропорціяхъ.

Изъ всѣхъ этихъ красокъ и приготавливались различныя комбинаціи съ метиленовой синькой. Краски группы С, дающія осадокъ, исчезающій отъ избытка краски, оказались пригодными для отвлеченія органотропности метиленовой синьки и были испытаны всѣ, причемъ брались именно такія количества, отъ которыхъ исчезалъ полученный первоначально осадокъ.

Было-бы однообразно и довольно безцѣльно приводить вѣ протоколы опытовъ, выбираю поэтому нѣсколько самыхъ типичныхъ.

\*) Эти три краски при постепенномъ прибавленіи даютъ осадокъ, при прибавленіи же сразу осадка не даютъ.

### І. Протоколъ.

Смѣсь метиленовой синьки съ трипанромъ \*). 1% растворъ трипанрота дать, какъ мы видѣли, осадокъ съ 1 сс. 0,05% метиленовой синьки, исчезающій отъ прибавленія 4-хъ капель трипанрота.

Если привести оба раствора кѣ одинаковой крѣпости, то получаются слѣдующія разведенія:

4 капли 1% = 1 сс. 0,2% или 4 сс. 0,05%.

Дѣйствительно 1 сс. метиленовой синьки 0,05% не даетъ никакого осадка съ 4 сс. трипанрота того же разведенія.

Употребленный для внутривеннаго вливанія растворъ заключать вѣ себѣ:

1 сс. 1% метиленовой синьки,

4 сс. 1% трипанрота,

45 сс. физиологическаго раствора.

Жидкость получается густого темно-краснаго цвѣта.

Лягушка № 78 вѣсъ 35 гр.

10 час. 50' курае подѣ кожу.

11 ч. 30' начинается внутривенное вливаніе in venam abdomin. magni.

12 ч. 10'. Выприснуто 9 сс.

Сердце правильно пульсируетъ, вскрыта грудная полость и околосердечная сумка. Сердце освобождено отъ покрововъ.

1 ч. Сердце вынуто и положено вѣ физиологическій растворъ.

1. 30' сдѣланы тончайшіе препараты расплющиваніемъ.

Вѣ результатѣ получилась интенсивно-красная диффузная окраска всѣхъ органовъ, т.-е. даже не окраска, а вѣрнѣе инъекція красной краской всѣхъ мельчайшихъ кровеносныхъ сосудовъ.

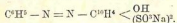
Синей краски абсолютно нигдѣ не видно. Сердце диффузно краснаго цвѣта.

Слѣдовательно, тутъ произошло полное отвлеченіе метиленовой синьки отъ ея средства кѣ сердечной мышцѣ и нервнымъ окончаніямъ.

\*) См. вѣ общей части формулу трипанрота.

## II. Протоколъ.

Смѣсь метиленовой синьки съ Orange G (изъ группы С). Orange G является одной изъ лучшихъ протоплазматическихъ красокъ, поэтому въ гистологii она служитъ дополнительной къ синимъ ядернымъ краскамъ. Принадлежитъ къ азокраскамъ.



β нафтолдисульфокислый натрій.

Если произвести аналогичныя приведенiя къ одинаковымъ разбавленiямъ, какъ это было указано для трипанрота, то мы получимъ слѣдующiе результаты 10 кап. 1% раств. = 10 сс. 0,05% раствора. Следовательно, 10 сс. Orange G смѣшиваются безъ осадка съ 1 сс. метиленовой синьки той же крѣпости.

Приготавливается смѣсь:

1 сс. метиленовой синьки 1%,

10 сс. Orange G 1%,

39 сс. физиологическаго раствора.

Жидкость грязновато-зеленаго цвѣта служить для внутривеннаго вливанiя.

Лягушка № 19, вѣсъ 85 гр.

10 ч. 15' кураре.

10 ч. 35' приступлено къ внутривенному вливанiю in venam abdom. magn.

11 ч. 15' влино 15 сс; впрыскиванiе прекращено.

Сердечныя мышцы абсолютно не окрашены въ синiй цвѣтъ, все окрашено въ интенсивный диффузно-желтый цвѣтъ.

Слѣдовательно, и тутъ произошло отвлеченiе метиленовой синьки.

Опыты съ Orange G чрезвычайно варировались, причемъ было установлено, что и вдвое меньшее количество краски можетъ произвести полное отвлеченiе.

Такъ при вливанiи смѣси слѣдующаго состава:

1 сс. метиленовой синьки 1%

5 сс. Orange G 1%

44 сс. физиологическаго раствора.

Результаты получались совершенно аналогичныя съ вышеприведеннымъ.

Дальнѣйшiя уменьшенiя количества Orange G производили уже только частичное отвлеченiе метиленовой синьки.

## III. Протоколъ.

Лягушка 71. Вѣсъ 85 гр.

10 ч. 45' кураре.

11 ч. 5' начато вливанiе;

11 ч. 45' закончено. Влино 15 сс. жидкости слѣдующаго состава:

3 сс. метиленовой синьки 1%

5 сс. Orange G 1%

42 сс. физиологическаго раствора.

Поджелудочная железа мѣстами окрашена въ зеленоватый цвѣтъ. Всѣ наружныя покровы окрашены въ синiй цвѣтъ.

Сердце желтое, только нѣсколько мышечныхъ волоконъ окрашено въ синiй цвѣтъ. Здѣсь произошло, слѣдовательно, только частичное отвлеченiе.

Такiе же результаты частичнаго отвлеченiя получались, если впрыснуть шприцемъ и, слѣдовательно, быстрее нѣсколько большее количество метиленовой синьки.

## IV. Протоколъ.

0,4 сс. метиленовой синьки 1%

0,6 сс. Orange G 1%

4,0 сс. физиологическаго раствора.

Впрыснуто шприцемъ 3,5 сс. смѣси этого состава лягушкѣ № 72 вѣсомъ 25 гр.

Въ синiй цвѣтъ окрашены только 1—2 мускульная волокна праваго предсердiя—все остальное сердце желтое.

Если же нѣсколько видоизмѣнить опытъ и впрыскивать порознь Orange G и метиленовую синьку, причемъ предвари-

тельно выпрыснуть Orange G, а затѣм метиленовую синьку, то удастся значительно повысить дозу метиленовой синьки безъ получения какой бы то ни было характерной синей окраски сердечной мышцы или нервныхъ окончаній.

Это можно объяснить тѣмъ, что Orange G предварительно фиксируется на всѣхъ мышечныхъ волокнахъ, или, выражаясь по терминологіи Ehrlich'a, всѣ химіоцентры данныхъ кліточекъ оказываются связанными и поэтому при послѣдующемъ выпрыскиваніи метиленовой синьки ей уже не на чемъ фиксироваться, такъ какъ больше не остается свободныхъ химіоцентровъ.

#### V. Протоколъ.

Лягушка № 84, вѣсомъ 65 гр.

8 ч. 45' кураре.

9 ч. 25' выпрыснута шприцемъ 4 сс. 0,1% Orange G въ среднюю брюшную вену.

10 ч. 15' — 10,30' вліто 4 сс. 0,1% метиленовой синьки въ ту же вену.

Метиленовая синька абсолютно не фиксируется на сердцахъ.

Тутъ произошло полное отвлечение метиленовой синьки, хотя количество обихъ выпрыснутыхъ красокъ было одинаково.

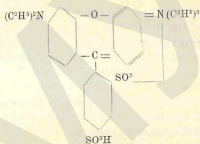
Этотъ именно опытъ заставилъ меня надѣяться на терапевтической успѣхъ комбинацій красокъ, выпрыснутыхъ въ определенныхъ пропорціяхъ и въ известной послѣдовательности.

Привожу для полноты еще одинъ протоколъ выпрыскиванія вещества, не производящаго отвлечения метиленовой синьки отъ сердечной мышцы.

Краска взята изъ первой группы А, т. е. изъ группы красокъ, не смѣшивающихся съ метиленовой синькой и не дающихъ съ ней осадка.

Это Sulforhodamin В extra Höchst.

Краска, трифенилметаннаго ряда, происшедшая отъ конденсаціи бензальдегидисульфоновой кислоты съ двумя молекулами диэтилмета-амидофенола и послѣдующаго окисленія



#### VI. Протоколъ.

Лягушка № 86, вѣсомъ 55 гр.

1 ч. 45' кураре.

2 ч. 30'. Начато вливаніе смѣси, составленной въ тѣхъ же пропорціяхъ, какія были примѣнены для трипанпрота

1 сс. метиленовой синьки 1%.

4 сс. sulforhodamin В extra Höchst 1%.

45 сс. физиологическаго раствора.

Полученная жидкость мутно-лилового цвѣта, она слегка дихроична, но въ повышенныхъ частяхъ, оставшихся на фильтрѣ цѣтъ. При нанесеніи капельки на фильтровальную бумагу, получается въ центрѣ синій кружокъ, а вокругъ него малиновый ободокъ.

3 ч. 40' вліто лягушкѣ въ большую брюшную вену 2 сс. указанной выше смѣси.

4 ч. 10' сердце вынуто.

Получается чрезвычайно красивая картина двойной окраски: на общемъ диффузно-красномъ фонѣ рѣзко выдѣляются синія мышечныя волокна.

То же явленіе наблюдается и съ нервными окончаніями сосочковъ языка: интенсивно-красная инъекція сосудовъ языка малиново-алой краской и синіе сосочки придаютъ языку очень пестрый видъ.

Въ этомъ опытѣ, какъ мы и предполагали теоретически, не произошло абсолютно отвлечения метиленовой синьки, и средство ея къ нервнымъ окончаніямъ и сердечной мышцѣ могло всецѣло проявиться.

Опыты отдельного и предварительного впрыскивания веществ этой группы привели к тем же результатам.

В своих терапевтических опытах поэтому я совершенно не пользовалась красками этой категории.

Несколько в стороне стоят неоднократно произведенные мною опыты с прекрасной желтой краской триафлавином. Эта краска не имеет в продаже и была любезно доставлена мне непосредственно из лаборатории проф. Ehrlich'a.

Она смешивается без осадка с метиленовой синькой во всех пропорциях и дает яркую травянисто-зеленую жидкость. Тем не менее при впрыскивании отвлечения метиленовой синьки не происходит, и in vivo каждая из составных частей продолжает сохранять свою индивидуальность. Можно было даже заметить обратное явление: как будто еще более интенсивную окраску метиленовой синькой первых окончаний и сердечной мышцы, точно в смеси происходила какая-то активация ее средства.

Это свойство впоследствии очень интересно подтвердилось при комбинированных терапевтических опытах триафлавина с метиленовой синькой.

Этим собственно говоря, в полной мере исчерпывалась моя непосредственная задача, и по таким препаратам можно было всегда определить, произошло ли отвлечение метиленовой синьки или же она фиксировалась на мышечных волокнах предсердия, т. е., годно ли данное вещество для испытания его в комбинации с метиленовой синькой или нет.

Однако, я воспользовалась этими опытами и, немного видоизменяя их, получила кое-какие результаты, хотя и не имеющие прямого отношения к моей главной цели, но, которые я тем не менее приножу, так как они, как мне кажется, представляют некоторый интерес.

### Результаты, полученные от прижизненной окраски сердечной мышцы лягушки.

Прежде всего, можем ли мы утверждать, что имеем дело действительно с прижизненной окраской?

На этот вопрос нужно ответить утвердительно, потому что во I-х, мышечные волокна сердца окрашенными еще продолжают пульсировать, а сокращения несомненно являются признаком жизни, если не всего организма, то по крайней мере данной ткани, во 2-х, когда эти сокращения прекращаются, то и самый вид окраски резко изменяется, она теряет свою отчетливость и становится диффузной.

Если мы признаем окраску мышечного волокна прижизненной, то можем ли считать прижизненной также и окраску ядра?

В этих волокнах, действительно, отчетливее всего и прежде всего, выделяются ядра. На них же также долгие всего держится окраска. Как известно, прижизненная окраска чрезвычайно не стойка и очень скоро начинает бледнеть,—это побледнение, как бы линия тоже замечается сперва на протоплазме, а затем только на ядрах.

Мне кажется трудно согласиться с Fischel'em, который утверждает, что ядра могут прижизненно окрашиваться только в растительной клетке или же у одноклеточных существ, между тем как у многоклеточных прижизненно происходит только диффузное проникновение окрашивающего раствора в ядерную жидкость. Мне приходится из своих опытов сделать как раз обратное заключение, т. е. отметить, что диффузное проникновение краски наступало именно всегда как посмертное явление, между тем как дифференцированная окраска ядра с окрашиванием гранул (granuli), получалась именно прижизненно.

Przemisky и Prowazek допускают возможность прижизненной окраски ядра. Schindler описывает ее у насекомых, а Loisel у губок.

Прижизненно окрашенное ядро является удлинненным по направлению длинной оси клеточки, неправильно изгибанным и густо набитым более темно-окрашенными гранулами.

При этом нужно заметить, что среди мышечных волокон, как и среди ядер, мы можем ясно различить два типа: (см. рис. № 4) 1) правильно вытянутая волокна с правильными же овальными ядрами и вполне отчетливой поперечной полосатостью и 2) неправильно вытянутая, изогнутая волокна, у

которых ясно видны анастомозы, и ядра которых обладают крупной также неправильной зернистостью; поперечная исчерченность у этих волокон гораздо менее рельефно выступает, чем у первого вида волокон.

Я не думаю, чтобы мы здесь имѣли дѣло, действительно, съ двумя разновидностями мышечныхъ волоконъ; гораздо вѣроятнѣе, что это одинъ и тѣ же волокна, но въ разныхъ стадіяхъ сокращенія.

Исслѣдованіе гистологическихъ элементовъ для рѣшенія такихъ теоретическихъ вопросовъ получалось при впрыскиваніи не одной только метиленовой синьки, но главнымъ образомъ при помощи родственной ей краски, принадлежащей къ той же тиозиновой группѣ — тионина \*).

Обыкновенно употреблялся растворъ тионина 0,2%. Но онъ въ физиологическомъ растврѣ давалъ обильный осадокъ, а болѣе слабыя разведенія давали слишкомъ блѣдную окраску, поэтому я попробовала пользоваться растворомъ тионина въ тростниковомъ сахарѣ (брался пзотоническій въ физиологическому раствору, 8% растворъ). Жидкость получалась совершенно прозрачной, окрашенной въ характерный для тионина фиолетово-красный цвѣтъ.

Послѣ впрыскиванія 0,2% тионина уже макроскопическая окраска сердца становилась чрезвычайно своеобразной и характерной: аорта съ ея двумя развѣтвленіями была окрашена въ голубой цвѣтъ, кровь вытекающая изъ пораненныхъ вѣнечныхъ сосудовъ была малиново-красная, а мышцы предсердія были фиолетовыми (смотри рис. № 5).

При болѣе сильномъ увеличеніи видъ каждаго мышечнаго волокна представлялъ тѣ же особенности, что и послѣ окраски метиленовой синькой, т. е. отчетливую поперечную полосатость, неправильную зернистость темнаго фиолетоваго ядра, вытянутаго въ направленіи длинной оси волокна. Вся разница заключалась въ общемъ тонѣ цвѣта волокна — синяго послѣ окраски метиленовой синькой, фиолетоваго послѣ тионина. Но, при болѣе внимательномъ исслѣдованіи цѣлой серии препаратовъ, поражаело, что среди общей массы фиолетовыхъ во-

\*) Существовать множество разновидностей тионина, но не всѣ онѣ даютъ изложенныя нами реакціи. Наилучшія результаты мы получили съ Thionin B. 5182 Höchst, давшимъ намъ проф. Ehrlich'омъ.

локонъ, попадались шурѣдка и такія, у которыхъ и ядра, и протоплазма были окрашены въ синий цвѣтъ.

Выясненіе этого явленія, а также объясненіе различной окраски аорты, крови и мышечныхъ волоконъ чрезвычайно меня заинтересовало. Я замѣтила между прочимъ также, что подъ влияніемъ впрыскиванія тионина такъ называемыя желтая тѣла лягушки окрашивались въ интенсивно красный цвѣтъ.

Въ одной изъ первыхъ работъ Ehrlich'a относительно прижизненной окраски первыхъ волоконъ тиониномъ отмѣчена также неравнобѣрная окраска ихъ подъ влияніемъ этого вещества. Одна часть первыхъ волоконъ окрашивалась въ красноватый цвѣтъ, между тѣмъ какъ другія принимали болѣе фиолетовый и наконецъ третья совершенно синий оттѣнокъ.

По мнѣнію Ehrlich'a, такая разница въ окраскѣ несомнѣнно должна зависеть отъ разницы въ химической реакціи того или другаго первнаго волокна, а эта разница въ свою очередь вызвана какими-то различными неизвѣстными намъ еще отбѣтками ихъ функций.

Для указанныхъ нами различныхъ тканей, можно было, слѣдовательно, предположить также, что онѣ окрашиваются различно изъ-за того, что даютъ различную химическую реакцію.

Чтобы проверить это, я приготовила слабыя растворы тионина, къ которымъ прибавляла различныя минеральныя и органическія кислоты (соляную, серную, уксусную, лимонную, щавелевую и т. д.). Отъ всѣхъ нихъ растворъ замѣтно синѣлъ.

Если же прибавить къ раствору тионина даже ничтожныя количества амміака, то онъ принималъ ясно красноватый оттѣнокъ.

Слѣдовательно, ближайшее объясненіе различной окраски тканей могло быть формулировано такимъ образомъ:

Ткани и протоплазма съ щелочной реакціей окрашиваются тиониномъ въ красноватый цвѣтъ, ткани и протоплазма съ кислотной реакціей окрашиваются этой же краской въ голубой цвѣтъ, фиолетовыми остаются тѣ элементы, реакція которыхъ нейтральна.

Различная окраска тканей, полученная от вырскивания тинина происходит, по нашему мнѣнію, отъ различной реакціи самихъ тканей: кровь окрашена въ малиново-красный цвѣтъ, потому что реакція ея щелочная; elastica аорты, питающая кислую реакцію окрашивается въ голубой цвѣтъ. Мышцы же праваго предсердія принимаютъ тѣмъ болѣе лиловый оттѣнокъ, тѣмъ болѣе интенсивна была ихъ предшествующая работа, можетъ быть, оттого, что работающая мышца энергичнѣе омывается кровью и поэтому обладаетъ болѣе щелочной реакціей.

Наоборотъ, синяя окраска отдѣльных мышечныхъ волоконъ можетъ объясниться кислой реакціей усталой мышцы.

Другое объясненіе для описаннаго выше явленія находится въ свойствѣ тинина давать метахроматическую окраску.

Какъ извѣстно, это свойство принадлежитъ цѣлому ряду красокъ, какъ трифенилметаннаго, такъ и тианциноваго, и оксадиноваго рядовъ<sup>\*)</sup>.

Чаще всего метахроматической краски синія и фіолетовыя даютъ красный метахроматическій оттѣнокъ, а красная краска даетъ оранжевый метахроматическій оттѣнокъ. Во всякомъ случаѣ всегда метахроматическая окраска—есть окраска свободнаго красящаго основанія.

Химическая сущность метахромазіи, однако, этимъ не опредѣляется. Одни авторы полагаютъ, что окраска зависитъ отъ растворителя, придающаго краскѣ тотъ или иной оттѣнокъ и считаютъ это явленіе просто связаннымъ съ химическими свойствами вещества. Вѣрнѣе сводить весь вопросъ опять таки къ щелочности или кислотности реакціи растворителя. Другіе (Graube) считаютъ, что рѣшающимъ моментомъ является температура (?) растворителя, причѣмъ съ по-

<sup>\*)</sup> Изъ трифенилметаннаыхъ красокъ метахроматичны тѣ, которыя содержатъ одну или нѣсколько метилированныхъ аминогруппъ (напр. Dabyls, ривіаниололетъ), наоборотъ тѣ, которыя лишены ихъ метахроматичны. Прямо противоположное явленіе наблюдается съ красками тианциноваго и оксадиноваго ряда, т. е. метилированныя аминогруппы лишаютъ краску метахроматическыя свойства (метилевова синька), а отсутствіе ихъ, какъ у тинина и оксадина служатъ признакомъ метахромазіи.

вышеніемъ температуры, полосы поглощенія краснаго цвѣта передвигаются къ красному концу, а синяго къ синему.

Michaelis склоненъ объяснять метахромазію слѣдующимъ образомъ. Для него синій тининъ продуктъ диссоціаціи краснаго. По его предположенію іоны у тинина синяго цвѣта. Эти іоны, соединяясь, даютъ молекулу синяго тинина, а эта послѣдняя полимеризуется, превращается въ молекулу краснаго тинина. Слѣдовательно, можно представить эту реакцію такимъ образомъ:

2—3 молекулы синяго тинина  $\rightleftharpoons$  1 молекула краснаго тинина.

Стрѣлки показываютъ ходъ реакціи отъ молекулъ синяго тинина, которыя, полимеризуясь, даютъ 1 молекулу краснаго и наоборотъ 1 молекула краснаго тинина, диссоцируясь, даетъ 2—3 молекулы синяго тинина.

По этой теоріи окраска ткани стояла бы въ зависимости отъ ея электрическаго потенциала и связанной съ нимъ способностью диссоциировать молекулу тинина.

Какъ бы то ни было, но различіе оттѣнки окраски сердечной мышцы несомнѣнно стоятъ въ связи съ химической реакціей тканевыхъ элементовъ, а эта реакція сама вызвана по всей вѣроятности болѣе или меньшею интенсивностью дѣятельности мышцы.

Дѣйствительно, опыты Ehrlich'a установили, что метилевова синька и тининъ фиксируются предпочтительно на тѣхъ тканяхъ, которыя жадно поглощаютъ кислородъ.

Изъ всѣхъ же мышцъ организма наиболѣе дѣятельная, а слѣдовательно, и наиболѣе жадно поглощающая кислородъ—сердечная мышца. Естественно, что на ней и должны фиксироваться наиболѣе интенсивно эти краски.

Не всѣ участки сердечной мышцы одинаково энергично работаютъ; *primum vivens* и *ultimum moriens* является венозный синусъ и правое предсердіе. Здѣсь прежде всего начинаются сердечныя сокращенія, здѣсь же они еще сохраняются тогда, когда всѣ остальные органы и ткани уже умерли.

Въ работѣ Вигго'ва, который занялся культивированіемъ *in vitro* сердца куринаго эмбриона, приводятся факты, доказы-

вагоüte наибольшую жизнеспособность именно этих частей сердца. Венозный синус и правое предсердие продолжали пульсировать в течение ста дней в искусственной питательной среде.

В моих опытах окраска также фиксировалась главным образом именно на этих частях сердца.

Было интересно проверить еще следующее:

Если, действительно, метиленовая синька и топикн фиксируются на сердечной мышце, главным образом на тех ее частях, которая являются особенно деятельными, именно потому, что эти части особенно деятельны, то, нельзя ли усилением работы сердечной мышцы, усилить также и ее окраску.

Для решения этого вопроса мною был поставлен следующий опыт:

Брались три лягушки, одна с нормальной деятельностью сердца, другая с искусственно пониженной, третья с искусственно повышенной деятельностью сердца.

В качестве нормальной деятельности сердечной мышцы взято было сердце кураризованной лягушки, так как кураре не является сердечным ядом. Для понижения деятельности сердца лягушек впрыскивался хлороформ, который, как известно, ослабляет сердечную деятельность.

Наконец, для усиления сердечной деятельности лягушек впрыскивалось 0,05 камфорного масла.

Для того, чтобы условия опыта были равны, всем лягушкам впрыскивалось кроме того одинаковое количество кураре.

Привожу протоколы этих опытов.

Лягушка № 65, вѣсъ 25 гр.

Впрыснуто въ 9 ч. 15' 0,005 кураре.

9 ч. 40' начато внутривенное вливаніе 0,2% раствора тинина.

10 ч. 50' вліто 6 се.

11 ч. 20' вынута сердце, правильно пульсирующее.

Окрашена небольшая группа волоконъ въ правомъ предсердіи въ лиловый цвѣтъ.

Лягушка № 66, вѣсъ 35 гр.

9 ч. 20' захлороформирована. Почти одновременно впрыснуто 0,005 кураре.

9 ч. 30' начато внутривенное вливаніе 0,2% раствора тинина.

11 ч. 10' вліто 9 се.

11 ч. 40' вынута сильно расширенное, медленно пульсирующее сердце.

Диффузная окраска преобладаетъ. Изолировано стоящая волокна праваго предсердія не больше 10, окрашены въ лиловый цвѣтъ.

Лягушка № 67, вѣсъ 35 грм.

9 ч. 50' впрыснуто 0,005 кураре.

10 ч. 30' впрыснуто 0,05 камфорного масла,

10 ч. 50' начато внутривенное вливаніе 0,2% раствора тинина.

12 ч. вліто 9 се.

12 ч. 30 м. вынута очень энергично бьющееся сердце.

Получилась чрезвычайно интенсивная, дифференцированная окраска. Окрашилось все правое предсердие и венозный синусъ. Окрашились двоякого рода волокна: 1) правильно вытянутыя съ ясною поперечной полосатостью и правильно овальными ядрами и 2) неправильныя, изогнутыя съ неправильной же зернистостью и съ мало замѣтной поперечной исчерченностью.

Изъ этихъ опытовъ, повидимому, можно сдѣлать заключеніе, что интенсивность окраски и количество окрашенныхъ волоконъ стоятъ какъ-будто въ прямой зависимости отъ интенсивности деятельности сердечной мышцы.

При слабой деятельности сердца преобладаетъ диффузная окраска, при усиленной же деятельности окраска чрезвычайно интенсивна и дифференцирована.

Наконец, еще серия опытов была предпринята мной, для выяснения сравнительной жадности фиксации на сердечной мышце метиленовой синьки и тинина.

Съ этой дѣлю лягушкѣ впрыскивалась внутривенно смѣсь этихъ двухъ красокъ, либо въ равныхъ количествахъ, либо двойное количество тинина.

Обѣ эти смѣси давали одинаковую окраску сердечной мышце: мышечное волокно принимало синюю окраску, а ядро окрашивалось въ интенсивно-фіолетовый цвѣтъ (см. рис. № 5).

Эта окраска доказываетъ, во-первыхъ, что тининъ обладаетъ еще большимъ сродствомъ къ ядерному веществу, чѣмъ метиленовая синька и, во-вторыхъ, что реакція ядра болѣе щелочная, чѣмъ реакція протоплазмы.

Резюмируя свои опыты съ прижизненной окраской сердечной мышцы лягушки при помощи тинина и метиленовой синьки, можно придти къ слѣдующимъ выводамъ:

1. Эти краски фиксируются на сердечной мышцѣ и особенно на тѣхъ ея частяхъ, которыя долѣе всего пульсируютъ.

2. При искусственномъ усиленіи сердечной дѣятельности окраска становится интенсивнѣе, при ослабленіи ея, становится менѣе отчетливой и диффузной.

3. Ядро интенсивнѣе окрашивается прижизненно, чѣмъ само мышечное волокно.

4. Аорта окрашивается тининомъ въ голубой цвѣтъ, кровь въ малиново-красный, а сердечныя волокна въ фіолетовый, что, вѣроятно всего, стоитъ въ связи съ различной химической реакціей этихъ тканевыхъ элементовъ.

5. Смѣсь изъ тинина и метиленовой синьки окрашиваетъ клеточную протоплазму мышечнаго волокна въ синий цвѣтъ, а ядро въ фіолетовый.

## ГЛАВА VI.

### Терапевтическіе опыты комбинированнаго леченія метиленовой синькой съ другими красящими веществами.

Въ предыдущей главѣ мы разсмотрѣли ту группу красокъ, которая провозводитъ отвлечение метиленовой синьки отъ ея сродства къ сердечной мышцѣ лягушкѣ.

Здѣсь мы изложимъ опыты примѣненія этихъ же комбинацій съ терапевтической дѣлю на зараженныхъ трипанозомами мышцахъ.

Необходимо было только подсказать тѣ дозы, которыя при комбинированномъ примѣненіи оказались бы наиболѣе активными. Отчасти приходилось дѣйствовать ощупью и испытать большое количество различныхъ дозъ прежде, чѣмъ найти оптимально дѣйствующую; отчасти же отправнымъ пунктомъ для опредѣленія приблизительныхъ дозъ служили предшествующіе опыты на сердечной мышцѣ лягушки.

Кромѣ того для полноты и точности результатовъ передъ каждымъ терапевтическимъ комбинированнымъ опытомъ ставился соответствующій опытъ *in vitro*.

#### А. Комбинація метиленовой синьки съ Orange G.

##### Опытъ *in vitro*.

Въ 14 пробирокъ наливались различные растворы названныхъ красокъ. Въ первую шесть (1—6) наливалось по 0,5 cc. различныхъ разбавленій метиленовой синьки, 1:200; 1:400; 1:1000; 1:2000; 1:4000; 1:10000; въ слѣдующія 4 пробирки (7—10) наливались четыре различныхъ разведенія Orange G. 1:100; 1:200; 1:400; 1:800; въ трехъ слѣдующихъ (отъ 11—13) находились различные смѣси метиленовой синьки съ Orange G



Т А Б Л И Ц А VII.  
Опыт in vitro съ Дуриной.

№№	Разведение по 0,5	I	Копчи. разведения.	Через 30.	Через 45.	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	
1	1:500 м. с.	Приважено по 0,5 сем. трипанозомной крови.	1:1000	Неподвижн.	Фармагто 0,2 мши инприваженно для каждого разведени.									8	
2	1:1000 м. с.		1:3000	»											8
3	1:2000 м. с.		1:4000	»		Немн. подви.									8
4	1:5000 м. с.		1:10000	»		Подвижн.			+	+	+	+	+	+	
5	1:100 ст.		1:300	»		»			+	+	+	+	+	+	
6	1:200 ст.		1:400	»		»			+	+	+	+	+	+	
7	1:5000 м. с. + 1:100 ст.	1:10000+1:200	»	»			+	+	+	+	+	+			
8	1:5000 м. с. + 1:200 ст.	1:10000+1:400	»	»			+	+	+	+	+	+			
9	Контроль.	0	»	»			+	+	+	+	+	+			

Обозначения та же, что и на предыдущей табличк.

То-же самое можно замѣтить и относительно Наганы: доза 1:30000 метиленовой синьки въ соединеніи съ 1:300 Orange G даютъ инкубационный періодъ въ три дня (№ 11), а вдвое меньшая доза Orange G (№ 12) даетъ инкубационный періодъ въ 17 дней, и наконецъ еще вдвое меньшая доза (№ 13) даетъ длительную стерилизацію.

Аналогичный парадоксальный фактъ при опытахъ комбинарованного леченія былъ мною уже указанъ по поводу дѣйствія на спирохету Obermeier'a салъварсана въ соединеніи съ мышьяковистой кислотой, съ амидоловой кислотой (599 по терминологіи Ehrlich'a) и, наконецъ съ вротнымъ камнемъ (см. табл. А. В. С. \*).

Мы видимъ изъ этихъ таблицъ, что при комбинарованіи вышеуказанныхъ веществъ оптимальныя дозы отнюдь не совпадаютъ съ максимальными и, очевидно, представляютъ изъ себя нѣкоторое новое химическое соединеніе, получающееся только при такихъ именно количественныхъ отношеніяхъ смѣшиваемыхъ веществъ.

Общимъ положительнымъ результатомъ этихъ опытовъ in vitro было то, что комбинація двухъ красокъ, изъ которыхъ каждая въ отдѣльности въ данныхъ количествахъ была абсолютно безъ вліянія на трипанозомъ въ смѣси давали вещество, вызывающее полную задержку воспроизводительной способности трипанозомъ, т. е. стерилизацію организма.

Въ виду этихъ благоприятныхъ результатовъ я и приступила къ терапевтическимъ опытамъ комбинаціи метиленовой синьки съ Orange G.

Терапевтическіе опыты.

А. Комбинація метиленовой синьки съ Orange G.

Для приведенія въ исполненіе этихъ первыхъ комбинируемыхъ опытовъ леченія бралась умышленно очень слабая инфекция, причемъ впрыскиваніе производилось подкожно. Это

\*) Данныя изъ доклада, прочитаннаго на второмъ Совѣщаніи бактериологовъ въ Москвѣ мартъ 1912 г.

А. Соединение 1:1500 сальварсана съ мышьяковистой кислотой.

№№ Въскъ	29 VII	30 VII	31 VII	1 VIII	2 VIII	3 VIII	4 VIII	5 VIII	6 VIII	7 VIII	8 VIII	9 VIII	10 VIII
1	17												
2	19	+(1-2) 1:1500 сальварсана и 1:15000 AsO <sub>3</sub> спирта.											
3	19			ж				+					
4	19				†							+	
5	19			1 25									
6	19												+
7	21	Зарезаны спиртами внутрепронизно.											
8	22	Зарезаны спиртами внутрепронизно.											

Дробь означать: числитель количество спирта, знаменатель число полей зрѣна.

ж жидко.

++ больше 10 спирта на поле зрѣна. † смерть.

+ до 10 спирта на поле зрѣна.

В. Соединение сальварсана съ амидовой кислотой (599).

№№ Въскъ	23 VIII	24 VIII	25	26	27	28	29	30	31	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
										IX	IX	IX	IX	IX	IX	IX	IX	IX	IX	IX	IX	IX	IX	IX
46	19																							
47	21																							
48	18																							
49	19																							
50	16																							
51	17																							
52	18																							

Результаты получились очень хорошие и олитъ съ соотвѣствующими помѣнами не на максимумахъ или минимумахъ количества, а на какомъ-то промежуточномъ оптимумѣ. Къ сожалѣнию, мыши №№ 49 и 50 погибли огнемъ на 17-й, а другая на 21-й день, хотя въ крови ихъ до послѣдняго дня паразитовъ не было найдено.

С. Соединение сальварсана с рвотным камнем.

№№	Взв.	17 VII	18 VIII	19 VIII	20 VIII	21 VIII	22 VIII	23 VIII	24 VIII	25 VIII	26 VIII	27 VIII	28 VIII	29 VIII	30 VIII	31 VIII
28	14		+ 1/10 1:2000 сальварс.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29	14		+ 1/10 1:5000 рвотн. камн.	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
30	14		+ 1/10 1:2000+1:5000 рвотн. камн.	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
31	12		+ 1/10 1:2000 сальв.+1:7500 рв. камн.	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
32	13		+ 1/10 1:2000 сальв.+1:10000 рв. камн.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
33	13		+ 1/10 1:2000 сальв.+1:2500 рв. камн.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	14		+ 1/10 1:2000 сальв.+1:15000 рв. камн.	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+
35	12		+ 1/10 контроль	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
36	14		+ 1/10 контроль	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Здесь мы получили кое-какие результаты очень таки не ст. максимальной, а ст. оптимальной дозой (мышь № 33, которой выпрыгнула сысь 1:2000 сальв.+1:12.500 рвотн. камн).

дѣлалось для того, чтобы даже очень слабое терапевтическое воздѣйствіе не прошло бы незамѣченнымъ. Для этой же дѣли испытуемое лечебное вещество вводилось черезъ полчасъ послѣ зараженія, тогда, когда инфекция еще не успѣла развиться и паразитовъ въ крови еще не было.

Можно было не опасаться ошибки въ томъ смыслѣ, чтобы принять за излеченіе неравнившуюся инфекцію, такъ какъ изъ многихъ сотенъ мышей, которыхъ мнѣ пришлось заражать либо подкожно, либо внутривбрюшинно ни разу не произошло отсутствія зараженія.

Единственная предосторожность, которой я всегда держалась, считая ее необходимой—это впрыскиваніе лекарственнаго вещества возможно дальше отъ мѣста зараженія для того, чтобы избѣжать непосредственнаго дѣйствія лекарства на трипанозомъ.

Количество впрыскиваемого раствора приводилось всегда къ 1 сс. раствора на 20 гр. мыши.

Шесть мышей заражаются одновременно подкожно 0,3 сс. разбавленной трипанозомной крови (1—2 паразита на поле зрѣнія).

Черезъ полчаса тремъ изъ нихъ впрыскивается соответствующее по вѣсу количество Orange G въ разведеніи 1 : 200. Эта краска впрыскивается первой, потому что, какъ мы это видѣли выше въ опытахъ прижизненной окраски сердечной мышцы лягушки, она чрезвычайно быстро распространяется, всасывается и теоретически должна уже успѣть связать химіоцентры тканей и не дать возможности метиленовой синькѣ, впрыснутой послѣ нея фиксироваться на органахъ, а наоборотъ оставить ее свободной.

Дѣйствительно, Orange G такъ быстро всасывается, что черезъ полчаса моча уже рѣзко окрашена въ оранжевый цвѣтъ.

Спустя 30 минутъ послѣ этого перваго впрыскиванія, мыши № 2 впрыскивается метиленовая синька подкожно въ растворѣ 1 : 400, мыши № 3 въ растворѣ 1 : 1000. № 1 остается контрольной для опредѣленія дѣйствія одного только Orange G.

Мышамъ №№ 4 и 5 впрыскивается одинъ только растворъ метиленовой синьки, одной изъ нихъ въ растворѣ 1 : 400, другой 1 : 1000. Эти мыши служатъ контрольными для дѣйствія одной только метиленовой синьки.

Въ нижеслѣдующей таблицѣ № VIII указанъ дальнѣйшій ходъ опыта.

Т А Б Л И Ц А VIII.

Комбинированное лечение метиленовой синьки съ Orange G.

№№	Вѣсъ	1 ч. 50'	Черезъ 30'	Черезъ 60'	II	III	IV	V	VI	VII
1	17		1:200 от. G.	—	—	1—2	++	+		
2	16		1:200 от. G.	1:400 м. с.	—	1/2	++	+		
3	14		1:200 от. G.	1:1000 м. с.	—	2	++	+		
4	15	Разрѣженіе пополамъ	—	1:400 м. с.	—	—	1/2	1/2	++	+
5	16	Разрѣженіе пополамъ	—	1:1000 м. с.	—	—	1—2	++		+
6	15		контроль.	—	—	3—4	++	+		

Римскія цифры обозначаютъ дни отъ начала опыта.

На второй день послѣ вырыскиванія ни у одной мыши не было еще трипаномъ въ крови, на третій у первыхъ трехъ и у контрольной они появились, съ нѣкоторыми незначительными колебаніями, причемъ наименьшее количество было у мыши № 2. На четвертый день у всѣхъ этихъ четырехъ мышей количество трипаномъ въ крови было больше 10 на поле зрѣнія, а къ пятому дню всѣ онѣ погибли.

У мышей №№ 4 и 5 произошла только небольшая задержка въ развитіи бѣлзны, выразившаяся въ удлиненіи инкубационнаго періода на одніи сутки.

Слѣдовательно, вопреки ожиданію, и несмотря на то, что дозы, употребленныя въ этомъ опытѣ, соответствовали тѣмъ, которыя производили отгелеченіе метиленовой синьки отъ сердечной мышцы (1 часть метиленовой синьки на 2 части Orange G или во второмъ случаѣ 1 часть на 5 частей) все же комбинированное лечение метиленовой синьки съ Orange G не дало абсолютно никакихъ терапевтическихъ результатовъ.

#### В. Комбинація метиленовой синьки съ Триафлавиномъ

Триафлавинъ свѣтло-коричневый порошокъ, хорошо растворимый въ водѣ, дающій при этомъ интенсивно-желтый растворъ. Слабыя разбавленія его даютъ прекрасную флуоресцирующую зеленую цвѣтѣю жидкость. Въ продажѣ этотъ препаратъ не имѣется и химическая формула его не опубликована \*).

Прежде всего было испытано дѣйствіе триафлавина in vitro (табл. № IX).

Трипаночность этого вещества оказалась чрезвычайно сильной: въ разведеніяхъ 1:200 и 1:400 разрушеніе паразитовъ совершалось почти мгновенно. До 1:8000 всѣ трипаномы были еще неподвижны, и только съ разведенія 1:16000 онѣ становились подвижными.

\*) Любезно предоставленъ мнѣ изъ лабораторіи проф. Эрлиха, гдѣ какъ это видно изъ его названія, былъ удачно примененъ для леченія трипаномомъ.

Т А Б Л И Ц А IX.  
Дѣйствіе Трипфлавина in vitro.

№№	Разведеніа.	Черезъ 10'.	Черезъ 30'.
1	1:200	Разруш.	—
2	1:400	Разруш.	—
3	1:1000		Разруш.
4	1:2000		Вздуты на половину разрушены.
5	1:4000		Неподвижны.
6	1:8000		Неподвижны.
7	1:16000		Подвижны.
8	Контроль.		Подвижны.

In vivo опыты леченія были начаты съ растворовъ 1:500 1:2000, 1:3000 \*) въ комбинаціи съ растворами метиленовой синьки 1:200, 1:300, 1:400, 1:500 (см. табл. X).

Черезъ нѣсколько часовъ уже мыши № 3 и № 4 погибають. Шерсть у нихъ взъерошена, замѣчаются конвульсіи, непроизвольное истеченіе мочи и жидкихъ испражнений.

Очевидно, комбинація трипфлавина съ метиленовой синькой въ такихъ пропорціяхъ оказывается чрезвычайно токсичной.

На слѣдующій день № 1 и № 5 находятся въ агоніи, но трипанозомъ у нихъ въ крови нѣтъ, хотя въ контрольной оѣ уже появились.

На третій день погибаетъ и мышь № 6, получившая наименьшія количества обѣихъ красокъ также безъ трипанозомъ въ крови и, очевидно, отъ интоксикаціи.

Только мышь № 2, которой была выпрыснута одна трипфлавинъ, въ дозѣ 1:2000 свободна отъ трипанозомъ въ теченіе семи дней.

Выводъ изъ этого опыта можно сдѣлать слѣдующій:

Трипфлавинъ самъ по себѣ въ разведеніи 1:500 оказы-

\*) Разведенія всѣхъ красокъ производились въ дистиллированной водѣ до 1%, дальнѣйшія разавлелія происходили въ физиологическомъ растворѣ.

Т А Б Л И Ц А X.  
Комбинированное дѣйствіе метиленовой синьки и Трипфлавина.

№№	Вѣсь.	I	Черезъ 30'.		Черезъ 30'.	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
			1:500 трипфлавина	1:2000 "										
1	14	онкологическая лабораторія	1:500 трипфлавина	1:2000 "	—	†	—	—	—	—	—	—	—	†
2	13		"	"	—	—	—	—	—	—	—	—	—	††
3	21		"	"	1:200 м. с. †	—	—	—	—	—	—	—	—	†
4	15		"	"	1:200 м. с. †	—	—	—	—	—	—	—	—	†
5	12		"	"	1:400 м. с.	—	—	—	—	—	—	—	—	††
6	14		"	"	1:500 м. с.	—	—	—	—	—	—	—	—	††
7	14		Контроль.		—	—	—	—	—	—	—	—	—	††

†) Въ этой таблицѣ я для простоты соединилъ воедино нѣсколько опытовъ, произведенныхъ одновременно съ различными дозами.

вается очень токсичным, в более слабом растворе 1:2000, взятый один, оказал сильное терапевтическое действие, задержав развитие болезни удлинением инкубационного периода.

В соединении же с метиленовой синькой, не говоря уже о тех пропорциях, в которых трипалавин сам по себе токсичен, но даже и в таких разведениях, которые порознь переносятся животным легко, в комбинации дают чрезвычайно токсичные соединения.

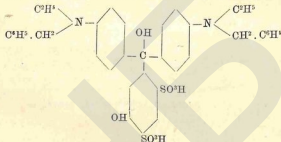
Эти опыты кажутся мне интересными еще и потому, что трипалавин, будучи выпрыснут легучь в соединения с метиленовой синькой, не только не производил ее отвлечения от сердечной мышцы, а наоборот даже усиливал окраску этой последней.

Не является ли тут усиление окраски указанием на усиление органотропности или токсичности?

**С. Комбинация метиленовой синьки с Patentblau A.**

Patentblau принадлежит к краскам трифенилметанового ряда, среди которых очень много важных в техническом и отчасти в терапевтическом отношении. Краски эти, испробованы были некоторыми авторами и на трипанозомах (фуксин, трипарован, малахитгрюн).

Patentblau получается от конденсации мета-оксибензойного альдегида с этилбензиламином, другими словами это дисульфокислота гидроксипропанной малахитовой зелени (Nietzky), внешне производного диаминотрифенилметана.



Это желто-красный порошок, хорошо растворяющийся в воде и дающий сине-зеленую краску.

Предварительно был сделан опыт *in vitro*, причем выяснилось, что все разведения вплоть до 1:8000 разрушают трипанозому через 1/2 часа, дальнйшя же разбавления до 1:25000 лишают их подвижности.

Такое интенсивное действие *in vitro* заставило меня внимательно отнестись к этой краске, в надежде, что она окажется терапевтически дьательной также и *in vivo*.

Т А Б Л И Ц А X I.

**Комбинированное лечение метиленовой синькой и Patentblau.**

№№	Взв.	I	Через 30'	Через 60'	II	III	IV	V	VI	VII
1	11	Заражена подкожно 0,15 разв. кролика (6-6 грам. на полн. зрелого).	1:500 р. б.							
2	13		1:800 р. б.	1:200 м. с.	—	1/10	+++	+		
3	14		1:800 р. б.	1:800 м. с.	1/10	+++	+			
4	14		1:200 м. с.		—	—	—	+	+++	+
5	12		1:300 м. с.		—	—	1/10	+	+++	+
6	12*		Контроль.		1/15	+	+++	+		

p. б.—patentblau.

Из этой таблицы видно, что доза 1:500 Patentblau не в состоянии ни на один день продлить инкубационный период, а вторичная такая же доза, выпрыснутая на следующую день постъ заражения, вызывает смерть животного при явлениях интоксикации. Следовательно, раствор 1:500 граничит с токсическим.

Меньши количества Patentblau 1:800 в соединении с растворами 1:200 и 1:300 метиленовой синьки дали только в одном случае удлинение инкубационного периода на сутки.

Из этого опыта видно полная терапевтическая непригодность Patentblau как изолировано, так и в соединении с метиленовой синькой. Действительно, отъ комбинированного действия этих двух

\*) Второе подкожное выпрыскивание 1:500.

красок даже и слабое действие метиленовой синьки пропа-  
дасть.

Прижизненной окраски мышей Patentblau не дает.

**D. Комбинированное действие метиленовой синьки с Dianilblau H6G Höchst.**

Dianilblau принадлежит к краскам бензидинового ряда, среди которых, как мы видели в общей части, много терапевтически пригодных веществ, как например, трипанблау и трипанрот<sup>1)</sup>.

Дианилблау, доставленный нам фирмой Farbwerke Höchst а/М представляется изине-черным, аморфным, легким порошком, хорошо растворимым в воде, слегка соленого вкуса. Раствор несколько светлее метиленовой синьки в соответствующих разбавлениях без всякого фиолетового оттенка. Реакция его нейтральна. Не дает ни осадка, ни пдсьени даже при продолжительном стоянии.

Опыт комбинированного лечения идет по обычной схеме. Шести мышам впрыскивается подкожно 0,3 разбавленной трипанозомной крови (1—2 трипанозомы на поле зрения). Через  $\frac{1}{2}$  часа послѣ заражения первымъ тремя мышамъ впрыскивается растворъ дианилблау 1:200, четвертой—1:400, пятой—растворъ метиленовой синьки 1:400, послѣдней мыши никакой краски не вводится, и она служитъ контрольной. Еще через полчаса мышамъ 2-й и 3-й впрыскиваются растворы метиленовой синьки 1:400 и 1:100.

Через 1 часъ послѣ впрыскивания дианилблау начинаютъ появляться интенсивно-синяя окраска въ мочѣ. Постепенно всѣ части тѣла, не покрытая шерстью, начинаютъ синѣть, изъяс просвѣчивания инъцированныхъ синимъ растворомъ кровеносныхъ сосудовъ (уши, хвостъ, брюшко). Глаза начинаютъ также постепенно синѣть.

Нижеслѣдующая таблица указываетъ дальнѣйшій ходъ опыта.

Изъ этой таблицы видно, что дианилблау въ соединении съ метиленовой синькой даетъ удлинение инкубационнаго периода

<sup>1)</sup> Подробный химический анализъ формулы дианилблау будетъ разработанъ въ слѣдующей главѣ.

ТАБЛИЦА XII.  
Комбинированное действие метиленовой синьки с дианилблау

№№	Вѣс.	I	Через 30'		Через 60'		II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
			1:200 D. b.	1:400 D. b.	1:400 м. с.	1:1000 м. с.									
1	16	Заражена подкожно 0,3 трипанозом													
2	15				1:400 м. с.						$\frac{1}{2}$	+	++	+	
3	12				1:200 D. b.	1:1000 м. с.					$\frac{1}{10}$	+	++	+	
4	14				1:400 D. b.						$\frac{1}{10}$	+	++	+	
5	16				1:400 м. с.						$\frac{1}{10}$	+	++	+	
6	14				Контроль.										

D. b.—Dianilblau.  
м. с.—метиленовая синька.

(№№ 2 и 3) на три дня по сравнению с контрольной мышью, удлинение на два дня по сравнению с метиленовой синькой, примененной изолированно (№ 5); однако, этот удлиненный инкубационный период, все же короче, чем при лечении одним только дианиблау в тех же разведениях (№ 1). Разведение дианиблау 1:400 (№ 4) оказывается слишком слабой дозой, и заболванье наступает на пятый день.

Вывод из этого опыта можно сделать следующий.

Дианиблау в разведениях 1:200 оказывает ясно заметное терапевтическое действие на ход болезни, сказывающееся в удлинении инкубационного периода. Комбинация же с метиленовой синькой не только не оказывает благоприятного влияния, усиливая это действие, а наоборот ослабляет его.

Из остальных красок этой же группы С мною были умышленно оставлены в стороне комбинации метиленовой синьки с трипанротом и трипанблау, как достаточно уже изученные. Наоборот были испытаны еще мало изученные и оказавшиеся мало интересными три краски, протоколов опытов которых я не привожу, так как они не дали никаких положительных результатов.

Это 1) *Echtsäureviolett A2rD* азо-краска трифенилметанного ряда, получившаяся от действия орто-толуидина на хлористый флуоресциин. Красно-фиолетовый порошок, легко растворимый в воде с интенсивно-фиолетовой окраской.

Изолированное действие этой краски и комбинация с метиленовой синькой дали отрицательные результаты.

2) *Echtsäureblau R* conc. также азо-краска трифенилметанного ряда, полученная от действия парафенидина на двухлористый флуоресциин. Темно-синий порошок легко растворимый в воде.

Результаты изолировано и в комбинации с метиленовой синькой были отрицательные.

3) *Tropaeolin G*—азокраска, полученная от действия мета-сульфаниловой кислоты на дифениламин. Светло-корич-

невый порошок, растворяющийся в воде оранжево-желтым цветом.

Эта краска близко подходит к испытанному мною неоднократно *Orange G*, и также, как и она, дала отрицательные результаты изолировано и в комбинации с метиленовой синькой.

Подводя итоги сделанным нами опытам комбинированного действия метиленовой синьки с другими красками веществами, мы приходим к следующему выводу:

Чрезвычайно слабое терапевтическое действие, оказанное метиленовой синькой *in vivo* не только не усиливается от комбинирования ее с другими красками, а наоборот, все испытываемые комбинации оказывались как бы ослабленными, даже, если прибавляемое вещество само по себе проявляло некоторые терапевтические свойства.

Такими были, например, комбинации с триплавинном и с дианиблау, которые изолировано заметным образом задерживали развитие болезни, а в смеси с метиленовой синькой давали либо токсическое соединение (с триплавинном), либо понижали терапевтическое действие (с дианиблау).

Дальнейшие комбинационные опыты с красками были поэтому прекращены и вместо этого я занялась подробным изучением терапевтического действия этих двух красок.

Опыты с триплавинном показали чрезвычайно сильную паразитицидность этой краски. Я их не опубликовываю здесь, во-первых, потому что эта краска была мной любезно предоставлена в лаборатории проф. Эрлиха для других целей и, во-вторых, потому что ее состав мне не известен, а из названия \*) можно заключить, что она служила уже для терапевтических опытов, отчасти уже опубликованных (Gonder).

Прежде чем перейти к описанию своих терапевтических опытов с *Dianilblau H6g*, я опишу еще серию опытов, стоящих несколько в стороне, в которых я комби-

\*) *Tropaeolin*, как *Tropaeoth*, *Tropaeosan*, и др. краски, оказывались трипанцидными.

нировала метиленовую синьку съ іодистыми соединениями и главнымъ образомъ съ созоіодоловымъ натріемъ (Natrium sozoiodolicum).

**Е. Комбинированное дѣйствіе метиленовой синьки съ созоіодоловымъ натріемъ.**

Теоретически испытаніе дѣйствія іода на трипанозомъ представлялось вполнѣ логически обоснованнымъ изъ-за сильной бактерицидности, проявленной іодомъ по отношенію къ цѣлому ряду бактерий. Эта бактерицидность *in vitro* давно известна, и іодъ по справедливости считается однимъ изъ лучшихъ антисептическихъ веществъ.

За послѣдніе годы появился цѣлый рядъ систематическихъ химиотерапевтическихъ опытовъ, изучающихъ дѣйствіе іода главнымъ образомъ на экспериментальный туберкулезъ.

Messerschmidt испыталъ дѣйствіе іодистыхъ препаратовъ на куринный спирохетозъ, причемъ приходитъ къ выводу, что одинъ только Natrium sozoiodolicum оказываетъ кое-какое превентивное дѣйствіе, между тѣмъ, какъ куративнаго не оказываетъ никакого.

Я начала свои опыты съ простѣйшаго іодистаго соединенія, а именно, съ нормальнаго раствора іода въ іодистомъ калии. Наилучшая пропорція для растворовъ это двойное количество іодистаго калия, поэтому я и пользовалась слѣдующимъ растворомъ въ качествѣ нормальнаго.

127 J.  
254 JK.  
619 H<sup>2</sup>O.  
1000 частей раствора.

Этотъ растворъ приблизительно въ 38 разъ болѣе концентрированный, чѣмъ Люголевскій, но взаимоотношенія іода и іодистаго калия въ немъ одни и тѣ же.

Я начала прежде всего съ опыта *in vitro* и испытала дѣйствіе нормальнаго раствора іода на трипанозому Наганы и Дуринья.

Изъ таблицы XIII видно, что при разведеніи 1:800 черезъ

Т А Б Л И Ц А XIII.  
Дѣйствіе нормальнаго раствора іода *in vitro* на трипанозомъ Наганы и Дуринья.

Разведенія.	Кол. развед.	Черезъ 30'.	Черезъ 30'.	Кол. развед.	Черезъ 30'.
1	1:200	трипаноза	трипаноза	1:400	трипаноза
2	1:400	разрушена	разрушена	1:800	»
3	1:600	разрушена	разрушена	1:1200	разрушена
4	1:1200	»	»	1:2400	»
5	1:2400	»	»	1:4800	»
6	1:5000	вазгты	вазгты	1:10000	»
7	1:10000	нормальное подлжжнн	нормальное подлжжнн	1:20000	вазгты
8	1:20000	нормальное подлжжнн	нормальное подлжжнн	1:40000	нормальное подлжжнн
9	1:40000	подлжжнн	подлжжнн	1:80000	»
10	1:100000	»	»	1:200000	подлжжнн
11	контроль.	»	»	контроль	»

30 минут трипанозомъ вѣтъ и слѣда, онѣ совершенно растворены; начиная съ растворовъ 1:1200, виды уже разрушенныя тѣла ихъ. При дальнѣйшихъ разведеніяхъ, трипанозомы уже только сильно надуты (1:10000). Начиная съ этого разведенія, замѣтна также нѣкоторая разница между обими рамами трипанозомъ: Нагана менѣе чувствительна къ дальнѣйшимъ разбавленіямъ, чѣмъ Дуриня. Такъ при разведеніи 1:20000 у Дурини всѣ трипанозомы надуты и неподвижны, между тѣмъ, какъ трипанозомы Наганы при томъ же разведеніи не только не надуты, но даже немного подвижны. У Наганы растворъ 1:80000 уже не оказываетъ никакого дѣйствія, между тѣмъ какъ для Дурини для того, чтобы произвести то же дѣйствіе нуженъ растворъ 1:200000.

Какъ побочное дѣйствіе іодистаго раствора, укажемъ на его ясно выраженную способность вызывать агглютинацію красныхъ кровяныхъ шариковъ, особенно въ разведеніяхъ до 1000.

Слѣдующіе опыты *in vitro* были продѣланы съ созоіодоловыми натріемъ.



Это органическое соединеніе іода, въ которое входитъ фенольный водный остатокъ и группа сульфокислоты въ положеніи пара показало мнѣ пригоднымъ для комбинированныхъ терапевтическихъ опытовъ, во-первыхъ, изъ-за своей малой токсичности, во-вторыхъ, изъ-за того, что даетъ съ метиленовой синькой осадокъ, растворяющійся въ избыткѣ вещества, т. е. подходит къ группѣ  $\text{C}_2$  веществъ, отклоняющихъ органотропность метиленовой синьки.

Точно такъ же, какъ и для нормальнаго раствора іода въ іодистомъ кали, концентрированные растворы 1:100; 1:200 даютъ разрушеніе трипанозомъ. Начиная съ 1:400 трипанозомы, хотя и неподвижны, но не разрушены, и только послѣ 1:2000 начинается нѣкоторая подвижность трипанозомъ. Тутъ также замѣчается склонность къ агглютинаціи красныхъ кровяныхъ шариковъ, но гораздо болѣе слабо выраженная, чѣмъ въ нормальномъ растворѣ іода, что, вѣроятно, зависитъ отъ меньшаго содержанія іода въ *Natrium sozoiodolicum*.

Сильное дѣйствіе іодистыхъ препаратовъ *in vitro* заставляло съ надеждой смотрѣть на опыты *in vivo*.

Я пользовалась для своихъ опытовъ либо созоіодоловою кислотой, которую подщелачивала избыткомъ слабога раствора ѣдкаго натра, либо созоіодоловымъ натромъ. При употребленіи щелочнаго раствора вырыскиваніе было, очевидно, чрезвычайно болѣзненно, такъ какъ мышь была безшокоина, пищала подпрыгивала и паралаала стѣнки банки.

На слѣдующій день, на мѣстѣ вырыскиванія уже намѣчались некротическія измѣненія съ выпаденіемъ шерсти.

Когда же я употребляла созоіодоловый натръ находящійся въ продажѣ, я никогда не получала некрозовъ, и вырыскиваніе было, повидному, безболѣзненнымъ, но и терапевтическое дѣйствіе гораздо слабѣе.

Комбинированные опыты леченія велись по общему типу, при чемъ употреблялась 1% растворъ созоіодоловаго натра и 0,5% растворъ метиленовой синьки.

Изъ таблицы XIV видно, что результаты комбинированнаго леченія щелочнаго раствора созоіодоловаго натра съ метиленовой синькой оказались неблагоприятными, такъ какъ эта комбинація дѣлалась токсичной для мышей и онѣ погибали, хотя и безъ трипанозомъ въ крови, но при явленіяхъ интоксикаціи. Изолировано же это вещество въ 1% растворѣ задерживало начало инфекціи на 4 дня, вторая же доза оказывалась смертельной. Въ нейтральномъ растворѣ созоіодоловой натръ одинъ не оказывалъ никакого вліянія на ходъ инфекціи ни изолировано, ни въ соединеніи съ метиленовой синькой.

Слѣдовательно, эта комбинація іодистаго препарата съ метиленовой синькой также оказалась неудачной, и ею я и закончила свои опыты комбинированнаго леченія, перейдя къ изученію терапевтическаго дѣйствія діаниаблау, ему я и посвящаю слѣдующую главу.

Т А Б Л И Ц А XIV.

Комбинированное действие метиленовой синьки и соеололового натра в щелочном или нейтральном растворе.

№№	Въсь.	I	Черезъ 20'	Черезъ 40 м.	II	III	IV	V	VI	VII	
1	14	Зараженіе подложки О <sub>2</sub> с. трипановой кровью.	1:100 с. н. щ.	1:300 м. с.	—	—	—	+	++	†	
2	13		1:100 с. н. щ.		1:300 м. с.	—	†	—	++	†	
3	21		1:200 с. н. щ.			—	—	—	+	++	
4	15		Зараженіе подложки О <sub>2</sub> с. трипановой кровью.	1:200 с. н. щ.	1:300 м. с.	—	†	++	†		
5	12			1:100 с. н.		—	—	—	++	†	
6	14		1:100 с. н.	1:200 м. с.	—	—	—	++	†		
7	14		1:200 с. н.	1:300 с. н.	—	—	—	++	†		
8	16		1:300 с. н.	1:300 м. с.	—	—	—	++	†		
9	15		контроль.		—	—	—	++	†		

с. н. щ. — соеололовый натр в щелочном растворе.  
с. н. — соеололовый натр в нейтральном растворе.  
м. с. — метиленовая синька.

ГЛАВА VII.

Терапевтическіе опыты съ Dianilblau.

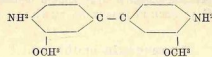
Dianilblau принадлежит къ краскамъ бензидинового ряда. Въ продажѣ имѣется десять различныхъ красокъ подъ этимъ общимъ именемъ, но съ условными различными добавочными буквами (Dianilblau B, G, HG, H2G, H3G, H6G, R, 2R, 4R, Dianilechtblau GL).

Всѣ эти различныя краски отличаются другъ отъ друга количествомъ и расположеніемъ гидроксильныхъ, аминогруппъ и сульфогруппъ, и въ связи съ этимъ различнымъ терапевтическимъ дѣйствіемъ.

Dianilblau B, G, R, 2R, 4R и Dianilechtblau GL не обладаютъ вовсе терапевтическимъ дѣйствіемъ, изъ-за полного отсутствія аминогруппъ.

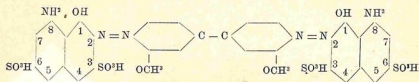
Dianilblau HG, H2G, H3G и H6G — въ различной степени терапевтически дѣятельны, но особенно активнымъ оказался изученный нами подробно Dianilblau H.6.G.

Химически эта краска представляетъ производное не бензидина, а дианзидина, отличающагося отъ бензидина двумя группами ОСН<sup>2</sup>



дианзидинъ.

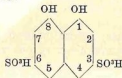
Это центральное ядро соединяется съ двумя остатками 1. нафтол. 8. амидо. 3. 6. двусѣрной кислотой (эту кислоту для сокращенія называютъ обычно въ химіи Н кислотой), причемъ получается слѣдующая общая формула:



Dianilblau H6G.

Именно присоединение Н кислоты, в которую входят аминогруппа и две сульфогруппы 3.6. и обуславливает терапевтическое действие изучаемого нами соединения.

Действительно, родственными этому веществу, в которых Н кислота замѣнена одним или двумя остатками другого нафталинового производного, известнаго под именем хромопровой кислоты



Хромопровая кислота.

и в которых поэтому или совершенно отсутствует аминогруппа или же она входит только в одно нафталиновое ядро, лишены всякаго терапевтическаго действия. (Таковы, Dianilblau R, 2R и 4R).

Съ другой стороны количество сульфогрупп обуславливает легкую растворимость изучаемой нами краски, а вмѣстѣ съ тѣмъ и легкую ея всасываемость.

Для простоты изложения я буду впредь обозначать краску Dianilblau H6G условнымъ терминомъ трипанилъ.

### Физическія свойства.

Трипанилъ имѣетъ видъ исине-чернаго аморфнаго, мелко зернистаго порошка, немного соленаго вкуса. 1% растворъ непроницаемъ ни для дневнаго, ни для искусственнаго свѣта.

Эта краска обладаетъ свойствами субстантивности, т.е. окрашиваетъ растительныя волокна безъ предварительной проварки. При продолжительномъ стояніи даетъ небольшой осадокъ.

### Опытъ in vitro.

Прежде чѣмъ перейти къ терапевтическимъ опытамъ съ трипаниломъ я испытала его действие in vitro на трипанозомъ. Въ нижеслѣдующей таблицѣ указаны результаты этихъ опытовъ.

Изъ этой таблицы видно, что только первая мышь, зараженная трипанозомами, побывавшими сорокъ минутъ въ соприкосновеніи съ 1% растворомъ трипанила, остается два дня свободной отъ трипанозомъ; у второй мыши болѣзнь задерживается только на сутки, а, начиная съ третьей мыши, зараженной трипанозомами, побывавшими въ соприкосновеніи съ растворомъ 1:400 трипанила, не замѣчается уже никакой задержки въ развитіи болѣзни и она протекаетъ совершенно, какъ у контрольной.

Слѣдовательно, in vitro трипанилъ не оказываетъ никакого действия на трипанозомъ. То слабое действие, которое констатируется у первой мыши можетъ быть объяснено попаданіемъ трипанила въ кровь и, такимъ образомъ, косвеннымъ его действиемъ на паразитовъ in vivo.

Доказательствомъ того, что трипанилъ попадаетъ въ кровь является то, что эта мышь хотя и слабо, но окрашивается въ голубой цвѣтъ.

Въ дополненіе къ действию трипанила in vitro на трипанозомъ, привожу нѣсколько опытовъ, предѣланныхъ мною для опредѣленія его бактерицидности съ различными видами бактерій.

Къ 5 см. агара прибавлялся 1% растворъ трипанила въ слѣдующихъ количествахъ:

0,5 см.	примѣтъ	получаются	растворы	1:1000
0,4 »	»	»	»	1:1250
0,3 »	»	»	»	1:1700
0,2 »	»	»	»	1:2500
0,1 »	»	»	»	1:5000

Такія же разбавленія приготовлялись и съ бульономъ. Всѣ



### Отношение трипанила к организму здоровой мыши.

Подкожное впрыскивание 1 ссм. 1% раствора трипанила переносится мышью совершенно легко. Через несколько минут после введения краски, уши мыши начинают принимать бледно-голубой оттенок; через полчаса уши, лапки, хвостик становятся синими, а также слизистая оболочка и глаза.

Моча через 20 минут уже принимает грязно-зеленый цвет, через час становится голубой, а через 12 часов синей.

Кровь, взятая из кончика хвоста, через полчаса уже кажется бурой, между тем как сыворотка принимает отчетливо голубой оттенок. Постепенно кровь синит все больше и достигает апогея опьянения через 12 часов. Форменные элементы крови, однако, несколько не окрашены, и вся краска сосредоточена в сыворотке. К этому же времени и интенсивность окраски наружных покровов достигает максимума. Вся просвечивающая сквозь шерсть кожа темно-синего цвета. Выделяющаяся моча также ярко-синего цвета. Испражнения изне-черная.

Через 24 часа начинается постепенное побледнение, как крови, так и выделяющейся мочи. Однако, наружные покровы долго еще сохраняют голубоватый оттенок. Привычный глаз отличает еще через месяц новую, нелеченую мышь от такой, которая получила хотя бы одно впрыскивание трипанила. Через полтора месяца разница исчезает, и следы впрыскивания уже совершенно незаметны.

Испражнения становятся нормально окрашенными гораздо раньше, уже после десятого дня.

Физическое состояние таких мышей ничем не отличается от нормы. Они едят, бегают и несколько не худеют. Кишечник действует, как обычно, и консистенция испражнений не изменена.

При вскрытии мышей, которым была впрыснута 1 ссм. 1% трипанила, можно констатировать интенсивную окраску кожных покровов, особенно в том месте, где было сделано впрыскивание. Мышечная волокна не окрашены, но

производят впечатлительные окрашенных, так как апоневрозы их окрашены. Кишечник неравномерно окрашен. Селезенка, печень и почки, особенно эти последние очень интенсивно окрашены. Легкие и сердце совершенно не окрашены. Костная система дольше всех остальных фиксирует краску и, если сделать вскрытие через месяц, когда все остальные органы уже поблелили, разрыв костей представляется еще ясно окрашенным в голубой цвет. Центральная нервная система совершенно не окрашена.

Обесцвечивание крови и мочи происходит гораздо быстрее обесцвечивания внутренних органов. Можно, следовательно, предположить, что одна часть краски с места впрыскивания переходит в кровь, а оттуда выделяется отчасти почками, отчасти кишечником. Эта часть краски скоро исчезает из организма. Другая же часть краски фиксируется на некоторых тканях и органах. Эта часть краски дольше остается в организме и выделяется очень постепенно.

Для терапевтических опытов важна та краска, которая сейчас же после впрыскивания переходит в кровь, циркулирует в ней и быстро из нее исчезает. Вывод, который можно сделать из этого факта заключается в том, что впрыснутая больше чем за 24 часа до заражения краска не в состоянии побороть инфекции, так как к моменту появления паразитов в крови, свободно циркулирующей краски уже нет.

### Определение токсической дозы трипанила.

Для определения токсической дозы трипанила впрыскивался 1% раствор (1 ссм. на 20 гр. мыши). При ежедневном впрыскивании токсическая доза колебалась между 0,04 и 0,05, т. е. четыре или пять впрыскиваний. Если же промежутки между впрыскиваниями сделать больше, токсическая доза увеличится, и в течение месяца можно безнаказанно впрыснуть до 7 доз, т. е. 0,07.

Если же повысить дозу при однократном впрыскивании и во избежание введения слишком больших количеств жид-

кости пользоваться болѣе концентрированными растворами 2% и 3%, то мышь переносит легко только одну дозу, при выпрыскивании же второй дозы она в большинствѣ случаевъ погибаетъ, т. е. опять-таки переносимая доза трипанила колеблется между 0,04 и 0,06. Однако, такія высокая доза даже при однократномъ выпрыскивании вызываютъ болѣзненные явления, и на слѣдующій день во время максимума окраски можно замѣтить беспокойство, взъерошенную шерсть и сонливость. Уже черезъ 2—3 дня, однако, все снова входитъ въ норму.

У погибшихъ отъ трипанила мышей при вскрытіи находимъ, во-первыхъ, интенсивно синюю окраску всѣхъ видимыхъ наружныхъ покрововъ, ясно просвѣчивающихъ сквозь оставшуюся бѣлую шерсть. Всѣ внутренние органы, въ томъ числѣ и мышицы также интенсивно окрашены и представляютъ кромѣ того нѣкоторую мягкость и вялость. Въ брюшной полости жидкости нѣтъ, ненормальныхъ сромений также нѣтъ. Печень рѣзко увеличена, дряблая и хрупкая, селезенка увеличена, нормальной консистенціи. Сердце нормальное, равномерно диффузно окрашенное. Костная система окрашена. Центральная нервная система не окрашена. Изливающаяся кровь окрашена въ индигово-черный цвѣтъ. Однако, при микроскопическомъ изслѣдованіи окрашенной оказывается только сыворотка, но отнюдь не форменные элементы крови.

Идіо синкразія къ трипану при подкожномъ выпрыскиванні замѣчалась чрезвычайно рѣдко. Изъ большого количества выпрыснутыхъ для этой цѣли мышей, только одна погибла послѣ первого выпрыскиванні черезъ 3 дня, а другая черезъ нѣсколько часовъ послѣ второго выпрыскиванні. Нужно, впрочемъ, замѣтить, что обѣ эти мыши вѣсили меньше 15 граммовъ. Маленькія же мыши всегда чувствительнѣе къ ядамъ, чѣмъ большія.

Что касается токсичности трипанила при принятіи его per os, то она совершенно ничтожна, и можно было безнаказанно питать мышей трипановыми экстрактами въ продолженіи цѣлыхъ мѣсяцевъ безъ того, чтобы получился какой бы то ни было токсическій эффектъ.

Коксы приготавливаются изъ растолченныхъ бисквитовъ, къ которымъ прибавляется 1% трипанила. Все это тщательно размѣшивается, затѣмъ прибавляется немного воды, замѣшивается тѣсто, которое разбѣивается на части, подсушивается,

и въ результатѣ получаются темно-синіе бисквиты, пріятнаго вкуса, съ удовольствіемъ съѣдаемые мышами. Большинство молодыхъ мышей при этомъ совершенно правильно увеличиваются въ вѣсѣ, остаются веселыми и здоровыми. Нѣкоторые недочеты, полученные при такомъ кормленіи, можно отнести къ однообразію пищи и кое-какимъ трудностямъ, происходящимъ отъ такихъ искусственныхъ условій питания, загрязненіе кѣтки и т. д. Окраска получается очень медленно, не раньше чѣмъ черезъ 5—6 дней, да и то чрезвычайно блѣдная, несмотря на то, что испраженія окрашены въ интенсивно синий цвѣтъ, уже начиная съ перваго дня. Изъ этого факта можно заключить, что очень небольшая количества трипанила изъ кишечника попадаютъ въ кровь.

### Терапевтическое дѣйствіе трипанила.

Наши терапевтическія опыты надъ дѣйствіемъ трипанила на зараженныхъ трипанозомами мышахъ можно подраздѣлить на опыты куративные и превентивные.

#### А. Куративное дѣйствіе трипанила.

Я начала съ опредѣленія куративнаго дѣйствія при однократномъ выпрыскиванні.

Десять мышей заражаются подкожно Дуриной. Двѣ первыя получаютъ черезъ полчаса по 1 см. 1% раствора трипанила подкожно, слѣдующія двѣ черезъ тотъ же промежутокъ времени болѣе слабой растворъ трипанила 0,5% растворъ, №№ 5, 6 и 7 получаютъ на слѣдующій день 1 см. 1% раствора трипанила, а №№ 8 и 9 тогда же болѣе слабый растворъ 0,5%. № 10 служитъ контрольной. Результаты этого основнаго опыта указаны въ таблицѣ № XVI.

Мы видимъ, что 1 см. 1% раствора является безусловно излечивающей дозой, если выпрыскиваніе сдѣлано черезъ 20—30 минутъ послѣ зараженія.

Та же доза, выпрыснутая черезъ 24 часа, уже не всегда оказывается безусловно излечивающей, и въ приведенной нами таблицѣ въ одномъ изъ трехъ случаевъ (№ 6) на XI-ый день появились трипанозомы въ крови.

Т А Б Л И Ц А XVI.  
Куративное действие трипанна.

№№ Мыш.	Взв.	I	Через 20.	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
1	16 гр.		1 : 100 гр.										+ 8 8
2	17 »		1 : 100 »									+	+ 8 8
3	16 »		1 : 200 »										+ 8 8
4	18 »		1 : 300 »										+ 8 8
5	15 »			1 : 100 гр.									+ 8 8
6	18 »			1 : 100 »									+ 8 8
7	16 »			1 : 100 »									+ 8 8
8	17 »			1 : 200 »									+ 8 8
9	18 »			1 : 300 »									+ 8 8
10	17 »		Контроль.										+ 8 8

TR — трипанна.

OX — остался здоровый, больше двух мышей.

\*) Запись ведется до появления трипанномы в крови. Количество вырыснутго раствора веждь нечислится изъ отпашенна I сс. на 20 гр. мыш.

Меньшая доза 1 ссм. раствора 1 : 200 оказывается недостаточной иногда уже при вырыскивании через полчаса послѣ заражения, и у мышъ № 4 на 10-й день появляются уже трипанномы в крови. Если же вырыскивание производится через 24 часа послѣ заражения, то растворъ 1 : 200 всегда оказывается недостаточным, и заражение наступает на 7-й или на 8-ой день.

Болѣе слабые растворы, 1 : 300 и 1 : 400 трипанна, вырыснутые через полчаса послѣ заражения удлиняют только на 2—3 дня инкубационный періодъ, но никогда не производятъ длительной стерилизации.

Вырыснутая же на слѣдующій день послѣ заражения такая доза или совершенно не вляетъ на ходъ инфекции или же задерживаетъ ее не больше, чѣмъ на 48 часовъ. Излечивающая доза, dosis curativa равняется, слѣдовательно, 0,01 ссм. на 20 гр. мышъ.

Если вспомнить, что токсическая доза, dosis toxica равняется 0,05 — 0,06 ссм. то отношение  $\frac{dc}{dt} = \frac{0,01}{0,055} = \frac{1}{5,5}$ , является довольно благоприятнымъ для терапевтическихъ опытовъ.

При вырыскивании трипанна на третій день инфекции, когда паразиты въ крови уже успѣли появиться, только полная доза 1 : 100 въ состоянн стерилизовать организмъ мышъ, причемъ чаще всего одного вырыскивания для полного излеченія бываетъ недостаточно, а необходимо сдѣлать 2 вырыскивания, чтобы избѣжать рецидива.

При двукратномъ введенн, если промежутки между вырыскиваниями не больше трехъ дней, и если паразиты не успѣли еще появиться въ крови, то уже двѣ дозы 1 : 200, изъ которыхъ одна вырыснута черезъ 24 часа послѣ заражения, а другая на III-й или IV-й день, оказываются безусловно излечивающими.

Неполная лечебная доза растворовъ 1 : 200 и слабѣе производить нѣкоторую задержку въ развитн болѣзни, но не въ состоянн произвести стерилизацию организма ни на одинъ день.

При вырыскивании трипанна на четвертый или на пятый день инфекции, когда количество три-

панозомъ въ крови больше десяти на поле зрѣнія, полная стерилизація организма наступаетъ неизмѣнно (въ 24—48 часовъ) отъ впрыскиванія полной лечебной дозы 1 ссм. 1% раствора, но рецидивъ не избѣженъ и наступаетъ на четвертый или на пятый день. При впрыскиваніи же второй дозы 1% раствора происходитъ длительная стерилизація т. е. полное выздоровленіе.

Привожу примѣрный протоколъ впрыскиванія трипанала въ этой стадіи болѣзни, когда лечебная доза была впрыснута за нѣсколько часовъ до смерти.

Мышь № 105 вѣсъ 15 гр.

22/IV впрыснута подкожно 0,3 трипанозомной крови (2—3 трипанозомы на поле зрѣнія) взятой изъ крови хвоста отъ № 86.

23/IV—

24/IV + мало

25/IV + 2—3 трипанозомы на поле зрѣнія.

26/IV + + (больше 20 трипанозомъ на поле зрѣнія).

Впрыснута 0,75 ссм. 1% раствора трипанала подкожно. Черезъ часъ судороги, шерсть взъерошена, мышь валится на бокъ. Испражнения жидкія. Черезъ два часа + + + почти сплошная сѣть трипанозомъ въ крови.

27/IV + 1—2 трипанозомы на поле зрѣнія. Общее состояніе хорошее; мышь бѣгаетъ, грызетъ овесъ, шерсть гладкая. Впрыснута 0,75 1% раствора трипанала подкожно.

28/IV — трипанозомы исчезли, общее состояніе хорошее.

29/IV —

30/IV —

1/V—; 2/V—; 3/V—; 5/V—; 7/V—; 10/V—; 15/V—.

При впрыскиваніи на четвертый день болѣзни неполной лечебной дозы или болѣе слабого раствора трипанала не только не замѣтно никакого улучшенія, а наоборотъ болѣзнъ какъ бы скорѣе прогрессируетъ.

Для леченія рецидивовъ, получившихся отъ употребленія недостаточныхъ лечебныхъ дозъ нужно впрыснуть непременно полную лечебную дозу, лучше всего дважды съ трехдневнымъ промежуткомъ, какъ было указано для леченія перваго приступа болѣзни.

Рецидивы наступаютъ съ очень неправильными промежутками, причемъ свободный отъ паразитовъ періодъ тѣмъ длиннѣе, чѣмъ больше была употребленная доза.

Привожу два примѣрныхъ протокола леченія рецидивовъ. Въ первомъ случаѣ были употреблены достаточныя дозы и наступило выздоровленіе, во второмъ дозы были недостаточныя, и мышь погибла.

№ 102 мышь вѣсъ 8 грам.

20/IV заражена подкожно 0,2 трипанозомной крови (2—3 трипанозомы на поле зрѣнія).

21/IV Впрыснута подкожно 0,4 ссм. 1:400 трипанала (неполная лечебная доза).

22/IV + м. Впрыснута подкожно 0,4 ссм. 1:100 трипанала (полная лечебная доза).

23/IV —

24/IV + 1/2, впрыснута въ третій разъ подкожно 0,4—1:100 трипанала.

25/IV —

26/IV —; 27/IV—; 28/IV—; 1/V—; 10/V—; 12/V—вѣсъ мыши 10 гр.

№ 115 мышь вѣсъ 13 гр.

25/IV заражена подкожно 0,2 трипанозомной крови (1—2 трипанозомы на поле зрѣнія).

27/IV + м.

28/IV + 10—15 на поле зрѣнія. Впрыснута подкожно 0,65 1:100 трипанала (полная лечебная доза).

29/ + м.

30/IV —

1/V—;

2/V—

3/V + м.

4/У + 10. Впрыснуто подкожно 0,5 ссм. 1:100 трипанала (неполная лечебная доза).

5/У смерть.

Рецидивы вообще хуже поддаются лечению чѣм первый приступ болѣзни, причемъ каждый послѣдующий приступ болѣзни требуетъ примѣненія большей дозы для излечения. Такъ, если второй приступ болѣзни исчезаетъ отъ двукратнаго впрыскиванія полной лечебной дозы, то для излечения третьяго приступа, потребуется либо три впрыскиванія полной лечебной дозы, либо два впрыскиванія полуторныхъ дозъ.

Повторные рецидивы, давшіе изъ-за примѣненія недостаточныхъ дозъ больше трехъ приступовъ болѣзни вообще не могутъ уже излечиться, такъ какъ трипанозомы стали стойкими по отношенію трипанала, и даже повторное впрыскиваніе полной лечебной дозы не въ состояніи заставить ихъ исчезнуть хотя бы на одинъ день. Тутъ иногда приходится даже наблюдать обратное явленіе: а именно, какъ недостаточныя дозы ухудшаютъ ходъ болѣзни, вызывая усиленное размноженіе паразитовъ.

Замѣтимъ еще, какъ общее правило, характерное для химиотерапевтическихъ веществъ, что никогда двѣ половинныя дозы, впрыснутыя раздѣльно, хотя бы съ промежуткомъ всего въ нѣсколько часовъ, не производятъ эффекта одной полной лечебной дозы, а, наоборотъ, дѣйствуютъ, какъ недостаточныя дозы, если паразитъ уже успѣлъ появиться въ крови, т. е. ускоряютъ теченіе болѣзни.

### Превентивное дѣйствіе трипанала.

Если впрыснуть полную лечебную дозу трипанала за 24 часа до зараженія, то стерилизація не получается, и зараженіе наступаетъ, но инкубационный періодъ слегка удлиняется, а съ момента появленія паразитовъ въ крови цикл болѣзни протекаетъ, какъ обычно.

При этомъ нужно отмѣтить слѣдующее: при подкожномъ зараженіи удлиненіе инкубационнаго періода отъ превентивнаго впрыскиванія трипанала будетъ меньше, чѣмъ при внутри-

брюшинномъ. Нетрудно найти объясненіе этому на первый взглядъ какъ-будто парадоксальному явленію.

Дѣло въ томъ, что трипаналь дѣйствуетъ только постольку, поскольку онъ свободно циркулируетъ въ крови; попадаетъ же онъ въ кровь чрезвычайно скоро и также скоро изъ нея исчезаетъ, слѣдовательно, терапевтически активнымъ трипаналь бываетъ очень недолго. Нужно, съ другой стороны, чтобы развитіе трипанозомной инфекции совпало именно съ этимъ короткимъ періодомъ активности, поэтому та инфекция, которая развивается быстрее (при внутрибрюшинномъ зараженіи) имѣетъ больше шансовъ захватить свободно циркулирующій трипаналь въ крови.

Привожу примѣрный протоколъ превентивнаго дѣйствія трипанала.

№ 64. Мышь вѣсъ 14 гр.

30/II. Впрыснуто подкожно 0,7 ссм. 1% раствора трипанала.

31/III. Заражена подкожно 0,3. Трипанозомной крови (2—3 трипанозомы на поле зрѣнія).

1/IV —

2/IV —

3/IV —

4/IV —

5/IV + м.

6/IV + 1—2

7/IV + +

8/IV мертва.

Само собой разумѣется, что впрыскиваніе трипанала за 48 часовъ до зараженія оказываетъ еще меньше вліянія на ходъ инфекции.

Еще болѣе раннее впрыскиваніе лечебной дозы остается абсолютно безъ всякаго дѣйствія.

Нужно замѣтить еще при предварительныхъ впрыскиваніяхъ, что нельзя судить о дѣйствіи трипанала по прижизненнымъ окраскѣмъ мыши.

Часто, дѣйствительно, чѣмъ интенсивнѣе окрашена мышь, тѣмъ больше и свободно циркулирующаго въ крови трипанала

и, следовательно, тем активнее он будет действовать на инфекцию. Но так бывает только после недавнего инъецирования. Наоборот, если инъецирования, даже повторные, были произведены за несколько дней, и свободный трипаниль уже успел выделиться из крови, то хотя прижизненная окраска мыши будет очень интенсивной из-за той части трипанила, которая фиксируется на тканях, тем не менее терапевтического действия он никакого не оказывает. Понятно, поэтому, что и интенсивно окрашенные мыши могут заразиться трипанозомами.

Скажу еще несколько слов об опытах лечения трипанилом per os.

Для этой цели готовились, как указано выше, трипаниловые экзисы. Мыши очень охотно ими питались. Испражнения очень скоро окрашивались в сине-черный цвет, но, несмотря на это, в продолжении 6—8 дней не замечалось почти никакой окраски хвоста или ушей. Постепенно и очень медленно мыши начинали сгибать, причем никогда не достигали такой интенсивной окраски, как при подкожном инъецировании.

Заражение таких мышей, питающихся исключительно трипанозонными экзисами, давало всегда положительные результаты, причем можно было даже заметить, что инфекция у них протекала быстрее, чем у контрольных. Ни разу мы не удалось наблюдать задержки в развитии болъзии.

Объяснение этому факту я вижу в том, что трипаниль из кишечника попадает в кровь очень постепенно и маленькими дозами, так что в каждый данный момент (принимая во внимание его быстрое выделение) санитком ничтожное количество его свободно циркулирует в крови, чтобы оказать терапевтическое действие.

В нижеследующих таблицах сделана общая сводка действия трипанила, примененного как превентивно, так и куративно.

Резюмируя все вышесказанное о терапевтическом действии трипанила, приходим к следующим выводам:

Действие трипанила при однократном инъецировании.

Количество мышей.	Инъецирование до заражения.		Инъецирование постъ заражения.				Результаты.
	72 ч.	48 ч.	30'.	24 ч.	48 ч.	72 ч.	
3	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{16}$					Смерть, как у контрольной. Небольшое удлинение инъецированного периода. Удлинение на 5 периодов инъецированного периода. Небольшое удлинение инъецированного периода.
5	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{16}$					
4	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{16}$					Полная стерилизация. Стерилизация в половитъ случаев. Удлинение инъецированного периода. Небольшое удлинение инъецированного периода.
2	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{16}$					
10	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{16}$	Стерилизация в $\frac{1}{16}$ случаев. Удлинение инъецированного периода. Проконное пожелтение паразитов. Низкое горизонтальное заражение. Проконное пожелтение паразитов.
5	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{16}$	
3	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{16}$	
4	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{16}$	
55							

Иго 1 см. данного раствора инъецировалась на 20 гр. мыши.

Дѣйствіе трипанила при многократномъ выпрыскиваніи.

Количество мышей.	Выпрыскивание до зараженія животн.		Выпрыскиваніе послѣ зараженія.							Результатъ.		
	48 ч.	24 ч.	30'	I	II	III	IV	V	VI		VII	
4	1%			1%								Рецидивъ въ 2-хъ случаяхъ.
6	0,5%			1%								Стерилизація въ половинѣ случаевъ.
4	0,5%			1%			1%					Полная стерилизація.
4							0,5%					Рецидивы.
4					1%		0,5%					Стерилизація въ 3 случаяхъ.
4							0,5%					Рецидивы.
5					1%							Полная стерилизація.
5							1%					Полная стерилизація; смерть въ двухъ случаяхъ черезъ 15-30 дней послѣ зараженія въ крови.

36

1. Дѣйствіе трипанила тѣмъ лучше, чѣмъ скорѣе послѣ момента зараженія сдѣлано лечебное выпрыскиваніе.

Наилучшимъ оно оказывается при выпрыскиваніи черезъ 20—30 минутъ послѣ зараженія. Оно и понятно, такъ какъ максимумъ свободно циркулирующаго трипанила въ крови приходится между шестымъ и восьмымъ часомъ послѣ выпрыскиванія, т. е. какъ разъ тогда, когда паразиты начинаютъ появляться въ крови.

2. Чаще всего необходимо сдѣлать два выпрыскиванія лечебной дозы, чтобы съ увѣренностью избѣгнуть рецидивовъ.

3. Рецидивы труднѣе поддаются излеченію, чѣмъ первый приступъ болѣзни, и дозы, которыя необходимо употреблять, сообразно съ этимъ, должны быть больше.

4. Недостаточныя дозы, вызывающія повторные рецидивы, ведутъ къ образованію упорныхъ расъ, не поддающихся уже никакимъ лечебнымъ дозамъ.

5. Излеченныя животныя иногда погибаютъ, безъ паразитовъ въ крови съ симптомами кахексии.

6. Леченіе трипаниломъ per os оказалось неудачнымъ, изъ-за того, что слишкомъ ничтожныя количества его попадаютъ изъ кишечника въ кровь.

## ГЛАВА VIII.

### Расы упорныя къ трипанилу.

Возможность получения упорных расъ при экспериментальной терапевтической работѣ является фактомъ, съ которымъ необходимо считаться, такъ какъ отъ упущенія его часто зависятъ кажущіеся неправильные результаты опытовъ. Дѣйствительно, упорная раса передаетъ по наслѣдству неисчислимому количеству поколѣній свое характерное свойство не поддаваться леченію опредѣленными веществами. И, если когда-нибудь съ трипанозомой расой были проведены какіе-нибудь терапевтическіе опыты, даже не систематическіе, все-же можно рассчитывать получить хотя-бы полу-упорныя расы, которыя дадутъ сбивчивые, неясные результаты. Нужно поэтому всегда имѣть совершенно отдѣльныя мышей, служащихъ исключительно для проверки нормальной расы трипанозомъ, такихъ мышей, которымъ ни разу не было сдѣлано ни одного лечебнаго впрыскиванія.

Съ другой стороны, однако, можно сознательно стремиться къ полученію упорныхъ расъ трипанозомъ, такъ какъ онѣ представляютъ большой, чисто теоретическій интересъ. Дѣйствительно, какъ мы видѣли въ общей части, упорныя расы часто пѣвобляютъ установить родство между лекарственными веществами, потому что упорная раса противустоитъ леченію не только однимъ даннымъ веществомъ, но также и родственными съ нимъ веществами.

Я изучала нѣсколько лѣтъ тому назадъ свойства такого рода упорныхъ расъ по отношенію къ сальварсану, причемъ мнѣ удалось установить, что раса, упорная къ сальварсану тѣмъ самымъ не поддается леченію и другими мышьяковыми препаратами (арсенофенилглициномъ, арсацетиномъ, атоскиломъ и т. д.).

Въ связи съ терапевтическими опытами съ трипаниломъ, я также задалась цѣлью, во-первыхъ, получить упорную къ трипанилу расу трипанозомъ и, во вторыхъ, установить, къ какимъ другимъ родственнымъ трипанилу веществамъ такая раса окажется также упорной.

Техника получения упорной расы въ высшей степени проста: зараженному животному впрыскивается заѣдомо недостаточная доза лечебнаго средства. Паразиты въ крови у него не исчезаютъ, но наоборотъ, продолжаютъ жить въ этой средѣ. Кровь съ такими паразитами переносятъ на новое животное, которому затѣмъ впрыскиваютъ нѣсколько большую лечебную дозу. Если паразитъ снова выживетъ, его переносятъ на третье животное, причемъ еще повышаютъ впрыскиваемую дозу. Такъ поступаютъ до тѣхъ поръ, пока паразитъ не привыкнетъ не только къ полной лечебной, но и къ максимально-переносимой животнымъ дозѣ, часто въ нѣсколько разъ превышающей лечебную.

Можно также получить упорную расу и другимъ способомъ; а именно, впрыскивая повторно одному и тому же зараженному животному недостаточныя дозы лечебнаго вещества.

Неизбѣжно наступающіе рецидивы лечатся все возрастающими, но все-же недостаточными дозами, пока наконецъ не получится раса, не исчезающая отъ впрыскиванія максимально-переносимой животнымъ дозы.

Для получения упорной расы къ трипанилу я пользовалась этой послѣдней техникой, т. е. она быстрее ведетъ къ цѣли. Зараженнымъ трипанозомами мышамъ на третій день послѣ зараженія послѣ того какъ паразиты уже успѣли появиться въ крови, впрыскивалась неполная лечебная доза 1 ссм. 1:200. Паразиты исчезали иногда на одинъ день, иногда же вовсе не исчезали. На слѣдующій день впрыскивалась уже полная лечебная доза, причемъ опять-таки паразиты исчезали на день или на два, и, наконецъ, послѣ третьяго впрыскиванія уже совсѣмъ не исчезали. Тогда этими трипанозомами заражалось новое животное и уже на второй день послѣ зараженія впрыскивалась неполная лечебная доза 1:200. Она уже не задерживала появленія паразитовъ ни на одинъ день. Слѣдующая полная доза также не вымъ-

вала исчезновения паразитовъ. После 3-хъ или 4-хъ пассажей получались уже упорная раса, не исчезающія отъ вырыскивания двойной и тройной лечебной дозъ.

Привожу примѣрный протоколъ получения упорной расы.

Мышь № 128. Вѣсъ 17 гр.

3/III Заражается подкожно 0,3 сс. разбавленной трипанозомной крови.

4/III —

5/III + 1/2. Выпрыскивается подкожно 0,85 сс. 1:200 трипанала.

6/III —

7/III + 1—2 на поле зрѣнія. Выпрыскивается вторично 0,85 сс. 1:200 трипанала.

8/III ++. Выпрыскивается полная лечебная доза 0,85 сс. 1:100 трипанала.

9/III —

10/III —

11/III + м.

12/III + 3—4.

13/III +++ Этой трипанозомной кровью заражается мышь № 137.

Мышь № 137. Вѣсъ 15 гр.

14/III Заражаются подкожно 0,5 сс. разбавленной трипанозомной крови.

15/III — Выпрыскивается подкожно 0,75 сс. 1:200 трипанала.

16/III + 1/2.

17/III + 5—8 выпрыскивается подкожно 0,75 сс. 1:200 трипанала.

18/III ++ Этой трипанозомной кровью заражается мышь № 142.

Мышь № 142. Вѣсъ 15 гр.

18/III Заражается подкожно 0,3 сс. разбавленной трипанозомной крови.

19/III —

20/III + 1/2. Выпрыскивается подкожно 0,75 сс. 1:100 трипанала.

21/III —

22/III —

23/III + 1—2.

24/III + 5—10. Выпрыскивается подкожно 0,75 сс. 1:100 трипанала.

25/III —

26/III + 1/2.

27/III + 3—5 Выпрыскивается подкожно 0,75 сс. 1:100 трипанала.

28/III ++ Этой трипанозомной кровью заражается мышь № 151.

Мышь № 151. Вѣсъ 14 гр.

28/III Заражается подкожно 0,3 сс. разбавленной трипанозомной крови.

29/III —

30/III + м. Выпрыскивается подкожно 0,7 сс. 1:100 трипанала.

31/III + 2—3.

1/IV ++ Выпрыскивается подкожно 0,7 сс. 1:100 трипанала.

2/IV +++ Раса стала упорной.

Эта упорная раса не исчезала отъ выпрыскивания повторныхъ лечебныхъ дозъ трипанала.

На нее также не вліяли и предварительныя выпрыскиванія этого лечебнаго вещества.

Морфологически упорная раса ничѣмъ не отличалась отъ нормальной, ни формой, ни особенностями строения, ни разницей въ окраскѣ различными реактивами; тоже можно сказать и о главныхъ ея биологическихъ свойствахъ: такъ на примѣръ, ея подвижность и вирулентность оставались совершенно неизмѣненными.

Единственной особенностью упорной къ трипаналу расы трипанозомъ была наблюдаемая неоднократно склонность ея къ самопроизвольной агглютинаціи.

Это явленіе, довольно обычное у трипанозомъ, когда ихъ больше 25—30 на полѣ зрѣнія, и объясняется чисто механическими причинами. У упорныхъ же расъ можно наблюдать

такую агглютинацию даже при таких условиях, когда о механическом склеивании не может быть и речи, т. е. когда на полз зрѣнія всего 3—4 паразита. Можно предположить, что такіа трипанозомы окружены каким-то особым клейким веществом, вызывающим склеивание паразитов. Такое склеивание трипанозом происходит на глазах наблюдателя и отнюдь не вызвано и не может быть объяснено неполным дѣлением.

Упорная къ трипанилу раса трипанозом оказалась упорной также и къ химически родственным трипанилу краскамъ къ трипанблау и къ трипанроту, принадлежащимъ, какъ и она, къ бензидиновому ряду.

Этотъ фактъ можно было заранѣе предвидѣть изъ-за большого сходства въ химической формулѣ этихъ трехъ красокъ. Гораздо любопытнѣе оказалось неожиданное подупорство такой расы по отношенію къ сальварсану. Дѣйствительно, для ея уничтоженія требовалась большая доза сальварсана, чѣмъ для уничтоженія нормальной расы.

Я позволю себѣ сопоставить этотъ фактъ съ полученными мною ранѣе опытами, въ которыхъ упорная къ сальварсану раса подвергалась дѣйствию другихъ химическихъ веществъ, родственныхъ и неродственныхъ сальварсану.

Оказалось, что упорная къ сальварсану раса совсѣмъ не поддается дѣйствию лечебной дозы трипанблау.

Можно предположить, какъ мы указывали выше въ общей части, что существуетъ какое-то глубокое сходство въ строеніи между терапевтически дѣятельными красками бензидинового ряда и сальварсаномъ.

Также упорная къ трипанилу раса поддается, однако, дѣйствию трипафлавина, изъ чего можно заключить, что эта неизвестная намъ по составу краска, совсѣмъ не родственна по строенію трипанилу и во всякомъ случаѣ не принадлежитъ къ бензидиновому ряду.

Привожу ниже таблицы, въ которыхъ сопоставлено дѣйствие лекарственныхъ веществъ на упорную къ трипанилу расу трипанозомъ и на нормальную расу.

При сравненіи этихъ двухъ таблицъ мы видимъ, что нормальная трипанозомная раса исчезаетъ отъ одного впрыскиванія полной лечебной дозы, какъ трипанила, такъ и

Дѣйствіе лекарственныхъ веществъ на нормальную трипанозомную расу Дурины.

№№.	Вѣсъ.	I	II день <sup>1)</sup> .	III	IV	V	VI	VII
1	16	Заражены впрыскиваниемъ 0,2 трипан. крони.	+ <sup>1</sup> / <sub>10</sub> 1:100 трипанила.	—	—	—	—	—
2	15		+ м. 1:100 трипанблау.	—	—	—	—	—
3	17		+ <sup>1</sup> / <sub>2</sub> 1:100 трипанрота.	—	—	—	—	—
4	16		+ <sup>1</sup> / <sub>4</sub> 1:100 сальварсана.	—	—	—	—	—
5	15		+ <sup>1</sup> / <sub>10</sub> 1:1000 трипафлавина.	—	—	—	—	—
6	15		+ м. контроль.	+	++	+		

родственныхъ ему трипанблау и трипанрота, точно также она исчезаетъ и отъ впрыскиванія лечебной дозы сальварсана и трипафлавина.

Наоборотъ, упорная къ трипанилу трипанозомная раса совершенно иначе относится къ лекарственнымъ веществамъ. Ни полная лечебная доза, ни даже двойная доза трипанила, какъ у мыши № 2 не въ состояніи ни на одинъ день продлить циклъ развитія болѣзни.

То же самое можно сказать и о дѣйствиі трипанблау и трипанрота, которые абсолютно не вліяютъ на эту упорную расу.—Полная лечебная доза сальварсана 1:1000 не вызываетъ уже, какъ у нормальной расы, полной стерилизаціи, а только очень кратковременное исчезновеніе паразитовъ,—на два дня. Для того, чтобы произвести на эту расу полный

<sup>1)</sup> Въ этой рубрицѣ второго дня обозначено количество паразитовъ на одномъ ползѣ зрѣнія до впрыскиванія лечебнаго вещества.

Действие лекарственных веществ на упорную кь трипанилу трипанозомную расу Дурины.

№№	Вещ.	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	
1	17	Заражение трипанозомной расы (2 трипанозомной расы)	+	+	++	+					
2	16		+ м. 1:100 трипанала.	+	++	+					
3	18		+ 1/10 1:50 трипанала.	+	++	+					
4	15		+ 1/10 1:100 трипанала.	+	++	+					
5	16		+ 1/10 1:400 трипанора.	+	++	+					
6	18		+ 1/10 1:1000 салварсана.	-	-	+	++				
7	17		+ м. 1:500 салварсана.	-	-	-	-	-	-	-	-
8	17		+ м. 1:1000 трипифланина.	-	-	-	-	-	-	-	-
									+ 1/10 контроль.		

лечебный эффект необходимо употребить двойную дозу салварсана (1:500).

Только действие трипифланина остается неизменным для упорной расы, как и для нормальной: действительно доза 1:1000 производит полную стерилизацию организма мыши.

Привожу здесь также для сравнения таблицы А и В своих прежних опытов с упорной против 606 расой.

Здесь мы наблюдаем обратный факт, а именно упорная против салварсана (606) раса, не поддается совершенно действию трипанала. Это еще раз подтверждает предположение о сходстве в строении салварсана с некоторыми бензидиновыми красками.

Действие *in vitro* трипанала на упорную кь нему расу по сравнению с нормальной не показало никакой существенной разницы, и та, и другая расы не поддаются абсолютно действию этого вещества *in vitro*.

Выводами из наших опытов над упорными расами трипанозом являются следующие факты:

1. Морфологически упорная раса ничем не отличается от нормальной.
2. Из биологических особенностей можно отметить склонность к самопроизвольному склеиванию.
3. Упорная кь трипанилу раса упорна также кь родственным ей краскам бензидинового ряда трипанала и трипанорту.
4. Упорная кь трипанилу раса полупупорна кь салварсану, что, вероятно зависит от общего сходства химического строения терапевтически деятельных групп.

Т А Б Л И Ц А А.  
Mal de Cadegas. Нормальная раса.

№№	Взъсь.	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
1	12	Върхунто каждой мшии $\frac{1}{2}$ зараженной кромъ внутрѣшнине.	+	-	-	-	-	-	-	-	-
2	11										
3	11										
4	10										
5	12										
6	11										
7	13										
8	12										
			$\frac{1}{100}$ «606»								
			$\frac{1}{150}$ «418» *)								
			$\frac{1}{200}$ трипаблау.	+	-	-	-	$\frac{1}{4}$	+	++	+
			$\frac{1}{2000}$ рюганаго ками.	-	+	++	+	-	-	-	-
			$\frac{1}{100}$ арсацетина.	-	-	+	+	-	-	-	-
			$\frac{1}{500}$ пиронина.	-	-	-	-	-	-	-	-
			Контроль.	++	+	-	-	-	-	-	-
			Тоже.	++	+	-	-	-	-	-	-

\*) 418—арсофеналглистер.

Т А Б Л И Ц А В.  
Mal de Cadegas. Упорная противъ «606», раса.

№№	Взъсь.	I	II	III	IV	V	VI	VII
1	12	Върхунто каждой мшии $\frac{1}{2}$ заражен- ной крои внутрѣшнине.	+	++	+	+	+	+
2	13							
3	12							
4	12							
5	12							
6	12							
7	13							
8	12							
			$\frac{1}{2}$					
			$\frac{1}{100}$ «606»					
			$\frac{1}{150}$ «418»					
			$\frac{1}{100}$ трипаблау.	++	+	+	+	+
			$\frac{1}{2000}$ рюганаго ками.	++	++	++	++	++
			$\frac{1}{100}$ арсацетина.	+	+	+	+	+
			$\frac{1}{200}$ пиронина.	++	+	+	+	+
			Контроль.	++	+	+	+	+
			Тоже.	++	+	+	+	+

Рижская цифра обозначаетъ дни отъ начала зараженія + присутствие трипаблау отъ 1 до 10 на поле зрѣ-  
лѣ. + + больше 10 трипаблау на поле зрѣлѣ. - отсутствіе трипаблау въ крои. Въ дробъ количество трипаблау въ  
выраженіи числителя, а знаменательъ выражаетъ число сосчитанныхъ полей зрѣлѣ (%). - 1 трипаблау на 9 и 5 или 9 и  
10). + сдѣлать.

## ГЛАВА VIII.

## Механизм исчезновения трипанозомъ изъ крови подъ влияніемъ трипанила.

Кровепаразиты представляютъ чрезвычайно удобный материалъ для изученія терапевтическаго дѣйствія на нихъ того или иного лекарственнаго вещества.

Исследуя повторно кровь, можно не только съ точностью опредѣлить моментъ исчезновенія паразитовъ, но и тѣ видоизмѣненія, которымъ они предварительно подвергаются.

Если довольствоваться наблюденіями неокрашенныхъ препаратовъ въ ультрамикроскопѣ, то наблюденія эти необходимо ограничиваются сухимъ обозначеніемъ количества паразитовъ на поле зрѣнія и моментомъ исчезновенія ихъ изъ крови. Болѣе точные и подробные результаты можно получить, если въ опредѣленные промежутки времени дѣлать сухіе окрашенные препараты и по нимъ опредѣлять не только количество паразитовъ, но и тѣ видоизмѣненія, которыя произошли въ ихъ строеніи.

Наиболѣе подробныя работы относительно механизма исчезновенія кровепаразитовъ касаются малярійной амобы.

Такъ Ehrlich и Guttman, предпринимая опыты леченія малярій снѣжкой, руководились предположеніемъ, что снѣжка хорошо окрашивая малярійныхъ паразитовъ, имѣетъ къ нимъ какъ-бы избирательное средство, фиксируется на нихъ и уничтожаетъ ихъ внутри организма. Однако, дальнѣйшія наблюденія Bignami и Bastianelli показали, что окрашиваются въ крови только мертвые, а не живые паразиты. Guttman въ позднѣйшихъ работахъ говоритъ о постепенномъ уменьшеніи количества паразитовъ, но какъ именно они исчезаютъ, онъ не объясняетъ. Roettger, наблюдавшій малярійную амобу въ свѣжей крови послѣ впрыскиванія

метиленовой снѣжки, отмѣтилъ только болѣе медленное движеніе пигментныхъ зернышекъ. Ollwig считалъ, что, хотя малярійная амоба и не видоизмѣняется морфологически подъ влияніемъ впрыскиванія метиленовой снѣжки, но она несомнѣнно вліяетъ задерживающимъ образомъ на процессъ размноженія.

Laveran первый отмѣчаетъ быстрое исчезновеніе малярійныхъ паразитовъ подъ вліяніемъ хирина. Болѣе точнаго описанія механизма этого исчезновенія онъ не даетъ. Vacelli, вводящій въ тяжелыхъ случаяхъ малярій растворы хирина прямо въ кровь, отмѣчаетъ, что втеченіе первыхъ 6 часовъ онъ не могъ замѣтить никакихъ измѣненій въ строеніи паразитовъ, амебовидныя движенія не только не прекратились, но даже первые 2—3 часа происходили болѣе оживленно. Черезъ 24 часа почти всѣ паразиты исчезли безъ того, чтобы удалось подмѣтить въ нихъ какой-нибудь процессъ обратнаго развитія. Ивановъ наблюдалъ въ полудунныхъ тѣлахъ подъ вліяніемъ леченія метиленовой снѣжкой цѣлый рядъ деструктивныхъ измѣненій, причемъ разрушительное ея дѣйствіе сказывалось главнымъ образомъ на протоплазмѣ малярійныхъ паразитовъ. Работы Golgi, Celli и нѣкоторыхъ другихъ авторовъ подробно разбираютъ, на какія именно формы малярійныхъ паразитовъ дѣйствуетъ прежде всего хирина.

Исследованія, въ которыхъ отмѣчался бы механизмъ исчезновенія трипанозомъ изъ крови, гораздо менѣе многочисленны.

Nicolle и Mesnil въ своей классической работѣ о дѣйствіи бензидиновыхъ красокъ на трипанозомъ отмѣчаютъ только, что исчезновеніе паразитовъ происходитъ въ 24, рѣдко въ 48 часовъ. Исчезновеніе это происходитъ постепенно, причѣмъ тѣло трипанозомъ вытягивается и подвергается зернистому распаду.

Отъ впрыскиванія сальварсана трипанозомы исчезаютъ на 6-мъ или 8-мъ часу (Маргулиесъ). De Beurmann, Moupeyat и Tanon отмѣчаютъ исчезновеніе *Trypanosoma Gambiense* изъ крови черезъ  $1\frac{1}{2}$ —3 часа послѣ впрыскиванія 1116 и 1151.

Мнѣ показалось интереснымъ не только отмѣтить моментъ исчезновенія трипанозомъ изъ крови подъ вліяніемъ впрыски-

вания трипанна, и изучить те видоизмѣненія, которымъ онѣ подвергаются передъ исчезновеніемъ.

Для этой цѣли послѣ выпрыскиванія трипанна черезъ опредѣленные промежутки времени бралась кровь для изслѣдованія, не только свѣжихъ препаратовъ, но и окрашенных<sup>1)</sup> на которыхъ удобнѣе производить точный счетъ и гистологическія наблюденія.

Изслѣдованія крови въ такихъ случаяхъ производились всегда параллельно на леченой и нелеченой мыши, служащей контрольной.

Привожу два подробныхъ параллельныхъ протокола счета трипанозомъ у леченой и нелеченой мыши.

Мышь 110 16 gr.	Мышь 111 16 gr,
26/IV заражена подкожно 0,5 сс. трипанозомной крови.	26/IV заражена подкожно 0,5 сс. трипанозомной крови.
27/IV + <sup>1</sup> / <sub>10</sub>	27/IV + <sup>1</sup> / <sub>10</sub>
28/IV 12 час. 30'+2,3 <sup>2)</sup> паразита на поле зрѣнія.	28/IV 12 час. 30'+2,8 паразита на поле зрѣнія.
2 час. дня + 2,45	Впрыснуто 0,8 сс. 1 <sup>0</sup> / <sub>0</sub> трипанна.
4 час. дня + 2,4	2 час. дня + 2,95
5 час. дня + 2,9	4 час. дня + 2,8
8 час. веч. + 3,65	5 час. дня + 6,55
10 час. веч. + 4,85	8 час. веч. + 2,8
12 час. ночи + 7,55	10 час. веч. + 2,15
29/IV 8 час. утра + < 25	12 час. ночи + 0,3
11 час. утра + < 40	29/IV 8 час. утра + 0,15
12 ч. 30' нечислимая сѣть паразитовъ	11 час. утра + 0,1
4 час. дня смерть.	12 час. 30' + 0,1
	4 час. дня О полное отсутствіе паразитовъ.

<sup>1)</sup> Фиксация спиртомъ съ эфиромъ или древеснымъ спиртомъ. Окраска по Giemsa. Изслѣдованія производились съ obj <sup>1</sup>/<sub>22</sub> ос. 4. (Zeiss).

<sup>2)</sup> Счетъ производился на 100 поляхъ зрѣнія и вышлась средняя.

2-й Протоколъ.

Мышь 102, 14 gr.	Мышь 103, 13 gr.
22/IV Заражена внутрибрюшинно 0,2 трипанозомной крови.	22/IV Заражена внутрибрюшинно 0,2 трипанозомной крови.
23/IV + м.	23/IV + м.
24/IV + 1 ч. дня.	24/IV 1 ч. дня.
+ 2,5 при увеличеніи <sup>1</sup> / <sub>12</sub> obj. 4 ос. на сучомъ препаратъ.	+ 3,75 при увеличеніи <sup>1</sup> / <sub>12</sub> obj. 4 ос. на сучомъ препаратъ.
2 ч. дня + 2,9	Впрыснуто подкожно 0,65 сс. 1 <sup>0</sup> / <sub>0</sub> раствора трипанна.
3 » дня + 2,85	2 ч. дня + 5,9
5 » дня + 3,75	3 » дня + 7,7
6 » веч. + 5,25	5 » дня + 13,4
12 » ноч. + 14,75	6 » веч. + 14,4
25/IV 8 » утра + < 25	12 » ноч. + 0,5
11 » утра нечислимая сѣть.	25/IV 8 » утра + 0,35
2 ч. дня смерть.	11 » утра + 0,3
	2 » дня + 0,4
	5 » дня + 0,15
	26/IV 1 » дня — полное отсутствіе паразитовъ.

Анализируя эти протоколы, мы видимъ: 1) что у нелеченой мыши количество трипанозомъ въ крови правильно и прогрессивно увеличивается, причѣмъ это увеличеніе числа трипанозомъ очень быстро нарастаетъ, слѣдуя, вѣроятно, какой-нибудь опредѣленной геометрической прогрессіи.

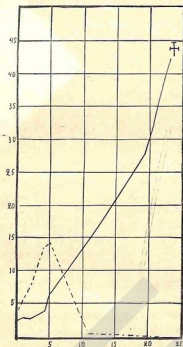
2) у леченыхъ мышей черезъ 1 часъ или 2 часа послѣ выпрыскиванія наступаетъ внезапное рѣзкое увеличеніе количества паразитовъ, больше чѣмъ вдвое.

3) Количество паразитовъ послѣ такого внезапнаго подъема также быстро и рѣзко уменьшается, и только нѣсколько послѣднихъ паразитовъ исчезаютъ постепенно и медленно.

Эти данныя изображены на приводимыхъ кривыхъ, въ которыхъ сопоставлены сравнительныя количества паразитовъ у

леченой и нелеченой мыши. Отправная точка (т. е. начальное количество паразитов) приблизительно одинаково у обеих мышей. Для большей точности даже, если и были некоторые небольшие колебания в количестве паразитов, то всегда

Сравнительная кривая количества трипанозомъ въ крови у леченой и нелеченой мыши.



Сплошная линия показываетъ количество трипанозомъ у нелеченой мыши.

Пунктирная линия количество трипанозомъ у леченой мыши.

По вертикальной чертѣ обозначены количество трипанозомъ.

По горизонтальной количеству часовъ прошедшихъ отъ момента впрыскиванія трипанна.

мышь, у которой было меньше паразитовъ служила въ качествѣ контрольной.

Особенно интереснымъ мнѣ показалось при счетѣ паразитовъ внезапное и рѣзкое увеличеніе ихъ количества, предшествующее ихъ исчезновенію. Этотъ фактъ, какъ мнѣ кажется, не былъ еще отмѣченъ, а между тѣмъ онъ несомнѣнно имѣетъ значеніе, какъ съ точки зрѣнія биологической, такъ и для объясненія нѣкоторыхъ симптомовъ болѣзни.

Я задалась цѣлью внимательно изучить стадіи, соответствующія такому быстрому увеличенію количества паразитовъ въ надеждѣ найти объясненіе этому интересному явленію. И, дѣйствительно, если разсматривать тѣ же препараты не только съ точки зрѣнія количества находящихся на нихъ паразитовъ, но обратить вниманіе на особенности въ ихъ строеніи, то мы увидимъ, что въ первые два часа послѣ впрыскиванія нѣтъ существенной разницы между паразитами леченой и нелеченой мыши, но уже, начиная съ третьяго часа, количество паразитовъ рѣзко увеличивается у леченой мыши, т. к. почти всѣ паразиты находятся въ стадіи дѣленія.

Это явленіе настолько характерно и рѣзко бросается въ глаза, что можно поставить діагнози недавняго впрыскиванія трипанна при одномъ только взглядѣ на такой препаратъ.

Трипанозомы, какъ будто подъ вліяніемъ какого-то специфическаго стимула, находятся въ стадіи дѣленія, при чемъ новыя особи, еще не успѣвши отдѣлиться другъ отъ друга, снова дѣлятся. Нерѣдко наблюдать поэтому въ одной трипанозомѣ вмѣсто одной продольной плоскости дѣленія, двѣ и даже три, и, соответственно этому, три и даже четыре ядра, принадлежащія будущимъ новымъ трипанозомамъ.

Извилистая форма оживленно движущейся трипанозомы иногда съ нѣсколькими плоскостями дѣленія, принимаетъ странный, причудливый видъ, отчасти переданный на рис. № 2.

При изслѣдованіи дальнѣйшихъ препаратовъ можно убѣдиться, что этотъ интенсивный періодъ дѣленія трипанозомъ очень кратковремененъ и продолжается часъ или два. Вслѣдъ за нимъ наступаетъ зернистый распадъ и довольно быстрое исчезновеніе паразитовъ. Можно наблюдать различныя стадіи этого зернистаго распада, начиная отъ появленія нѣсколькихъ разной величины зеренъ, группирующихся вокругъ ядра и отчасти маскирующихъ его, до полного превращенія всей про-

топлазмы паразита въ зернышки, отдѣленные другъ отъ друга прозрачными вакуолями (рис. 3). Наконецъ черезъ 10—12 часовъ послѣ впрыскиванія все чаще попадаются отдѣльныя группы зеренъ, являющихся единственными слѣдами трипанозомныхъ тѣлъ и сохраняющихъ иногда въ своемъ расположеніи ихъ характерную форму. Въ этой же стадіи количество лейкоцитовъ рѣзко увеличивается и, очевидно, оставшіяся отъ трипанозомъ зернышки энергично фагоцитируются.

Черезъ 12—14 часовъ почти весь процессъ уже закончился, и остались только отдѣльныя, немногочисленныя трипанозомы, съ зернистымъ содержимымъ, которыя постепенно исчезаютъ въ слѣдующіе 24 часа.

Мнѣ хотѣлось бы подробнѣе остановиться именно на этой промежуточной стадіи усиленнаго размноженія паразитовъ, предшествующей ихъ полному исчезновенію изъ организма, во-первыхъ, потому что этотъ фактъ не отмѣченъ авторами, которые всѣ говорятъ о постепенномъ освобожденіи организма отъ паразитовъ и, во-вторыхъ, такъ какъ возможно, что изученіе этой стадіи можетъ внести данныя для объясненія нѣкоторыхъ явленій иммунитета.

Интересно также и то, что, повидимому, эта стадія усиленнаго дѣленія представляетъ явленіе характерное вообще при впрыскиваніи активно дѣйствующихъ химиотерапевтическихъ веществъ, а не вызвано исключительно дѣйствіемъ трипаналя. Дѣйствительно, мнѣ пришлось уже наблюдать его при изученіи дѣйствія недостаточныхъ дозъ сальварсана. Привожу выдержку изъ своей прежней работы:

«Есть еще одно чрезвычайно интересное дѣйствіе недостаточныхъ дозъ «606» и дозъ, находящихся на границѣ съ недостаточными, наблюдаемое и на спиральныхъ, и на трипаномыхъ: въ первые нѣсколько часовъ послѣ впрыскиванія число паразитовъ не только не уменьшается, но, наоборотъ, даже увеличивается, а затѣмъ, спустя 24 часа паразиты либо исчезаютъ совершенно, если доза была достаточна, или только уменьшаются въ числѣ, если она была недостаточна. Это парадоксальное дѣйствіе недостаточныхъ дозъ было проверено мною неоднократно непосредственнымъ повторнымъ счетомъ трипанозомъ и спиралей въ крови. Такое

временное ухудшеніе было замѣчено и на людяхъ Ю. Ю. Иверсеномъ при возвратномъ тифѣ и болотной лихорадкѣ, Truffi при сифилисѣ (при употребленіи имъ минимальныхъ дозъ 0,025 и 0,05). Этимъ-же можно было-бы, пожалуй, объяснить усиленіе, а иногда даже и появленіе реакціи Wassermann'a послѣ впрыскиванія сальварсана, а быть можетъ, также и появленіе реакціи Herxheimer'a».

Когда я писалъ эти строки, я предполагала, что усиленное размноженіе паразитовъ происходитъ только отъ дѣйствія недостаточныхъ дозъ, но многочисленныя изслѣдованія лечебной дозой заставили меня убѣдиться, что такая стадія, то болѣе, то менѣе кратковременная существуетъ всегда, какъ общее явленіе.

Очевидно, какъ только нѣкоторое количество лекарственнаго вещества попадаетъ въ кровь и приходитъ въ соприкосновеніе съ паразитами, оно энергично стимулируетъ ихъ размноженіе. Если мы имѣемъ дѣло съ недостаточными дозами, то этимъ истощивается все дѣйствіе лекарственнаго вещества, что и объясняетъ ухудшеніе отъ впрыскиванія такихъ дозъ. Если-же вслѣдъ за этими первыми повашими въ кровь дозами лекарственнаго вещества въ нее попадетъ еще новая на этотъ разъ достаточная доза лекарства, то ненормально размножившіеся паразиты подвергнутся обратному развитію (зернистому распаду) и исчезнутъ.

Эти стадіи особенно легко наблюдать при подкожномъ впрыскиваніи лекарства, такъ какъ оно попадаетъ въ кровь только постепенно, исподволь. Между тѣмъ какъ при внутривенномъ вливаніи вся доза сразу попадаетъ въ кровь и несомнѣнно происходящая и тутъ промежуточная стадія усиленнаго дѣленія такъ скоропроходится, что можетъ совершенно пройти незамѣченной. О существованіи ея мы тѣмъ не менѣе можемъ узнать по такимъ признакамъ, какъ напр. реакція Herxheimer'a, которая состоитъ въ нѣкоторомъ обостреніи симптомовъ или въ появленіи реактивной сыпи послѣ впрыскиванія. Можно также поставить въ связь съ этимъ усиленнымъ размноженіемъ паразитовъ появленіе, хотя и кратковременное, реакціи Wassermann'a даже въ случаѣ латентнаго сифилиса, служащая для нѣкоторыхъ авторовъ хорошимъ прогностическимъ признакомъ при впрыскиваніи сальварсана.

Въ чемъ-же заключается объясненіе этого явленія усиленнаго размноженія паразитовъ подъ вліяніемъ впрыскиванія лекарственнаго вещества?

Имѣемъ-ли мы тутъ дѣло съ общимъ для всего живущаго биологическимъ закономъ, по которому, когда индивидууму грозитъ гибель, его способность размножаться можетъ временно усилиться для поддержанія рода? Или быть можетъ, это явленіе можно свести къ общезвѣстному факту, подробно разрабатанному Duclaux и Raullin, что антисептическія вещества, взятая въ опредѣленныхъ мини-мальныхъ количествахъ могутъ служить питательными продуктами для микроорганизмовъ, т. е. усиливать ихъ жизнедѣтельность? Нѣкоторую связь съ этими явленіями можно найти и въ опытахъ Galli Valerio, который отмѣчаетъ, что хромогенная дѣятельность *B. pyocyaneus* усиливается отъ маленькихъ дозъ окиси цинка и наоборотъ уменьшается и даже совсѣмъ прекращается отъ большихъ дозъ.

Во всякомъ случаѣ, стадія усиленнаго дѣленія паразитовъ подъ вліяніемъ какого-нибудь вещества, даже не сопровождаемая ихъ послѣдующимъ исчезновеніемъ, показываетъ, что данное вещество не индифферентно относится къ паразитамъ и при правильной дозировкѣ можетъ оказывать даже прямо противоположное т. е. стерилизующее дѣйствіе.

Таково, напр., дѣйствіе Ictrogen'a, изслѣдованнаго Goldman'омъ при экспериментальномъ ракѣ мышей, онъ вызываетъ при нѣкоторыхъ условіяхъ усиленный ростъ раковыхъ кѣлочекъ; иногда же при другой дозировкѣ наоборотъ эти же кѣлочки подъ его вліяніемъ подвергаются распаду и рассасыванію.

Слѣдовательно, если мы имѣемъ дѣло съ какимъ-нибудь веществомъ, которое рѣзко ускоряетъ ходъ трипанозагнаго заболѣванія, мы можемъ предположить, что, измѣнивши дозировку, мы достигнемъ обратныхъ результатовъ, т. е. терапевтически полезнаго воздѣйствія.

Съ другой стороны было интересно выяснитъ вопросъ, насколько жизнеспособными являются трипанозомы въ такой стадіи усиленнаго дѣленія, предшествующей имъ полному исчезновенію. Для этой цѣли черезъ пять часовъ послѣ впрыскиванія лечебной дозы трипанна въ тотъ періодъ, когда дѣленіе паразитовъ достигло апогея, бралась кровь для зара-

женія мыши. Несмотря на очень большое количество трипанозомъ въ крови, зараженіе наступало съ очень длиннымъ инкубационнымъ періодомъ не меньше пяти дней, что доказываетъ несомнѣнно пониженную жизнедѣтельность и вирулентность паразитовъ. Очевидно, быстрое размноженіе не является нормальнымъ процессомъ, а наоборотъ истощаетъ организмъ паразитовъ.

Если взять кровь для перезараженія черезъ 12—15 часовъ послѣ впрыскиванія лечебной дозы трипанна, когда уже почти всѣ паразиты находятся въ стадіи зернистаго распада, то наступленіе болѣзни еще больше отодвинется, и инкубационный періодъ продлится не меньше 10—15 дней. Зараженіе наступаетъ даже и въ томъ случаѣ, если при изслѣдованіи крови паразитовъ въ ней уже нѣтъ, но впрыснутая доза трипанна была слишкомъ мала, чтобы вызвать полную стерилизацію.

Выводы, которые можно сдѣлать изъ всего вышесказаннаго, слѣдующіе.

1. Непосредственно послѣ подкожнаго впрыскиванія полной лечебной дозы трипанна начинается усиленное дѣленіе трипанозомъ, ведущее къ значительному увеличенію ихъ количества.
2. Это усиленное дѣленіе въ случаѣ недостаточности впрыснутой дозы, ведетъ къ ускоренію теченія болѣзни, т. е. къ ухудшенію. Если же доза была достаточна, то наступаетъ слѣдующая стадія.
3. Быстро размножившіяся трипанозомы подвергаются зернистому распаду и отчасти вакуолизациі, послѣ чего вѣроятнѣе всего фагоцитируются.
4. Трипанозомы въ стадіи усиленнаго дѣленія или въ стадіи зернистаго распада менѣе вирулентны, чѣмъ нормальными, и впрыснутыя мышамъ, заражаютъ ихъ только послѣ продолжительнаго инкубационнаго періода.

## Г Л А В А IX.

## Общие выводы и результаты.

Химioterapia красящими веществами, как мы видели в общей части, имѣть очень много терапевтически дѣятельныхъ представителей. Почти всѣ они были испытаны прежде всего и главнымъ образомъ на трипанозомахъ, вслѣдствіе большого удобства именно этого материала для экспериментальныхъ исследованийъ. Дѣйствительно, мыши заражаются очень легко и безошибочно трипанозомами, циклъ развитія болѣзни совершенно правленъ, а непосредственныя наблюденія и счетъ паразитовъ въ крови чрезвычайно легки и просты.

Поэтому находженіе еще одного новаго даже терапевтически очень дѣятельнаго вещества, какъ трипанила, представляетъ съ практической точки зрѣнія относительно малый интересъ, его значеніе можетъ быть только теоретическимъ.

1. Трипаниль является краской бензидинового ряда, какъ трипанрогъ и трипанблау, съ которыми у него большое сходство въ общей схемѣ строенія. Трипанрогъ, является производнымъ бензидинового ядра, трипанблау толидинового, а трипаниль данизидинового. Боковыми же нафталиновыя цѣпи у этихъ трехъ веществъ имѣютъ много общаго. Въ этихъ боковыхъ цѣпяхъ интереснымъ представляется расположеніе двухъ сульфогруппъ (3.6.) амино-группы и гидросила (1.8.), которыя предопредѣляютъ кромѣ терапевтической активности еще и некоторыя другія свойства этихъ красокъ. Однимъ изъ свойствъ красокъ такого строенія, является способность окрашивать безъ предварительной обработки растительныя волокна. Другимъ интереснымъ свойствомъ является способность прижизненно окрашивать мышей. Третьимъ свойствомъ, обусловленнымъ присутствіемъ группы сулфо является легкая растворимость трипанила и въ связи съ этимъ его быстрая всасываемость и выдѣляемость.

2. Свойство трипанила быстро всасываться, т. е. быстро попадать въ кровь, является съ одной стороны чрезвычайно благоприятнымъ для лекарственнаго вещества, т. к. паразиты почти тотчасъ же послѣ впрыскиванія приходятъ въ сприкосновеніе съ нимъ,—съ другой же стороны его быстрое выдѣленіе не позволяетъ ему производить длительного эффекта. Такое дѣйствіе благоприятно при леченіи острой, быстро протекающей инфекціи, какъ напр. экспериментальный трипанозомозъ мышей, но совсѣмъ не подходитъ для леченія какой-нибудь хронической, медленно протекающей инфекціи.

Ввиду того, что мы имѣемъ дѣло съ краской, чрезвычайно легко наглядно установить точный моментъ появленія ея въ крови (постепенное посинѣніе мыши), другими словами, опредѣлить быстроту ея всасываемости. Этотъ моментъ наступаетъ черезъ 20—30 минутъ послѣ подкожнаго впрыскиванія.

Также легко опредѣлить и моментъ выдѣленія трипанила изъ организма по окраскѣ, которую принимаетъ моча. Выдѣленіе начинается непосредственно за всасываніемъ, и моча принимаетъ грязно-зеленую окраску, постепенно переходящую въ голубую и синюю, уже черезъ полчаса.

Быстрыя всасываемость и выдѣленіе характерны для большинства химіотерапевтическихъ веществъ, цѣлью которыхъ является дѣйствовать сильно и сразу.

3. Съ другой стороны слишкомъ быстрое выдѣленіе трипанила съ терапевтической точки зрѣнія представляется отчасти неблагоприятнымъ, потому что количество его, циркулирующее въ крови, очень быстро уменьшается, и вещество очень недолго остается дѣятельнымъ. Оттого-то превентивное дѣйствіе трипанила крайне незначительно, а максимумъ его дѣйствія происходитъ при подкожномъ впрыскиваніи черезъ 6 часовъ послѣ зараженія, т. е. совпадаетъ съ моментомъ появленія трипанозомъ въ крови.

Быстрымъ выдѣленіемъ трипанила объясняется также необходимость прибѣгать иногда къ повторнымъ впрыскиваніямъ.

4. Быстрое выдѣленіе трипанила позволяетъ безнаказанно вводить въ организмъ сравнительно большія количества его, не вызывая при этомъ токсическихъ явленій. Быть можетъ, даже удастся, воспользовавшись этимъ свойствомъ, соединить трипаниль съ какимъ-нибудь активнымъ, но трудно всасываю-

щимся веществом; причем трипаниль может играть роль передатчика, чрезвычайно быстро доставляющего в кровь присоединенное к нему терапевтически дѣятельное вещество.

5. Выприснутый подкожно трипаниль не переходит дѣлкомъ в кровь. Онъ какъ-будто расщепляется на двѣ части: одна чрезвычайно быстро переходитъ въ кровь и также быстро выдѣляется съ мочей и съ испражнениями, другая фиксируется на тканяхъ, обуславливая ихъ прижизненную окраску, и только чрезвычайно медленно выдѣляется изъ организма. Изъ этихъ двухъ частей краски терапевтически дѣятельной является несомнѣнно первая, т. е. краска свободно циркулирующая в крови. Дѣйствительно, если заразить трипанозомами мышь въ тотъ моментъ, когда трипаниль пересталъ уже циркулировать въ крови и выдѣляться съ мочей, а находится только въ связанномъ состояніи въ органахъ и тканяхъ, то мышь заражается также, какъ и контрольная, безъ всякаго удлинена инкубационнаго періода.

Это расщепленіе краски отвѣчаетъ по теоріи Ehrlich'a распрѣдѣлительной способности вещества: часть краски, фиксирующаяся на тканяхъ, выражаетъ ея органотропность, та же, которая свободно циркулируетъ въ крови и фиксируется на паразитахъ, выражаетъ ея паразитотропность.

Такое расщепленіе несомнѣнно происходитъ въ любомъ выпрыскиваемомъ веществѣ, но особенно рельефно и наглядно проявляется на краскѣ, особенно на такой, которая обладаетъ свойствомъ прижизненно фиксироваться на тканяхъ.

6. Исчезновеніе паразитовъ изъ крови подъ влияніемъ выпрыскиванія трипанила происходитъ не постепенно, а представляетъ чрезвычайно интересную особенность. Передъ своимъ исчезновеніемъ паразиты энергично размножаются, и черезъ 2—3 часа послѣ выпрыскиванія лечебной дозы количество ихъ гораздо больше, чѣмъ первоначально. Стадія усиленнаго размноженія какъ-будто исходитъ организмъ паразитовъ и вслѣдъ за ней непосредственно наступаетъ стадія зернистаго распада, послѣ которой паразиты совершенно исчезаютъ изъ крови.

Стадія усиленнаго дѣленія, наблюдаемая послѣ подкожнаго выпрыскиванія трипанила, быть можетъ, зависитъ отъ того, что при такомъ введеніи лекарственнаго вещества, оно попадаетъ въ кровь только постепенно, и слѣдовательно,

первыя проникшія въ кровь порціи лекарства дѣйствуютъ, какъ недостаточныя дозы, стимулируя размноженіе паразитовъ, и только вслѣдъ за ними появившія дозы лекарства окончательно уничтожаютъ паразитовъ.

Возможно, что стадія усиленнаго дѣленія существуетъ при введеніи любого химиотерапевтическаго вещества даже при внутривенномъ вливаніи, но тогда она, быть можетъ, настолько кратковременна, что можетъ ускользнуть отъ самаго внимательнаго наблюдателя.

Быть можетъ, этой именно стадіей усиленнаго дѣленія объясняется парадоксальный на первый взглядъ фактъ временнаго усиленія сыпей (реакція Herxheimer'a) или появленія Вассермановской реакціи въ случаяхъ латентнаго сифилиса непосредственно вслѣдъ за выпрыскиваніемъ лекарственнаго вещества.

Быть можетъ, этой же стадіей усиленнаго дѣленія объясняется также появленіе специфическихъ антитѣлъ въ такомъ большомъ количествѣ въ связи съ выпрыскиваніемъ лекарства.

7. Стадія зернистаго распада сопровождается усиленнымъ лейкоцитозомъ, главнымъ образомъ полинуклеаровъ, задачей которыхъ является фокусицировать распавшіяся тѣла трипанозомъ.

8. Полученіе упорныхъ расъ къ трипанилу позволило еще разъ установить близкое химическое родство между этой краской и трипаноромъ и трипанблэу. Дѣйствительно, расы упорныя къ трипанилу, совершенно не поддавались дѣйствию лечебныхъ дозъ названныхъ двухъ красокъ. Эта раса оказалась также полупупорной къ сальварсану, и для ея уничтоженія требовалось примѣненіе двойной лечебной дозы. Обратное явленіе можно также вполне опредѣленно наблюдать, т. е. то, что расы трипанозомъ, упорныя къ сальварсану, упорны также и къ трипанилу. Эти факты, устанавливающие родственную связь между сальварсаномъ и трипаниломъ, какъ краской бензидиноваго ряда, зависятъ отъ нѣкотораго сходства въ строеніи этихъ веществъ. Гидроксилъ и аминогруппа, являющіяся, по всей вѣроятности, терапевтически дѣятельными группами, въ сальварсанѣ занимаютъ положеніе орто (1.2.), соответствующее для трипанила положенію пери (1.8.), токсифорная же группа  $As=As$  въ сальварсанѣ въ положеніи пара, соответствуетъ аналогичной группѣ въ трипанилѣ  $N=N$ .

Упорная къ трипану раса трипаномъ морфологически ничѣмъ не отличается отъ нормальной. Единственной ея особенностью является наклонность къ самопроизвольной анилотинации.

9. Комбинационные опыты, имѣющіе цѣлю отвлечь средство метиленовой синьки къ нервной ткани и сердечной мышцѣ, удалось только съ гистологической точки зрѣнія, но эта свободно циркулирующая въ крови синька оказалась терапевтически бездѣятельной и не фиксировалась на паразитахъ. Установить причину неудачи этихъ терапевтическихъ опытовъ не удалось, но приходится придти къ общему заключенію, что условія дѣйствія краски въ организмъ настолько сложны, что невозможно въ точности предопредѣлить его теоретическими соображеніями.

Парадоксальный же фактъ, что два вещества порознь оказывающія терапевтическое дѣйствіе, въ комбинаціи даютъ бездѣятельное вещество, можно объяснить или образованіемъ токсического соединенія, или же неудачнымъ подборомъ комбинационныхъ дозъ.

10. Примѣненіе метода приживенной окраски для опредѣленія фиксаціи лекарственнаго вещества на тканяхъ позволило попутно выяснитъ нѣкоторые вопросы, не имѣющіе прямого отношенія къ терапевтическимъ опытамъ, но тѣмъ не менѣе представляющіе нѣкоторый общій интересъ.

11. При внутривенномъ вливаніи лягушкѣ метиленовой синьки или тинина можно замѣтить, что краска фиксируется кромѣ нервныхъ волоконъ еще и на сердечной мышцѣ.

Englisch предполагаетъ, что это происходитъ потому, что именно эта мышца, какъ особенно энергично работающая, наиболее жадно поглощаетъ кислородъ и вслѣдствіе этого краска на ней и фиксируется. Здѣсь именно метиленовая синька находитъ достаточно внутритканевого кислорода, чтобы изъ бездѣйственной лейкоосновы превратиться въ краску.

12. Не всѣ участки сердца лягушки равномерно и одновременно окрашиваются метиленовой синькой. Прежде всего и интенсивнѣе всего краска фиксируется на венозномъ сплусѣ и на правомъ предсердіи, которые нервыми начинаютъ пульсировать у эмбриона, т. е. именно на тѣхъ частяхъ сердца, которыя выполняютъ наиболее энергичную работу. Въ цѣломъ рядѣ опытовъ удалось, повышая искусственно сердечную дѣятельность лягушки впрыскиваніемъ камфорнаго масла, усилить

также и окраску метиленовой синькой, которая фиксировалась тогда и энергичнѣе, и на большемъ количествѣ мышечныхъ пучковъ. Наоборотъ, при искусственномъ ослабленіи сердечной дѣятельности впрыскиваніемъ хлороформа получались обратные результаты, т. е. диффузное и болѣе слабое окрашиваніе сердечной мышцы. Эти опыты доказываютъ, что фиксація тинина или метиленовой синьки тѣмъ сильнѣе, чѣмъ энергичнѣе работа, выполненная сердечной мышцей.

13. При внутривенномъ впрыскиваніи лягушкѣ тинина можно наблюдать очень интересную окраску сердца: аорта окрашивается тининомъ въ голубой цвѣтъ, сердечныя волокна въ фиолетовый, а кровь, просѣивающаяся сквозь стѣнки вѣнечныхъ сосудовъ, принимаетъ малиново-красный цвѣтъ. Эти различныя оттѣнки, полученные при впрыскиваніи тинина, зависятъ отъ его метахроматическихъ свойствъ.

Въ данномъ случаѣ мнѣ кажется, эту различную окраску можно объяснить различной химической реакціей тѣхъ тканевыхъ элементовъ, на которыхъ фиксируется тининъ: elastica аорты имѣетъ кислую реакцію, оттого и окрашена въ голубой цвѣтъ, кровь, имѣющая щелочную реакцію, окрашена въ малиново-красный цвѣтъ, а сердечныя мышцы съ нейтральной реакціей, занимаютъ промежуточное мѣсто и окрашены въ фиолетовый цвѣтъ. Однако, не всѣ сердечныя волокна равномерно окрашены: среди нихъ попадаются то фиолетово-красныя, то болѣе синеватыя. Первая представляютъ, вѣроятно, энергично работающія волокна, омываемая щелочной кровью, послѣднія наоборотъ, быть можетъ, являются усталыми мышечными волокнами съ кислой реакціей.

14. При приживенной окраскѣ сердечной мышцы, ядро окрашивается интенсивнѣе протоплазма и въ немъ особенно ярко окрашенными является неправильной формы гранулы. При постепенномъ исчезаніи краски также сперва обезцвѣчивается протоплазма, а затѣмъ только ядро. Если впрыснуть лягушкѣ внутривенно смѣсь тинина съ метиленовой синькой, то протоплазма окрасится въ синий цвѣтъ, а ядро въ фиолетовый, что служитъ доказательствомъ во-первыхъ, того, что тининъ имѣетъ болѣе сильное средство къ ядру, чѣмъ синька и во-вторыхъ, что ядро обладаетъ болѣе щелочной реакціей, чѣмъ протоплазма.

## ВЫВОДЫ.

1. Действие веществ *in vitro* не всегда соответствует действию их *in vivo*.
2. Чрезвычайно бактерицидные *in vitro* вещества, как напр. метиленовая синька, могут оказаться терапевтически бездѣтельными.
3. Такая диссоциация действия зависит от того, что органотропность данного вещества во много раз превышает его паразитотропность.
4. Комбинируя метиленовую синьку с другими красочными веществами, можно отвлечь ее средство от органов, т. е. уничтожить ее органотропность.
5. Такие комбинации удалось получить и проверить их действие при помощи прижизненной окраски сердечной мышцы лягушки.
6. Эти же комбинации красочных веществ, будучи применены с терапевтической цѣлью, оказались бездѣтельными.
7. Одна из примененных красок — Dianilblau H 6 G которую для простоты называю трипаниомъ, (бензидинового ряда) проявила ясныя трипаноцидные свойства по отношению къ *Trypanosoma Douglie*.
8. Трипаниль — абсолютно не бактерициден *in vitro*; *in vivo* наоборотъ действуетъ и превентивно, и куративно.
9. Исчезновению паразитовъ изъ крови предшествуетъ стадія усиленнаго дѣленія, когда количество ихъ въ крови значительно увеличивается.
10. Этимъ усиленнымъ дѣлениемъ объясняется вредное действие недостаточныхъ дозъ и ухудшение послѣ впрыскиванія (реакція Herxheimer'a).
11. Передъ исчезновениемъ паразиты подвергаются вакуолизации и главнымъ образомъ зернистому распаду.

12. Эти же явления сопровождаются значительнымъ лейкоцитозомъ и фагоцитозомъ распавшихся уже паразитовъ.

13. Упорныя къ трипанилу расы трипанозомъ упорны также и къ родственнымъ ему краскамъ трипанблау и трипанроту и полуупорны къ сальварсану, что объясняется некоторымъ сходствомъ въ химическомъ строеніи этихъ веществъ.

ЛИТЕРАТУРНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

1. Amako. Studien über de Variolaepidemie in Kolo. Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg. 1909. XIII. N. 13.
2. Arnold. Die Resorption vitaler Farbstoffe im Magen- und Darmkanal. Sitzungsberichte der Heidelberger Akademie.
3. Bauer u. Murschhausen. Zur Chemotherapie der Tuberculose. Berl. Klin. Woch. 1912. № 40.
4. Белицеръ, А. Лечение лошадиного пироплазмоза. Отчеты ветер. труд. Яванск. губ. 1910.
5. De Beurmann, Mouneyrat et Tanon. Deux nouveaux dérivés arsénicaux: le 1116, et le 1151. Soc. med. des hôpitaux. 1913. 24. Janvier.
6. Becker. Milzbrand u. Salvarsan. Med. Klin. 1912. № 44.
7. Bierbaum. Die Behandlung bakteriellen Infectionen mit Salvarsan. Deutsch. med. Woch. № 43, 1912.
8. Blumenthal, F. Chemotherapeutische Probleme. Deutsch. med. Woch. 1912. S. 543.
9. Онъ-же. Die Behandlung der bakteriellen Infectionen mit Chemikalien. Berl. Klin. Woch. 1912. № 32.
10. Boehnk. Die Beeinflussung der Intensität der Immunkörperbildung durch das Salvarsan. Zeitschr. f. Chemother. Bd. 1. H. 2.
11. Boinet et Trontignan. Du bleu de méthylène dans l'impaludisme et dans la hémorrhagie. Bull. med. 1892. № 46.
12. Bougeant. Résultats comparatifs du traitement par le selenium der cancers de l'homme et des animaux. C. r. I-er Congrès internat. de Pathol. comparée. 1912.
13. Bouffard. Injection, des couleurs de benzidine aux animaux normaux Ann. de l'Inst. Pasteur. T. XX.
14. Brunner. Ueber die Beziehungen der chemischen Konstitution zur pharmakologischen Wirkung von Antimonpräparaten. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 68.
15. Браунштейнъ. Хелотерапия злокачественных опухолей. Вопр. науч. медиц. 1913. № 1.
16. Brieger u. Krause. Chemotherapie bei Trypanosomeninfection (Trypanosoma Brucei) nach Verabreichung per os. Berl. Klin. Woch. 1912. № 31.
17. Broden and Rodhain. Le traitement de la trypanosomiasis humaine. Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg. 1906. H. 22.
18. Browning. Experimental chemotherapy in trypanosomiasis infections. British. med. Journ. nov. 1907.
19. Brumpt et Würz. Note sur le traitement de la maladie du sommeil par l'acide arsénieux et le trypanoth. C. r. de la Soc. de Biol. LIX, № 24.
20. Burrow Montrose. Rhythmische Kontraktionen der isolierten Herzmuskelzelle ausserhalb des Organismus. Münch. med. Woch. 1912. № 27.
21. Bumann, H. Beitrag zur Behandlung des Hundepiroplasmose mittels Trypanblau. Zeitschr. f. Hyg. T. LXVII. 1910.
22. Вавелинский. Къ вопросу о дечении легкой бургорчатки трипарозиломъ. Русскій Врѣтъ. 1913, № 13.
23. v. Wassermann, A. Keysser u. M. Wassermann. Chemotherapeutische Versuche an tumorkranken Tieren. Berl. Klin. Wochenschr. 1912, № 1.
24. Vaassel. Action des couleurs de benzidine sur le spirille de la Tick Fever. Soc. biol. 1907. LXII, № 9.
25. Wendelstadt u. Fellmer. Ueber eine Einwirkung von Brillantgrün ant Nagana Trypanosomen Deutsch. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1906.
26. Wells, Gideon and Hedeburg. Studies on the biochemistry and chemotherapy of tuberculosis. The permeability of tubercles for iodinecompounds and proteins. Journ. of infect. diseases. V. 11. 1912. p. 349.
27. Wendelstadt. Deutsch. med. Woch. 1904. S. 1711.
28. Werner. Ueber die chemische Imitation der Strahlenwirkung und Chemotherapie des Krebses. Med. Klin. 1912, № 28.
29. Онъ-же. Ueber Neosalvarsan bei Malaria. Deutsch. med. Woch. 1912. № 38.
30. Онъ-же und Szecsi. Experimentelle Beiträge zur Chemotherapie der malignen Geschwülste. Zeitschr. f. Chemother. H. 4.
31. Werbitzky. Ueber blutparasitäre Trypanosomen. Centrbl. f. Bakter. Origin. Bd. 53. 1910.
32. De With, L. M. Preliminary report of experiments in the vital staining of tubercles. Journ. of infect. diseases. Vol. 12. 1913. p. 68.
33. Whitehouse. Trypanblau in infections anaemia. Miss. Valley veter. med. Ass. Kansas City. 1911.
34. Vryburg. Trypanosomen. Folia microbiologica Jg. 2. 1913. H. 1.
35. Габричевскій. Обь антиомическихъ свойствахъ анилиновыхъ красокъ. Русск. Арх. патол. 1900. Январь.
36. Gaube de Gers. La cupresse et le cancer. Paris. 1913.
37. Gebb. Experimentelle u. klinische Versuche über Chemotherapie bei der Diplobazilleninfektion des menschlichen Auges. Münch. med. Woch. 1913. S. 964.

38. Giemsa C. Beitrag z. Chemotherapie der Spirochaeten. Münch. med. Woch. 1913. S. 1074.
39. Goldmann. Vitale Färbung u. Chemotherapie. Berl. Klin. Woch. 1912. № 36.
40. Goldmann. Neue Untersuchungen über die äussere und innere Secretion im Lichte der vitalen Färbung. Tübingen. 1912.
41. Gøbel, Osw. Pouvoir préventif et curatif du sérum humain dans l'infection due aux trypanosomes de Nagana. Ann. de l'Inst. Pasteur. T. XXI. 1907.
42. Gønder. Experimentelle Studien mit Trypanosomen und Spiro-nemen (Spirochäten). Zeitschr. f. Immun. Orig. Bd. 15. 1912.
43. De Greef, Guérison de deux cas de trypanosomiasis du cheva par l'orpiment. Ann. de Med. veter. 1912 p. 546.
44. Grignolo. Zur Frage der toxischen Wirkung des Salvarsans. Zeitschr. f. Chemoth. Bd. I. H. 3.
45. Hartoch, Rothermund u. Schurmann. Beziehungen zwischen toxischen u. chemotherapeutischen Wirkungen der Antimonpräparate, ins besondere bei Dourine. 7-te Tagung f. Mikrobiologie. 1913.
46. Hennins. Die Bedeutung der Farbstoffe in der Medizin. Zeitschr. f. Chemother. (Refer.) 1913. H. 9.
47. Heubner, W. Zur Chemotherapie der Tuberculose mit Gold. Deutsch. med. Woch. 1913. S. 690.
48. Höber. Die Durchlässigkeit der Zellen f. Farbstoffen. Biochem. Zeitschr. 1909. T. XX.
49. Höber u. Chassin. Die Farbstoffe als Kolloide und ihr Verhalten in der Niere vom Frosch. Zeitschr. f. Chem. u. Industr. des Kolloide. 1908. III.
50. Hollemann. Lehrbuch der organischen Chemie. 9-te Auflage. 1911.
51. Horand et Jaboulay. Soc. nat. de méd. de Lyon. 1905.
52. Hotz. Die Jodbehandlung der Tuberculose. Mittell. a. d. Grenzgebiete d. Med. u. Chir. Bd. 25. 1912.
53. Hügel. Kurze Mitteilung über chemotherapeutische Versuche mit organischen. Antimonpräparaten bei Spirillosen und Trypanosomen Krankheiten. Strassburg. med. Zeit. Jg. 10. 1913. S. 107.
54. Danysz. De l'emploi de quelques combinaisons médicamenteuses nouvelles dans le traitement des trypanosomes. C. r. de l'Acad. d. Sciences. 20 Octobre 1913.
55. Delbet. Tentatives du traitement des cancers par le sélénium. Bull. de l'ass. française pour l'étude du cancer. 1912. № 5.
56. Dogiel. Methylenblau zur Norvenfärbung. Encycl. f. micr. Technük.
57. Dubois P. Einige Versuche über die Wirkung der Antimon-salze auf Kanninchensyphilis. Zeitschr. f. Chemother. Bd. I. H. 3.

58. Dufour et Thiers. Dysentérie chronique et amibienne. Traitement par le chlorhydrate d'émétine. Soc. méd. des hôp. avril 1913.
59. Edelman u. v. Müller Dehan. Neue therapeutische Versuche bei allgemeinen u. lokalen Infektionen. Deutsch. med. Woch. № 47. 1913.
60. Ehrlich. Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. 1885. Berlin.
61. » » Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie u. Klinik des Blutes. Berlin. 1891.
62. Ehrlich. Ueber die Methylenblaureaction der lebenden Nervensubstanz. Deutsch. med. Woch. 1886. № 4.
63. Ehrlich. Zur biologischen Verwertung des Methylenblau. Centralbl. f. inn. Med. 1885. № 8.
64. Ehrlich. Beiträge zur experimentellen Pathologie u. Chemotherapie. Leipzig. 1909.
65. Ehrlich. Chemotherapie von Infections Krankheiten. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung. 1909. № 23.
66. Ehrlich. Ueber den jetzigen Stand der Chemotherapie. Berichte der deutsch. chem. Gesellsch. XXXVII. H. 1. 1909.
67. Ehrlich. Beziehungen zwischen Antimon u. Arsenpräparaten. Berlin. Berichte Bd. 42. H. 11.
68. Ehrlich u. Hata. Chemotherapie der Spirillosen. 1910.
69. » u. Lippmann. Deutsche med. Woch. 1890. № 23.
70. » u. Guttman. Berl. Klin. Woch. 1891. № 39.
71. » u. Karrer. Ueber Arsenobitino u. Arsenobimthoverbindungen. Ber. 46. H. 15. Nov. 1913.
72. Ehrlich u. Shiga. Farbertherapeutische Versuche bei Trypanosomen-Krankungen. Berl. Klin. Woch. 1904. № 13 u. 14.
73. Evers. Behandlung des Rindes mit Trypanblau. Berl. tierärztlich. Wochenschr. 1913. № 24.
74. Jaboulay. A propos de l'emploi de la quinine dans le cancer. Lyon med. 1901. № 8.
75. Junker. Zur Goldcyanbehandlung der Lungentuberculose. Münch. med. Woch. 1913. S. 1376.
76. Igersheimer. Zur Frage der toxischen Wirkung des Salvarsans. Zeitschr. f. Chemother. Bd. I. H. 1.
77. Izar. Wirkung kolloidalen Schwefels auf Rattensarkom. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd. XV. H. 2.
78. Castell. Ueber Neosalvarsan. Bestimmung der Toxizität und der heilenden Wirkung bei experimentellen Spirochaeten Krankheiten. Zeitschr. f. Chemoth. Bd. I. H. 2 u. 3.
79. Corper Harry. Studies on the biochemistry and chemotherapy of tuberculosis. Intra-vital staining of tuberculous guinea-pigs with fat soluble dyes. Journ. of infect. diseases. Vol. 11. 1913.
80. Cohn Julie. Chemotherapeutische Untersuchungen über die Wirkung von Chinaalkaloiden. Zeitschr. f. Immun. Orig. Bd. 18. 1913. S. 570.

81. Churchman. The selective bactericidal action of methyleneblue. Journ. of exper. med. Vol. XVIII. № 2.
82. Churchman J. The selective bactericidal action of gentian violet. Journ. of exper. Med. Vol. 16. 1912 p. 821 and 822.
83. Churchman and Herz. The toxicity of gentianviolet and its fate in the animalbody. Journ. of exper. med. T. XVIII.
84. Czerny. Salvarsan bei inoperablen Tumoren. Münch. med. Woch. 1911. № 10.
85. Czerny u. Saan. Erfahrungen mit Salvarsan bei malignen Tumoren. Münch. med. Woch. 1912. № 41.
86. Karsenberg. Chemotherapie der Tuberkulose. Berl. Klin. Woch. 19. 1912.
87. Kasem Beck. Лечение малярии мет. синькой и ее применение, как местного средства при дифтеритѣ. Врачъ 1893. №№ 23—27.
88. Klotz. Die Beeinflussung des inoperablen Uteruskarzinoms mit Strahlen und intravenöser Chemotherapie. Münch. med. Woch. 1913. S. 1704.
89. Kollé, Rothermund, Dale. Experimentelle Untersuchungen über die therapeutische Wirkung verschiedener Quecksilberpräparate bei der Spirochäten Krankheit der Hühner. Med. Klin. 1912. S. 65.
90. Копытко. Трипарозоль при хроническомъ ревматизмѣ. Врачебная газета. 1913. № 10.
91. Кравковъ. Основы фармакологии. Петербургъ. 1907.
92. Крымъ. О хемотерапи злокачественныхъ опухолей. Русск. Врачъ. 1914. № 9.
93. Laveran. Traitement mixte des trypanosomes par l'acide arsenieux et le trypanoth. Comptes rendus Acad. d. sciences. 1905. T. 140.
94. Laveran. De l'emploi de l'émétique dans le traitement des trypanosomiasis. Comptes rendus Acad. d. sciences. 1908. T. 147.
95. Laveran. De l'efficacité d'un émétique d'arsenic et d'antimoine dans le traitement de différentes trypanosomiasis. C. r. Acad. des Sciences. T. CLI. 1910.
96. Laveran. De l'emploi de l'émétique dans le traitement des trypanosomiasis. C. r. Acad. des Sciences. Sept. 1907.
97. Laveran. L'emploi du bleu de méthylene dans le traitement des fièvres palustres. Bull. de l'Acad. de Med. 1897. № 15.
98. Laveran et Mesnil. Trypanosomies et trypanosomiasis. Paris. 1912.
99. Laveran et Mesnil. Identification des trypanosomes pathogènes. Essai de sérodiagnostic. C. r. Acad. des sciences, 1906. T. 142.
100. Laveran et Roudsky. Le galyi dans les trypanosomiasis. Bull. Soc. de Path. exot. T. 6. 1913.
101. Laveran. L'émétique d'aniline dans le traitement des trypanosomiasis. C. r. Acad. des sciences. 1909. T. 149.
102. Laveran. De l'efficacité d'un émétique d'arsenic et d'antimoine dans le traitement des trypanosomiasis. C. r. Acad. d. sciences. 1910. T. 151.

103. Laveran et Thiroux. L'emploi de l'acide arsenieux est-il préventif des trypanosomiasis. C. r. Acad. d. sciences. 1907. T. 145.
104. Laveran et Thiroux. Contribution à la thérapeutique des trypanosomiasis. C. r. Acad. d. sciences. 1907. T. 145.
105. Laveran et Roudsky. Au sujet de l'action de l'oxasine sur les trypanosomes. C. r. Acad. des Sciences. 1911. T. 153.
106. Левашевъ. Лечение бугорчатки трипарозолю. Русскій врачъ. 1912. №№ 7 и 80.
107. Levaditi et Twort. La trypanotoxine du bac. Subtilis. C. r. soc. biol. T. LXX et LXXI.
108. v. Linden, Meissen u. Strauss. Beiträge zur Chemotherapie der Tuberkulose. Beitr. zur Klinik der Tuberk. Bd. 23. H. 2.
109. Любимудровъ. Лечение туберкулоза трипарозолю. Врачебн. газета. 1913. № 10.
110. Magalhaes. De l'action des composés arsenicaux et du vert brillant sur le trypanosoma gambiense. Arch. de real instituto bacter. Camare Pastana. Lissabon 1907.
111. Manquat. Traité de thérapeutique. 1900 Paris.
112. Marchoux. Le chlorhydrate d'émétine dans la dysentérie américaine. Bull. soc. pathol. exot. T. 6. 1913.
113. Маргулисъ М. Вліаніе недостаточныхъ дозъ „606“ въ опытахъ на животныхъ. Русск. Врачъ. 1910. № 41.
114. Маргулисъ М. О присутствіи специфическихъ противуцѣль въ крови палеченныхъ салъсараномъ животныхъ. Русскій Врачъ. 1912. № 19.
115. Маргулисъ М. О комбинированномъ леченіи салъсараномъ съ другими веществами. Труды II-го Всероссийскаго Совѣщанія бактериологовъ. 1912.
116. Margulies. Die Behandlung der Syphilis mit dem Ehrlichsehen Präparat „606“. Deutsch. med. Woch. 1910 № 42.
117. Massaglia. Des causes des crises trypanolytiques. C. r. Acad. d. sciences 1907. T. 145.
118. Maus. Ueber die therapeutische Verwendbarkeit des Methylenblaus. Münch. med. Woch. 1898 № 24.
119. Masuda. Untersuchung über die Zellfunction mit Hilfe der vitalen Farbe. Zeitschr. i. exper. Pathol. u. Ther. Bd. 11.
120. Meuleman. Le traitement médicamenteux de la piroplasmose. Revue gen. med. veter. 1. Avril. 1912.
121. Mehler u. Ascher. Beitrag zur Chemotherapie der Tuberculose Münch. med. Woch. 1913 № 19.
122. Mesnil et Brimont. Sur l'action de l'émétique dans les trypanosomiasis. Bull. soc. path. exot. T. I. Janvier 1908.
123. Messerschmidt. Die chemotherapeutische Beeinflussung der Hühnerspirochäten-Krankheit durch die im Handel befindlichen Jodpräparate. Zeitschr. f. Immunit. Orig. Bd. 15. 1912.
124. Michaelis. Metachromasie Encyclop. f. mikrosk. Techn.

125. Morgenroth. Zur Chemotherapie bakterieller Infektionen. Berl. med. Gesellsch. 1912. III.
126. Moussu, G. Traitement de la piroplasmose bovine française. Recueil med. veter. 15 Fevrier 1912.
127. Morgenroth u. Halberstadter. Chemotherapeutische Versuche. Berl. Klin. Woch. 1911 № 21.
128. Mahlens. Trypanosomiasis und ihre Behandlung. Zentralblatt f. Bakt. Ref. Bd. 40. S. 481.
129. Neven. Ueber die Wirkungsweise der Arzneimittel bei Trypanosomiasis. Dissertation Bern. 1909.
130. Нефедьевъ. Къ лечению позарнаго тифа метиленовой синькой. Врачъ 1897. № 13.
131. Neufeld u. Schiemann. Ueber die Wirkung chemotherapeutischer Stoffe auf verschiedene Bakterien in vivo und in vitro.
132. Neuberger u. Caspari. Tumoraffine Substanzen. Deutsch. med. Wochenschr. 1912. № 8.
133. Neuberger u. Caspari. Weiteres über Heilversuche an geschwülstkranken Tieren mittels tumoraffine Substanzen. Berl. Klin. Wochenschr. 1912. № 30.
134. Nicolle et Mesnil. Traitement des trypanosomiasis par les couleurs de benzidine. Ann. de l'Inst. Past. T. XX.
135. Nietzky. Chemie der organischen Farbstoffen. Berlin. 1901.
136. Ollwig. Ein Beitrag zur Behandlung der Malaria mit Methylenblau. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt. Bd. 31. 1894.
137. Ostwald, W. Grundriss der Kolloidchemie. Dresden. 1912.
138. Overton. Jahrb. wiss. Botanik Bd. 34. 1900.
139. Петерсенъ. Лечение Печеночной язвы сальварсаномъ. Русск. Врачъ. 1913.
140. Plimmer and Thomson. Sur le traitement des trypanosomiasis par l'émétique. London Royal Soc. 1907. 7 nov.
141. Plimmer and Thomson, A preliminary summary of the results of the experimental treatment of Trypanosomiasis in rats. Proc. Royal Soc. London. Vol. 79. p. 505.
142. Pankus A. Die Behandlung des Krebses mit Mesothorium. Deutsch. med. Woch. 1913. S. 1720.
143. Rettmann u. Zaubenheimer. Ueber die Wirkung des Salvarsan auf den Milzbrand. Deutsch. med. Woch. 1912 № 8.
144. Ritz. Chemotherapeut. Versuche mit „Trypasafrol“. Berl. Klin. Wochenschr. 1913. № 30.
145. Rosamora, P. Le salvarsan dans la lèpre. Biblioth. intern. 1912. Vol. XIII. H. 1.
146. Rogers, Leonard. Further experiences of specific curative action in amoebic disease of hypodermic injections of soluble salts of emetine. Brit. med. Journ. 1912 vol. 2.
147. Рясенный. Метиленовая синька при болотныхъ лихорадкахъ. Ежегод. журн. Пратк. мед. 1894. №№ 48 и 49.

148. Rodet et Vallée. Trypanolyse intravasculaire et pouvoir trypanolytique du sérum. C. r. Acad. des Sciences 1906. T. 143.
149. Roehl. Ueber Trypanosan. Zeitschr. f. Immunit. u. exper. Ther. 1908. 1.
150. Romanese. Azione di Methylenblau solo o insieme di chinin a sperimentale Trypanosomiasis. Arch. d. Farmacol. sperim. vol. 13. 1912.
151. Roos. Ueber die Wirkung von Salvarsan auf Milzbrandbazillen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Orig. Bd. XV.
152. Rosenthal. Die Chemotherapie der Pneumokokkeninfektion. Zeitschr. f. Chemother. 1912. S. 1149.
153. Rosenthal u. Severin. Die Beeinflussung der experimentellen Trypanosomen-Infektion durch Salicylsäure u. verwandte Substanzen. Deutsch. med. Woch. 1912. S. 2291.
154. Rosenstein P. Ein Beitrag zur Chemotherapeutischen Einwirkung auf septische Prozesse. Deutsch. med. Woch. № 41.
155. Rosin. Einfluss von Chinin u. Methylenblau auf lebende Malaria-Parasiten. Deutsch. med. Woch. 1898. № 44.
156. Rothschild. Chemotherapeutische Erfahrungen bei Behandlung Tuberkulöser. Deutsch. med. Woch. 1913. S. 1914.
157. Rouques et Senéz. Action de l'iode sur le bacille d'Eberth. Comptes rend. soc. Biol. T. 74. 1913. № 1.
158. Roux G. et Tribondeau. Action de l'émétine dans quelques formes spéciales d'ambisme. Bull. de soc. de path. exotique. T. 6. 1913 p. 424.
159. Rouget. Abscès amibien de la foie guéri par évacuation et injection de chlorhydrate d'émétine. Soc. méd. des hôp. 1913. Avril.
160. Ruhland. Jahrb. wiss. Botanik. Bd. 46. 1908.
161. Saynisch. Ueber Salvarsan und Quecksilberkombination. Deutsch. med. Woch. 1912. № 44.
162. Schilling. C. Ein neuer Immunisierungsverfahren gegen Trypanosomen-Krankheiten. Deutsch. med. Woch. 1912. № 1.
163. Schilling. Chemotherapeutische Versuche bei Trypanosomeninfektionen. Arch. f. Schiffs u. Tropenhyg. 1909. Bd. XIII.
164. Schilling, v. Krogh, Schrauth u. Scholler. Die Wirkung organischer Quecksilberverbindungen bei Spirochäteninfektion. Zeitschr. f. Chemotherapie. Bd. 1. H. 1.
165. Scholz. Deutsch. med. Woch. 1912. № 7.
166. Schermann H. The behavior of the tubercle bacillus toward fat-dyes. Journ. of infect. Diseases. Vol. 12. 1913. p. 249.
167. Schulemann W. Chemische Konstitution u. Vitalfärbungsvermögen. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. Bd. 11. H. 2.
168. Schulemann. Eine neue Methode der Vitalfärbung und ihre Beziehungen zur Chemotherapie. Deutsch. med. Woch. 1912. № 16.
169. Schultz, G. Farbstofftabellen. 1911—1914. Jena.
170. Seligmann, L. Die Kombinierte Chemo- und Röntgentherapie maligner Geschwülste. Deutsch. med. Woch. 1913. S. 1310.

171. Sellei, J. Zur Chemotherapie der Tumoren beim Menschen. Zeitschr. f. Chemotherapie. H. 4.
172. Sellei, J. Die Wirkung der Farbstoffe in Verbindung mit Giften und Arzneimitteln. Med. Klinik Jg. 8. 1912. № 45.
173. Sternberg A. Zur Frage der «rationellen» Chemotherapie. Berl. Klin. Wochenschr. 1912. № 34.
174. Tanon et Dupont. Traitement de la trypanosomiasse humaine. Soc. méd. des hôp. Mat. 1913.
175. Titze u. Wedemans. Chemotherapeutische Versuche an Tieren mit einigen Eosinpräparaten. 7-te Tagung f. Mikrobiologie. 1913.
176. Theiler. Das Trypanblau u. Trypanroth in der Behandlung der Piroplasmosen. Zeitschr. f. d. Infektionskrankh. d. Haustiere. XI. 1912. H. 5.
177. Thiroloix et Laucien. Emploi therapeutique du rhodium colloïdal. Soc. méd. des hôp. de Paris. 1912. № 33.
178. Thiry. Les faibles doses d'antiseptique exaltent la virulence et les fonctions des microorganismes. C. r. Soc. de Biologie. T. 74. 1913.
179. Thomas a. Breinl. Liverpool School of tropical med. Mem. XVI. London. 1905.
180. Touche. Du selenium colloïdal dans le traitement du cancer. Soc. méd. des hôpitaux. 27. II. 1913.
181. Тринклеръ. Къ вопросу о леченіи новообразованій коллоидальными растворами тяжелыхъ металловъ въ соединеніи съ хлорномъ. Хирургия. 1912. № 32.
182. Troisfontaines. Le galyl composé arsenical antisiphilitique. Presse méd. 1913. № 89.
183. Truffi. Il nuovo preparato arsenicale di Ehrlich nella cura della sifilide. Biochimica e Terapia sperimentale. Anno II fasc. V.
184. Tsuzuki. Die Kombinationstherapie der Trypanosomeninfektionen. Zeitschr. f. Hygiene. u. Infekt. Bd. 48. H. 2.
185. Uhlenhut, Mülzer u. Hägel. Die chemotherapeutische Wirkung von organischen Antimonpräparaten bei Spirochaeten und Trypanosomen Krankheiten. Deutsch. med. Woch. 1913. S. 363.
186. Фавръ. Опытъ изученія малярии въ Россіи въ санитарномъ отношеніи. Харьковъ. 1913.
187. Falkner, A. Directe Behandlung der tuberculösen Peritoniten mit Jodpräparaten. Münch. med. Woch. 1913. S. 978.
188. Fermi Claudio. Sur le tryprosan, trypanblau, trypanroth, parafochsine dans l'immunisation de la rage. Centr. f. Bact. 1909. Bd. 52. Origin.
189. Fischei. Vitale Färbung. Encycl. f. mikrook. Technik.
190. Fratnich. Das Methylenblau bei Malariainfektionen. Therapeutische Monatshefte Jahrg. VIII. H. 4.
191. Якимовъ, В. Л. и Коль-Якимова. Къ вопросу о хемотерапіи при tick-fever. Дѣйствіе препарата «606». Русск. Врачъ. 1910 стр. 1017.

192. Якимовъ В. Л. и Коль-Якимова. Дѣйствіе препарата Ehrlich-Hata «606» при сонной болѣзни. Русск. Врачъ. 1910 стр. 1437.
193. Якимовъ. Докладъ, читанный въ микробиологич. Обществѣ. Ноябрь 1913.
194. Jakimoff W. Traitement de la Dourine par le trypanroth et par les préparations arsenicales. Bull. soc. path. exot. T. IV. 1911.

## ПОЛОЖЕНІЯ.

1. При комбинированном способѣ леченія въ химиотерапіи оптимальныя дозы смѣшиваемыхъ веществъ не совпадаютъ съ максимальными дозами.
2. Химиотерапія наряду съ серотерапіей и вакцинотерапіей является рациональнымъ терапевтическимъ методомъ.
3. Недостаточныя дозы въ химиотерапіи часто вызываютъ ухудшеніе, вызывая усиленное размноженіе паразитовъ.
4. Повторныя недостаточныя дозы способствуютъ образованію упорныхъ расъ паразитовъ.
5. Серодиагнозъ и другіе лабораторныя методы изслѣдованія со временемъ вытѣснятъ клиническое изслѣдованіе больного.
6. Истинное пониманіе реакцій иммунитета возможно только при знаніи физико-химическихъ законовъ.
7. Въ программу современнаго медицинскаго образованія входитъ слишкомъ мало химіи и физики.
8. Дѣтская смертность особенно въ первый годъ жизни является показателемъ общей культурности страны.
9. Гемолитинъ *bac. subtilis*, бытъ можетъ, является причиной некоторыхъ анемій, этиологическій моментъ которыхъ не опредѣленъ.
10. Реакція связыванія комплемента со стрептококковымъ антигеномъ при скарлатинѣ получается главнымъ образомъ въ осложненныхъ случаяхъ.

## CURRICULUM VITAE.

Маргарита Николаевна Маргулиесъ, дочь профессора физиологіи Новороссійскаго Университета, по второму браку Аитова, родилась въ Одессѣ, въ октябрѣ 1877 года. Среднее образованіе получила въ Одесской Маринской гимназіи, которую окончила въ 1894 году съ золотой медалью. Осенью того-же года поступила на естественный факультетъ Гейдельбергскаго университета, гдѣ занималась главнымъ образомъ зоологіей подъ руководствомъ проф. Bütschli. Въ 1896 г. переехала въ Сорбонну (Парижъ), гдѣ и окончила естественный факультетъ съ званіемъ *licenciée ès sciences* въ 1897 г. Работала въ это время въ лабораторіи Collège de France подъ руководствомъ проф. Balbiani и Héneguay. Въ томъ же году поступила на медицинскій факультетъ, который окончила въ 1903 году съ званіемъ доктора медицины Парижскаго Университета. Въ 1899 прошла по конкурсу въ младшіе ассистенты (*externe des hôpitaux*). Въ теченіе трехъ лѣтъ исполняла ассистентскія обязанности у профессоровъ Kirmisson, Hirtz и Comby. Въ это же время, прослушавши курсъ бактериологіи въ Пастеровскомъ Институтѣ, осталась тамъ работать подъ руководствомъ П. И. Мечникова и А. М. Безрѣдки.

Осенью 1903 сдала государственныя экзамены при Женскомъ Медицинскомъ Институтѣ и получила званіе лекаря съ отягченіемъ.

Въ 1904 и 1905-мъ году работала въ качествѣ экстерна въ больницѣ Прицца Ольденбургскаго и въ Обуховской больницѣ.

Въ октябрѣ 1905-го года была командирована Обществомъ Охраненія Народнаго здравія въ Парижъ на I-ый Международный конгрессъ по борьбѣ съ дѣтскою смертностью, гдѣ выступила съ докладомъ.

Въ 1906-мъ году приступила къ докторантскимъ экзаменамъ при Императорской Военно-медицинской Академіи.

Съ 1907-го года состоитъ сверстатной лаборанткой въ Женскомъ Медицинскомъ Институтѣ по кафедрѣ бактериологіи у проф. Д. К. Заболотнаго.

Въ 1908—1909 году производила бактериологическія изслѣдованія холернымъ больныхъ, находящихся въ Петропавловской больницѣ.

Въ 1910 году, получивши заграничную командировку, работала въ Берлинѣ у Вассермана, въ Парижѣ у И. И. Мечникова и во Франкфуртѣ у Ehrlich'a; выступала съ докладомъ на Кѣнигсбергскомъ съѣздѣ.

Въ 1911 и 1912 г. вела курсы для врачей въ частномъ Бактериологическомъ Институтѣ. Неоднократно читала лекціи для врачей въ Еленинскомъ Институтѣ и въ Женскомъ Медицинскомъ Институтѣ.

Лѣтомъ 1912 г. работала снова въ лабораторіи проф. Ehrlich'a, въ отдѣленіи проф. Arolant'a.

Имѣетъ слѣдующіе печатные труды:

1. Oeuvre de la Goutte de Lait. Thèse de Paris. 1903.
2. Организация «Капли Молока» въ Петербургѣ. Докладъ, читанный въ Общ. охраненія народнаго здравія 22-го Сентября 1905 г.
3. La mortalité infantile en Russie. Comptes rendu du I-er Congrès International des Gouttes de Lait. Paris 1905.
4. Къ вопросу о холероподобныхъ вибрионахъ. Русскій врачъ. 1909. № 52.
5. Реакція связыванія комплемента при скарлатинѣ. Русскій врачъ. 1910. № 5.
6. Вліяніе недостаточныхъ дозъ «606» въ опытахъ на животныхъ въ связи съ основами химиотерапіи. Русскій врачъ. 1910. № 42.
7. Die Behandlung der Syphilis mit dem Ehrlich'schen Präparat 606. Deutsch. Med. Wochensch. 1910. № 41.
8. Action des injections intrapleurales de mellins food sur la marche de certaines infections. Annales de l'Institut Pasteur. 1911. № 1.
9. Отчетъ о Кѣнигсбергскомъ съѣздѣ. Медицинское Обозрѣніе. 1910.

10. О «лейкодиагнозѣ» Achard'a. Русскій врачъ. 1911. № 4.

11. Нѣсколько экспериментальныхъ изслѣдованій о миклизинѣ д-ра Douen'a. Русскій врачъ. 1912. № 2.

12. О присутствіи специфическихъ противутокъ въ крови излеченныхъ сальварсаномъ животныхъ. Русскій врачъ. 1912. № 19.

13. О комбинированномъ леченіи сальварсаномъ съ другими веществами. Труды 2-го Всероссийскаго Съѣзанія бактериологовъ. 1912.

14. Гемоллизинъ bac. subtilis (субтилолизинъ) Арх. биолог. наукъ Т. XVII. № 5.

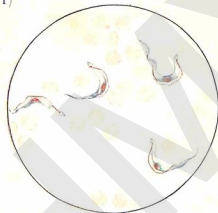
Настоящую работу подъ заглавіемъ: «Къ вопросу о химиотерапіи красящими веществами» представляетъ въ качествѣ диссертации для соисканія степени доктора медицины.

## Объяснения къ рисункамъ.

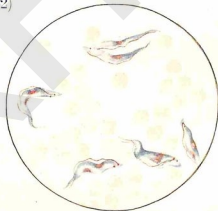
1. Нормальная трипановомы до впрыскивания трипанна.
2. Стадия усиленного дѣленія, наступающая непосредственно послѣ впрыскивания трипанна.
3. Четыре трипаномы въ различные периоды стадій зернистаго распада. Увелич.  $\frac{1}{12}$  Imm. Oc. 4. Zeiss.
4. Сердце лягушки послѣ внутривеннаго впрыскивания тинниа: аорта окрашена въ голубой цвѣтъ, кровь, просвѣчивающая сквозь вѣнечную артерію, малиново-красная, сама-же сердечная мышца фіолетоваго цвѣта. Увелич. въ 25 разъ.
5. Отдѣльныя мышечныя волокна предсердія лягушки послѣ впрыскивания смѣси тинниа съ маганисовою синькой. Ядра принимаютъ фіолетовую окраску, протоплазма—синеваго-голубую. Увелич. Obj. DD. oc. 4. Zeiss.
6. Отдѣльныя мышечныя волокна предсердія лягушки послѣ впрыскивания тинниа. Одни волокна принимаютъ голубоватую, другія—фіолетовую окраску. Ядра окрашены интенсивнѣе протоплазмой. Увелич. Obj. DD. oc. 4. Zeiss.

БИБЛИОТЕКА  
Кафедры Общей Гигиены  
1-го Харьковского Медицинскаго Института

1)



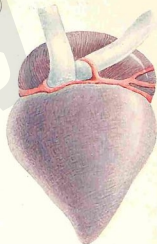
2)



3)



4)



5)



6)

