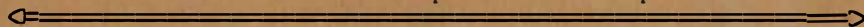


Изъ госпитальной терапевтической клиники (проф. К. Н. Георгіевскій)  
и фармакологической лабораторіи (проф. С. А. Поповъ)  
ИМПЕРАТОРСКАГО Харьковскаго Университета.



64009  
7 - НОЯ 2012  
615-2

# МАТЕРІАЛЫ КЪ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМУ ДѢЙСТВІЮ АТОФАНА

(КЛИНИЧЕСКІЕ и ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ).

ДИССЕРТАЦІЯ  
на степень доктора медицины  
Е. А. Черникова.



ХАРЬКОВЪ.

Типографія фирмы „Адольфъ Дарре“, Московская ул., № 19.

1913.

Изъ госпитальной терапевтической клиники (проф. К. Н. Георгіевскій)  
и фармакологической лабораторіи (проф. С. А. Поповъ)  
ИМПЕРАТОРСКАГО Харьковскаго Университета.

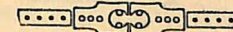
7 - НОЯ 2012

# МАТЕРІАЛЫ КЪ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМУ ДѢЙСТВІЮ АТОФАНА

(КЛИНИЧЕСКІЕ и ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ).

ДИССЕРТАЦІЯ  
на степень доктора медицины  
Е. А. Черникова.

Харк. Мед. Институт  
НАУКОВА БІБЛІОТЕКА



ХАРЬКОВЪ.

Типографія фирмы „Адольфъ Дарре“, Московская ул., № 19.  
1913.

Переучет  
1906 г.

учет-60

Наз госпитальной терапевтической клиники (проф. И. И. Лебеденко)  
и фармакологической лаборатории (проф. С. А. Павлов)  
ИМПЕРАТОРСКАГО Харьковского Университета.

МАТЕРІАЛИ

НА ТЕРАПЕВТИЧНОМУ ДІЯННЮ АТОФАНА

(КЛІНІЧЕСЬКІ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ)

ВІДСЕРІЯ

на степені доктора медицини

Харк. Мед. Інститут

НАУКОВА БІБЛІОТЕКА

1-НОВ 2012

ХАРКОВ  
Центральна бібліотека Харк. Мед. Інституту  
1913

ХАРКОВ  
1913

Предисловіе

ОГЛАВЛЕНІЕ.

	Стр.
1. Предисловіе . . . . .	1
2. Введеніе. Краткій историческій очеркъ о подагрѣ и современное со- стояніе вопроса о сущности ея и ея леченіи . . . . .	6
3. Глава I . . . . .	29
4. Глава II. Клиническія наблюденія надъ дѣйствіемъ атофана . . . . .	44
5. Глава III . . . . .	79
6. Глава IV. Экспериментальныя изслѣдованія о вліянніи атофана на об- мѣнъ пуриновыхъ тѣлъ у животныхъ и у здороваго человѣка . . . . .	102
7. Глава V. Фармакологическое изслѣдованіе нѣкоторыхъ свойствъ ато- фана . . . . .	119
8. Выводы и заключенія . . . . .	147

ОЛПАВЧЕНІЕ

1. Предисловіе . . . . . 1  
2. Введеніе . . . . . 5  
3. Історія дослідженія . . . . . 11  
4. Матеріалъ . . . . . 17  
5. Методы . . . . . 23  
6. Результаты . . . . . 27  
7. Заключение . . . . . 31

Предисловіе.

Въ томѣ 93 „Deutsches Archiv für klinische Medizin“ за 1908 г. была помѣщена статья проф. А. Nicolaier'a и доктора М. Dohrn'a<sup>1)</sup>: „О вліяніи хинолино-карбоновыхъ кислотъ и ихъ производныхъ на выдѣленіе мочевой кислоты“. Изслѣдуя хинолино-карбоновыя кислоты со стороны ихъ фармако-физиологическаго дѣйствія, авторы отмѣтили интересное наблюденіе, а именно: вліяніе ихъ на выдѣленіе мочевой кислоты у животныхъ и человека. Особенно рѣзко выраженнымъ это свойство оказалось у 2-фениль-хинолинъ-4-карбоновой кислоты, которая обозначается такъ же, какъ 2-фениль-цинхонниновая кислота, и имѣетъ формулу  $C_{16}H_{11}NO_2$ . Она кристаллизуется въ маленькія, безцвѣтныя иглы, плавящіяся при  $208^{\circ}$ - $209^{\circ}$ , горька на вкусъ. Въ горячей водѣ она почти не растворима; въ щелочахъ и, при нагрѣваніи, въ разведенныхъ кислотахъ растворяется, образуя соли. Растворяется она въ горячемъ алкоголѣ и ацетонѣ и особенно легко въ кипящей ледяной уксусной кислотѣ. Въ эфирѣ и бензолѣ она растворяется съ трудомъ.

Убѣдившись рядомъ опытовъ на животныхъ въ совершенной безвредности фениль-цинхонниновой кислоты, авторы стали производить опыты съ этимъ препаратомъ на самихъ себѣ и на другихъ здоровыхъ людяхъ. Препарат принимался разовыми дозами въ 0,25—1,0 грм. Наибольшая суточная доза доходила до 5 грм. Субъективно ни въ одномъ случаѣ они никакихъ разстройствъ не наблюдали. Отклоненія отъ нормы найдены были ими лишь въ мочѣ: уже вскорѣ послѣ приема фениль-цинхонниновой кислоты моча выдѣлялась мутной. Эта мутность зависѣла отъ большого количества солей мочевой кислоты, которыя легко опредѣлялись при изслѣдованіи осадка подъ микроскопомъ, а также и соответствующими микрохимическими реакціями. Кристаллы мочевой кислоты въ такой мочѣ появлялись рѣдко. Изслѣдованіе мочи на содержаніе

въ ней фениль-цинхониновой кислоты обнаруживало лишь ничтожные слѣды послѣдней. Количество же выдѣлявшейся мочевой кислоты послѣ приема внутрь фениль-цинхониновой кислоты было рѣзко увеличено по сравненію съ нормальнымъ (на 100<sup>0</sup>/<sub>0</sub>—170<sup>0</sup>/<sub>0</sub>—332<sup>0</sup>/<sub>0</sub>). Такимъ образомъ, по мнѣнію изслѣдователей, появленіе въ осадкѣ мочи послѣ приема фениль-цинхониновой кислоты большого количества уратовъ должно быть объяснено увеличеннымъ содержаніемъ въ такой мочѣ мочевой кислоты. Извѣстно, что салициловая кислота также вызываетъ увеличенное выдѣленіе мочевой кислоты, но оно обычно не превышаетъ 12<sup>0</sup>/<sub>0</sub>—50<sup>0</sup>/<sub>0</sub>. При этомъ въ крови развивается лейкоцитозъ, чего при приемѣ фениль-цинхониновой кислоты авторы не наблюдали.

Въ нѣкоторыхъ случаяхъ авторы опредѣляли одновременно общій азотъ и азотъ пуриновыхъ оснований. Съ этой стороны особыхъ уклоненій послѣ приема фениль-цинхониновой кислоты они не замѣтили. Объясненіе этому интересному явленію авторы предполагаютъ дать слѣдующее: объяснить увеличенное выдѣленіе мочевой кислоты тѣмъ, что фениль-цинхониновая кислота вызываетъ просто усиленное выведение имѣющихся въ организмѣ запасовъ мочевой кислоты,—нельзя: извѣстно, что въ организмѣ здоровыхъ лицъ нѣтъ накопленія запасовъ мочевой кислоты. Нельзя также думать, что выдѣляющаяся въ такихъ случаяхъ въ увеличенномъ количествѣ мочевая кислота имѣетъ источникомъ своего образованія самое фениль-цинхониновую кислоту. Противъ этого говоритъ то обстоятельство, что при приемѣ одинаковыхъ дозъ фениль-цинхониновой кислоты количество выдѣляющейся мочевой кислоты послѣ второго и третьяго дня приема значительно меньше, чѣмъ послѣ перваго дня. Авторы полагаютъ, что фениль-цинхониновая кислота вызываетъ усиленное образованіе въ организмѣ мочевой кислоты, влияя особеннымъ образомъ токсически на тѣ элементы, изъ которыхъ послѣдняя образуется. Это влияніе фениль-цинхониновой кислоты распространяется преимущественно на факторы, опредѣляющіе обра-

зованіе эндогенной мочевой кислоты. Въ пользу этого говорятъ данныя, полученные авторами въ своихъ опытахъ при діетѣ, лишенной пуриновыхъ оснований. Авторы не берутся рѣшать вопросъ, отъ чего зависитъ это усиленное образованіе эндогенной мочевой кислоты: имѣетъ ли въ данномъ случаѣ мѣсто усиленный клѣточный распадъ, или увеличенный обмѣнъ въ клѣточныхъ ядрахъ, или, наконецъ, ускореніе ферментативнаго процесса при окисленіи находящагося въ мышцахъ пуриновыхъ оснований. Кроме того, увеличенное выдѣленіе мочевой кислоты можетъ быть объяснено также задержкой ея разрушенія подъ влияніемъ фениль-цинхониновой кислоты. Однако опыты авторовъ въ этомъ направленіи съ вытяжками изъ органовъ не дали положительныхъ результатовъ.

Въ виду полученныхъ ими столь интересныхъ данныхъ, авторы отмѣтили желательность клиническаго испытанія фениль-цинхониновой кислоты на больныхъ подагрой, а также и въ тѣхъ случаяхъ, гдѣ съ терапевтической цѣлью примѣняется салициловая кислота.

Вскорѣ по появленіи этой работы глубокоуважаемый профессоръ *К. Н. Георгіевскій* предложилъ мнѣ испытать фениль-цинхониновую кислоту на больныхъ завѣдываемой имъ клиники. Мы обратились тогда къ *Chemische Fabrik auf Aktien (vorm. E. Schering)* въ Берлинѣ съ просьбой предоставить въ наше распоряженіе нужное для опытовъ количество фениль-цинхониновой кислоты, которая вскорѣ же и была нами получена въ количествѣ 50 грм.

Первыя же наши изслѣдованія вполне подтвердили данныя приведенныхъ выше авторовъ. Количество выдѣляющейся мочевой кислоты значительно увеличивалось послѣ приема внутрь фениль-цинхониновой кислоты. Вмѣстѣ съ тѣмъ мы замѣтили также и хорошій терапевтическій эффектъ этого препарата у больныхъ подагрическимъ діатезомъ. Последнее обстоятельство заставило насъ шире поставить наши изслѣдованія какъ на больныхъ и здоровыхъ людяхъ, такъ и на животныхъ; мы имѣли въ виду попытаться

подойти ближе къ выясненію причинъ столь замѣчательнаго дѣйствія фениль-цинхонинной кислоты.

Помимо клиническихъ наблюдений, нами были поставлены опыты съ фениль-цинхонинной кислотой въ физиолого-химической лабораторіи Императорскаго Харьковскаго университета подъ руководствомъ глубокоуважаемаго профессора *Р. П. Кримберга*, а также и въ фармакологической лабораторіи глубокоуважаемаго профессора *С. А. Попова*, подъ его руководствомъ. Послѣднія изслѣдованія были нами произведены съ цѣлью выяснить возможные противопоказанія къ примѣненію фениль-цинхонинной кислоты у людей.

Потребное для всѣхъ этихъ изслѣдованій количество фениль-цинхонинной кислоты все время любезно предоставлялось въ наше распоряженіе вышеупомянутой фабрикой химическихъ препаратовъ совершенно безвозмездно. Оувѣдомившись изъ частнаго нашего письма о благоприятныхъ результатахъ нашихъ изслѣдованій, администрація фабрики сообщила намъ, что фениль-цинхонинной кислотѣ она присвоила названіе „атофанъ“, каковымъ именемъ и просила насъ пользоваться при обнародованіи нашей работы.

Мы это вскорѣ же и сдѣлали, помѣстивъ въ апрѣльской книжкѣ за 1910 г. Харьковскаго Медицинскаго Журнала статью: „Къ вопросу о вліяніи фениль-цинхонинной кислоты (атофана) на выдѣленіе мочевой кислоты у больныхъ подагрическимъ діатезомъ и у ревматиковъ“<sup>2)</sup>. Такимъ образомъ, атофанъ былъ введенъ нами въ разрядъ другихъ лѣчебныхъ средствъ при подагрѣ и ревматизмѣ. Удовлетворяя одному изъ существеннѣйшихъ показаній при лѣченіи подагры—уменьшенію количества мочевой кислоты въ организмѣ больного—, атофанъ по праву занялъ въ настоящее время видное мѣсто въ ряду другихъ противоподагрическихъ средствъ.

Съ цѣлью дать, помимо фактическихъ данныхъ результатовъ нашихъ изслѣдованій, также попытку объясненія столь замѣчательнаго дѣйствія атофана, мы считаемъ нужнымъ предпослать изложе-

нію нашихъ опытовъ краткій очеркъ современнаго состоянія вопроса о сущности и лѣченіи подагры. Этотъ очеркъ сдѣланъ нами по доступнымъ намъ литературнымъ источникамъ. Къ сожалѣнію, не всѣмъ намъ удалось пользоваться въ оригинальномъ изложеніи. Нѣкоторые изъ нихъ составляютъ библиографическую рѣдкость вообще, другихъ—очень трудно или даже совсѣмъ нельзя было достать въ Харьковѣ. Въ такихъ случаяхъ намъ приходилось пользоваться этими трудами или въ изложеніи другихъ авторовъ, или рефератами. Это обстоятельство отмѣчалось каждый разъ въ литературномъ указателѣ.

## Введение.

Краткій историческій очеркъ о подагрѣ и современное состояніе вопроса о сущности ея и ея лѣченіи.

Подагра была извѣстна уже въ глубокой древности. О подагрѣ упоминается уже въ библіи и талмудѣ, хотя *Ebstein*<sup>3)</sup> думаетъ, что врядь ли этому слову тамъ можно придавать такое же значеніе, какое съ нимъ связывали впоследствии. Уже въ формулахъ *Гиппократа*<sup>4)</sup> имѣются ясныя указанія на существованіе подагры въ его время въ юго-восточной Европѣ. Первые болѣе подробныя свѣдѣнія о подагрѣ встрѣчаются въ трудахъ римскихъ врачей, жившихъ въ I и II в.в. по Р. Хр. [*Celsus*<sup>5)</sup>, *Seneca*<sup>6)</sup>, *Aretaeus*<sup>7)</sup>, *Galen*<sup>8)</sup>]. *Александръ* изъ *Траллеса*<sup>9)</sup> даетъ уже достаточно подробное описаніе этого заболѣванія и удѣляетъ также много мѣста способамъ его лѣченія (VI в. по Р. Хр.). Затѣмъ мы встрѣчаемъ упоминаніе о подагрѣ лишь въ XVI вѣкѣ въ трудѣ *Noël du Fail* „Les contes et discours d'Eutrope“<sup>10)</sup>. Болѣе же подробное ея описаніе находимъ мы у *Sydenham*'а<sup>11)</sup> и *Sennert*'а<sup>12)</sup> (XVII в.). Много писали о подагрѣ также *Hector Mithoff*<sup>13)</sup> и *Boerhave*<sup>14)</sup> (XVII в.). Послѣдній въ своей работѣ упоминаетъ о томъ, что этимъ вопросомъ до него интересовались уже многіе авторы, вслѣдствіе чего и создалась уже обширная литература въ этой области. И позже вопросу о подагрѣ удѣлялось много вниманія. О ней писали: *van-Swieten*<sup>15)</sup>, *de Haën*<sup>16)</sup>, *Raicus*<sup>17)</sup>, *Cullen*<sup>18)</sup>, *Sutton*<sup>19)</sup>, *Todd*<sup>20)</sup>, *Scudamore*<sup>21)</sup>, *J. Henle*<sup>22)</sup>.

Однако ни одинъ изъ вышеприведенныхъ авторовъ не стоялъ на правильной отправной точкѣ зрѣнія на *materia reppans* при подагрѣ, несмотря на то, что къ тому времени уже была открыта мочева кислота *Scheele*<sup>23)</sup> и *T. O. Bergmann*'омъ<sup>24)</sup>, а *Wollaston*<sup>25)</sup> показалъ, что подагрическія отложенія въ массѣ состоятъ изъ мочевои кислоты. Впервые поставилъ вопросъ на правильную научную почву *Garrod*<sup>26)</sup>. Его изслѣдованія крови и мочи показали, что больные подагрой

выдѣляютъ въ общемъ меньше мочевои кислоты, чѣмъ здоровые. Особенно рельефно это наблюдается передъ и во время остраго приступа подагры. При этомъ въ крови находится повышенное количество мочевои кислоты. Послѣднее *Garrod*<sup>26)</sup> доказалъ при помощи своего извѣстнаго способа съ ниткой. Кроме того, онъ производилъ также и прямые опыты опредѣленія мочевои кислоты въ крови у подагриковъ и находилъ ее въ количествахъ отъ 0,025 до 0,175‰. Теорія *Garrod*<sup>26)</sup> сводится въ виду этого къ слѣдующему: почка подагриковъ выдѣляетъ мочевою кислоту не такъ быстро, какъ эта послѣдняя образуется въ организмѣ. Подъ вліяніемъ нѣкоторыхъ извѣстныхъ, но различныхъ обстоятельствъ особенно рѣзко страдаетъ выдѣлительная способность почки въ отношеніи мочевои кислоты. Слѣдствіемъ этого является накопленіе въ крови мочевои кислоты, отъ которой организмъ старается избавиться, выдѣляя ее въ различныя ткани. Въ крови количество мочевои кислоты тогда уменьшается; раздраженіе же тканей отъ выпавшей въ нихъ мочевои кислоты даетъ то, что извѣстно какъ подагрическій приступъ. Помимо переполненія крови мочевою кислотой, выпаденію этой послѣдней въ ткани, по мнѣнію *Garrod*<sup>26)</sup>, способствуетъ также пониженіе щелочности крови, которое онъ нашелъ у подагриковъ.

Съ тѣхъ поръ мочева кислота была признана всѣми изслѣдователями за причину, вызывающую заболѣваніе подагрой.

По мѣрѣ того, какъ мѣнялись взгляды на условія и мѣста образованія въ организмѣ мочевои кислоты, претерпѣвали и различныя измѣненія взгляды на сущность подагры. *Charcot*<sup>27)</sup> думалъ, что увеличенное образованіе мочевои кислоты въ организмѣ зависитъ отъ нарушенія функціи печени. *Cantani*<sup>28)</sup> полагалъ, что отложенія мочевои кислоты въ суставахъ и хрящахъ зависятъ отъ нарушенія питанія этихъ тканей.

Переходя далѣе къ изложенію взглядовъ на сущность подагры въ болѣе современную намъ эпоху, остановимся прежде всего на изложеніи ученія *W. Ebstein*'а<sup>3)</sup>.

Касаясь въ началѣ своего труда вопроса о тѣхъ признакахъ, которые характеризуютъ подагрическія отложения, авторъ находитъ, что эти послѣднія могутъ быть только на мѣстахъ, уже ранѣе подвергнувшихся процессу омертвѣнія. Такимъ образомъ, по его мнѣнію, при подагрѣ омертвѣніе тканей является первичнымъ, отложение же въ нихъ солей мочевой кислоты—явленіемъ вторичнымъ. Отмирание же отдѣльныхъ тканей у подагриковъ происходитъ отъ того, что у нихъ въ крови циркулируетъ мочевая кислота и ея соединенія, оказывающія вредныя воздѣйствія на различныя ткани. Автору удалось получить подтверждающія его взгляды данныя: онъ перевязывалъ мочеточники у пѣтуховъ и впрыскивалъ имъ подъ кожу хромово-кислыя соли, вліяющія токсически на ткани живого организма. Въ результатъ этихъ опытовъ онъ получалъ у пѣтуховъ въ различныхъ органахъ отложения, аналогичныя подагрическимъ узламъ. Что же касается вопроса о токсическомъ воздѣйствіи мочевой кислоты на животныя ткани, то объ этомъ свойствѣ ея писалъ уже *Garrod*<sup>26)</sup>. Послѣдній полагалъ, что соли мочевой кислоты, являясь для живыхъ тканей постороннимъ элементомъ, вызываютъ въ нихъ реактивныя воспаленія.

То же встрѣчаемъ мы у *Cornil*'я и *Ranvier*<sup>29)</sup>.

*Damsch*<sup>30)</sup> наблюдалъ измѣненія въ почечныхъ канальцахъ у кроликовъ послѣ введенія имъ въ кровь солей мочевой кислоты.

*Ebstein*<sup>3)</sup> повторилъ эти опыты съ чистой мочевой кислотой. Вводя ее въ кровь кроликамъ, онъ наблюдалъ у нихъ значительныя поврежденія почечныхъ канальцевъ.

Аналогичные результаты получены *Spiegelberg*'омъ<sup>31)</sup>, *Aschoff*'омъ<sup>32)</sup>, *Kraus*'омъ<sup>33)</sup> и *Honigmann*'омъ<sup>34)</sup>.

*Minkowski*<sup>35)</sup> отмѣтилъ подобныя же измѣненія въ почкахъ животныхъ послѣ введенія имъ въ кровь аденина.

Однако *Schittenhelm*<sup>36)</sup> указываетъ на относительную неядовитость послѣдняго для тканей кролика, а *Krüger* и *Schmid*<sup>37)</sup> подтверждаютъ то же для человѣка.

Въ послѣднее время *W. His d. J.*<sup>38)</sup> подтвердилъ ядовитость растворовъ кислаго мочекаислого натра, которые онъ вводилъ кроликамъ въ брюшную полость и въ суставы.

Такимъ образомъ, токсичность мочевой кислоты для тканей организма можетъ считаться въ настоящее время установленной.

Причинами же накопленія въ организмѣ мочевой кислоты, по мнѣнію *Ebstein*'а<sup>3)</sup>, могутъ служить, съ одной стороны, увеличенное ея образование въ мышцахъ и костномъ мозгу, а также уклоненія отъ нормы въ промежуточномъ обменѣ пуриновыхъ тѣлъ; съ другой стороны, этому же можетъ способствовать замедленное ея выдѣленіе изъ организма вслѣдствіе нарушенной дѣятельности почекъ. *Ebstein*<sup>3)</sup> въ виду этого дѣлитъ подагру на первичную подагру конечностей и первичную почечную подагру.

*Pfeiffer*<sup>39)</sup> также полагалъ, что при подагрѣ имѣется нарушеніе выдѣлительной дѣятельности почекъ въ отношеніи мочевой кислоты безъ нарушенія, однако, ихъ анатомической цѣлости. Слѣдствіемъ этого можетъ явиться въ организмѣ накопленіе мочевой кислоты.

Однако эта теорія не получила дальнѣйшаго развитія.

Въ послѣднее время *Minkowski*<sup>40)</sup> выдвинулъ новую теорію, пытающуюся выяснить причины задержки и накопленія въ организмѣ мочевой кислоты. Онъ говоритъ, что обычно мочевая кислота находится въ крови слабо связанная съ нуклеиновой кислотой или съ какимъ-либо продуктомъ расщепленія послѣдней. Въ такомъ видѣ она легко выдѣляется черезъ почки и не можетъ быть открыта въ крови извѣстными намъ способами. При подагрѣ же не вся мочевая кислота находится въ крови въ такомъ нормальномъ связанномъ соединеніи, слѣдствіемъ чего и является затрудненіе въ выведеніи ея изъ организма.—*Gudzent*<sup>41)</sup> находитъ, что мочевая кислота циркулируетъ въ крови въ видѣ двухъ изомерныхъ формъ *Mononatriumurat'a*—*Lactamurat* и *Lactimurat*—, изъ которыхъ вторая трудно растворима; *Lactam*-форма очень быстро и легко можетъ

переходить въ Lactim-форму. У подагриковъ вследствие затрудненнаго выведения, а слѣдовательно, и болѣе длительной циркуляціи въ крови менѣе растворимой формы, создаются болѣе благоприятныя условія для выпаденія мочевоы кислоты. Причины же преимущественнаго ея выпаденія въ хрящахъ, по мнѣнію автора, еще не ясны. Чисто физически этому могутъ способствовать холодъ, явленія застоя; быть-можетъ, не малую роль въ этомъ играетъ большее содержание въ хрящахъ натра.

*Umber*<sup>42)</sup> находитъ, что хрящи обладаютъ особымъ средствомъ къ мочевоы кислотѣ. Но это слишкомъ общая мысль.

По вопросу о формѣ, въ которой циркулируетъ мочевоы кислота въ крови, *Ebstein*<sup>3)</sup> полагаетъ, что она находится въ видѣ натроннаго соединенія.

*Pollenz*<sup>43)</sup> установилъ 3 различныхъ соединенія мочевоы кислоты въ крови: 1) *Heminatriumurat*— $C_5H_3N_4O_3Na + C_5H_4N_4O_3$ ; 2) *Mononatriumurat*— $C_5H_3N_4O_3Na$ ; 3) *Binatriumurat*— $C_5H_2N_4O_6Na_2$ .

*Pollenz*<sup>43)</sup> и *Roberts*<sup>44)</sup> полагаютъ, что въ мочѣ мочевоы кислота находится въ видѣ *Mononatriumurat*'а. По вопросу же о томъ, въ какомъ видѣ она находится въ крови, мнѣнія ихъ расходятся. Первый полагаетъ, что избытокъ солей натрія и калия въ крови легко соединяется съ мочевоы кислотой, образуя *Mononatriumurat*, тогда какъ второй считаетъ это мало вѣроятнымъ, въ виду трудной растворимости этой соли. *Binatriumurat*, по мнѣнію обоихъ авторовъ, не можетъ держаться въ крови, такъ какъ избытокъ углекислоты въ послѣдней легко отнимаетъ у него частицу натрія, вследствие чего онъ переходитъ въ *Mononatriumurat*.

*His*<sup>45)</sup>, *Brugsch* и *Schittenhelm*<sup>46)</sup> считаютъ, что щелочи понижаютъ растворимость мочевоы кислоты, т. е. переводятъ ее изъ *Hemi* въ *Mononatriumurat*.

*Van-Loghem*<sup>47)</sup> посвящаетъ свою работу вопросу о причинахъ выпаденія мочевоы кислоты у подагриковъ. Впрыскивая кроликамъ, которые, какъ извѣстно, сами не образуютъ мочевоы кислоты, подѣ

кожу  $\frac{1}{2}$  mgr. покупной мочевоы кислоты, онъ находилъ у нихъ спустя нѣкоторое время превращеніе этой послѣдней въ *Mononatriumurat*. Подѣ влияніемъ соды этотъ процессъ ускорялся. Соляная же кислота влияла въ обратномъ направленіи, препятствуя такому превращенію. Авторъ полагаетъ, что всѣ щелочи дѣйствуютъ аналогично содѣ.

*S. Kohn*<sup>48)</sup> находитъ, напротивъ, что вышеуказанными свойствами обладаетъ лишь натръ, тогда какъ дѣйствіе калия будетъ инымъ. Онъ ставилъ свои опыты подобно тому, какъ ихъ ставилъ *van-Loghem*<sup>47)</sup>. Впрыскивая кроликамъ мочевоы кислоту и кормя ихъ рисомъ, который содержитъ на 1000,0 грм.—натрія 0,03, а калия 1,0 грм., онъ не получалъ превращенія мочевоы кислоты въ *Mononatriumurat*. При рисѣ же и содѣ такое превращеніе имѣло мѣсто. При рисѣ и  $33\frac{1}{3}\%$  растворѣ *liq. kali carbonici* превращенія мочевоы кислоты въ *Mononatriumurat* не происходило. Изъ своихъ опытовъ авторъ дѣлаетъ выводъ, что превращеніе мочевоы кислоты въ ея натронныя—трудно растворимыя—соли способствуетъ обильное содержаніе натра въ крови. Противоположное же дѣйствіе соляной кислоты зависитъ отъ сильнаго средства хлора къ натру, который и связываетъ весь избытокъ послѣдняго въ крови. Хлористый натръ, вследствие своего прочнаго соединенія хлора съ натромъ, дѣйствуетъ въ этомъ отношеніи менѣе интенсивно, чѣмъ другія соединенія натра. И въ этомъ авторъ убѣдился на опытѣ. Слѣдовательно, по мнѣнію автора, выпаденіе въ крови солей мочевоы кислоты находится въ зависимости отъ количества находящихся въ крови натра и калия. Причину же преимущественнаго отложенія уратовъ въ хрящахъ авторъ видитъ въ болѣе бѣдномъ содержаніи калия въ этихъ послѣднихъ. Отсюда вытекаетъ и возможность терапевтическаго воздѣйствія на подагру: пища должна быть богата калиемъ и, по возможности, не содержать натра. Въ послѣднее время все болѣе и болѣе развивался взглядъ на подагру какъ на извѣстное нарушеніе обмѣна пуриновыхъ тѣлъ.

Это учение развивалось постепенно и было тѣсно связано съ успѣхами въ области химіи. Долгое время мочевая кислота считалась продуктомъ бѣлковаго обмена веществъ, что въ настоящее время всѣми уже оставлено. Мочевая кислота имѣетъ родоначальникомъ пуриновыя основанія.

*Wöhler* и *Liebig* <sup>49)</sup> отмѣтили существующее родство между мочевой кислотой и гипоксантиномъ.

*Meissner* <sup>50)</sup> указалъ на происхожденіе мочевой кислоты отъ ксантиновыхъ основаній. *Scherer* <sup>51)</sup> нашелъ мочевую кислоту наравнѣ съ гипоксантиномъ въ селезеночной мякоти и въ крови больныхъ бѣлокровіемъ.

Послѣднее подтвердили также *Mosler* и *Körner* <sup>52)</sup>.

*Ranke* <sup>53)</sup> полагалъ, что селезеночная мякоть является главнымъ источникомъ образованія мочевой кислоты.

По мнѣнію *Salkowsk*'аго <sup>54)</sup>, увеличеніе мочевой кислоты въ крови у лейкомиковъ объясняется переполненіемъ послѣдней составными частями селезеночной мякоти — ксантиновыми основаніями.

Однако попытки доказать это экспериментально на животныхъ, сдѣланныя вначалѣ *Kerner*'омъ <sup>55)</sup>, *Nencki* и *Siber*'омъ <sup>56)</sup>, не удались.

Впослѣдствіи *Miecher* <sup>57)</sup> изолировалъ въ сперматозоидахъ осетра нуклеиновую кислоту, которая при своемъ расщепленіи давала пуриновыя основанія.

А послѣ него *Kossel* <sup>58)</sup> занялся детальнымъ изученіемъ нуклеиновъ, которые были признаны за составную часть клѣточныхъ ядеръ. *Kossel* <sup>59)</sup> доказалъ, что органы животныхъ содержатъ въ своемъ составѣ гораздо больше гипоксантина, чѣмъ это было извѣстно до того времени. Онъ также высказалъ мнѣніе, что мочевая кислота происходитъ изъ гипоксантина.

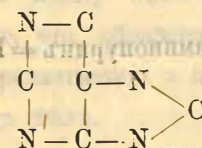
*Stadthagen*'у <sup>60)</sup> не удалось все-же получить у собакъ повышеннаго выдѣленія мочевой кислоты послѣ кормленія ихъ нуклеиномъ и гуаниномъ.

*Mach* <sup>61)</sup> первый получилъ окисленіе гипоксантина въ мочевую кислоту у птицъ.

*Horbaczewsk*'ому <sup>62)</sup> удалось показать, что мочевая кислота, наравнѣ съ адениномъ, гуаниномъ, ксантиномъ и гипоксантиномъ, является продуктомъ распада ядернаго вещества: чѣмъ больше этотъ распадъ, тѣмъ большее количество ксантиновыхъ основаній будетъ образовываться. Главнымъ источникомъ содержанія этого ядернаго вещества служатъ, по мнѣнію *Horbaczewsk*'аго <sup>63)</sup>, бѣлыя тѣльца крови.

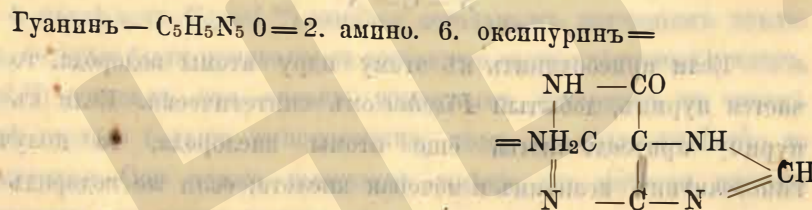
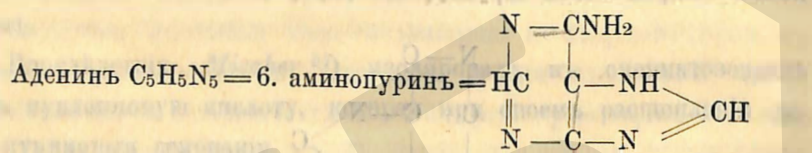
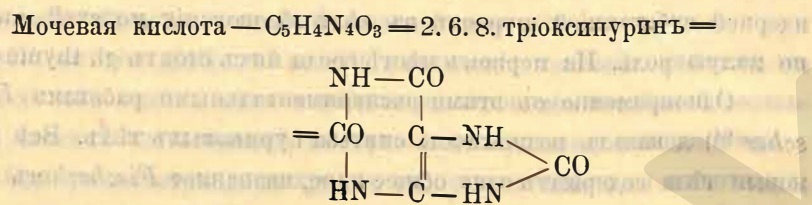
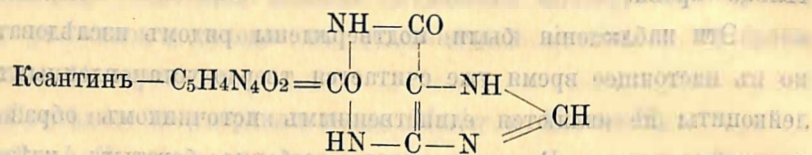
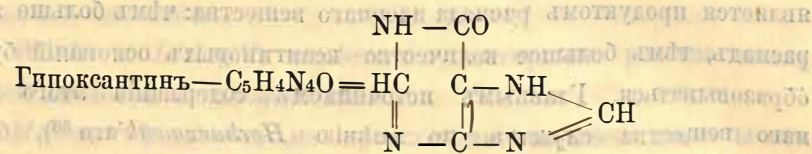
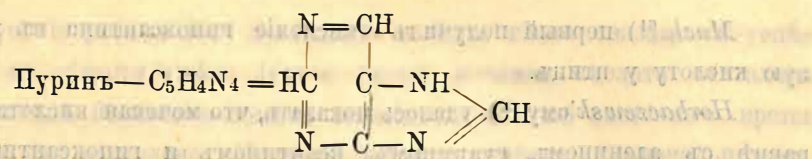
Эти наблюденія были подтверждены рядомъ исследователей; но въ настоящее время уже считается твердо установленнымъ, что лейкоциты не являются единственнымъ источникомъ образованія мочевой кислоты. Рядъ органовъ, особенно богатыхъ клѣточной ядерной субстанціей, играетъ въ дѣлѣ образованія мочевой кислоты не малую роль. На первомъ мѣстѣ среди нихъ стоитъ *gl. thymus*.

Одновременно съ этими экспериментальными работами *E. Fischer* <sup>64)</sup> доказалъ возможность синтеза пуриновыхъ тѣлъ. Всѣ пуриновыя тѣла содержатъ одно общее ядро, названное *Fischer*'омъ пуриновымъ ядромъ. Его структурная формула:



Если присоединить къ этому ядру атомы водорода, то получается пуринъ, добытый *Fischer*'омъ синтетически. Если къ этому пурину присоединяются еще атомы кислорода, то получаютъ гипоксантинъ, ксантинъ и мочевая кислота; если же водородъ замѣняется амидомъ NH<sub>2</sub>, то мы получимъ аденинъ; при присоединеніи къ послѣднему атома кислорода получается гуанинъ.

Такимъ образомъ, пуриновыя тѣла имѣютъ слѣдующія структурныя формулы:



*Fischer* показалъ, что между отдельными членами этой цѣпи существуютъ безчисленные переходы. Ему удалось получить искусственно изъ мочевой кислоты каждый членъ этой цѣпи отдельно.

Вмѣстѣ съ тѣмъ дальнѣйшимъ изслѣдователямъ удалось показать увеличеніе выдѣляющейся мочевой кислоты при кормленіи животныхъ нуклеиновыми веществами.

*Minkowski* <sup>35)</sup> кормилъ собакъ зобной железой и находилъ у нихъ въ мочѣ увеличенное количество мочевой кислоты, а также и аллантинъ. Онъ объясняетъ это явленіе переходомъ въ мочевую кислоту и аллантинъ—атомной группы пуринового ядра, содержащейся въ нуклеинахъ зобной железы. Но это происходитъ, по мнѣнію автора, только въ томъ случаѣ, если эти атомныя группы пуринового ядра введены въ организмъ въ органическомъ соединеніи съ остаткомъ нуклеиновой кислоты. Введеніе же отдѣльныхъ продуктовъ расщепленія нуклеиновой кислоты такихъ результатовъ не даетъ.

*Minkowski* <sup>35)</sup> нашелъ еще, что гипоксантинъ, введенный собакѣ внутрь, выдѣляется у нея въ видѣ мочевой кислоты и аллантина, а у человѣка—только въ видѣ мочевой кислоты.

*O. Loewi* <sup>65)</sup> упоминаетъ, между прочимъ, о томъ, что кормленіе зобной железой, при одномъ и томъ же пищевомъ режимѣ, вызываетъ увеличенное выдѣленіе какъ мочевой, такъ и фосфорной кислоты; отношеніе, въ какомъ выдѣляются обѣ эти составныя части мочи, сохраняется между ними постояннымъ. Этотъ фактъ говоритъ въ пользу того, что образовавшаяся въ организмѣ мочевая кислота дальше не разлагается, а является конечнымъ продуктомъ обмѣна пуриновыхъ тѣлъ.

О томъ, что нуклеиновыя кислоты вліяютъ на количество выдѣляющейся мочевой кислоты, имѣются доказательства въ работахъ различныхъ авторовъ. Одни изъ нихъ занимались изслѣдованіемъ о соотношеніи между мочевой кислотой и количествомъ бѣлыхъ тѣлецъ у человѣка. Изъ цѣлаго ряда работъ по этому вопросу мы укажемъ на слѣдующихъ авторовъ: *P. Jacob* и *M. Krüger* <sup>66)</sup>, *W. Kühnau* <sup>67)</sup>, *Schreiber* и *Zandy* <sup>68)</sup> и др.

Толчкомъ ко всѣмъ этимъ работамъ послужило указаніе *Horbaczewski* <sup>69)</sup> на то, что усиленное выдѣленіе мочевой кислоты

послѣ приѣма внутрь нуклеиновой кислоты зависитъ отъ получающагося при этомъ лейкоцитоза.

Дѣйствительно, изъ работъ вышеупомянутыхъ авторовъ видно, что количество мочевой кислоты въ мочѣ рѣзко повышается, какъ только въ организмѣ происходитъ большое разрушеніе бѣлыхъ кровяныхъ тѣлецъ (шеймонія въ періодѣ разрѣшенія, Лейкемія и пр.). Это понятно, если вспомнить, что въ ядерномъ веществѣ лейкоцитовъ содержится много нуклеиновой кислоты. Но и сама нуклеиновая кислота, введенная въ организмъ, вызываетъ увеличеніе выдѣляющейся мочевой кислоты за счетъ имѣющихся въ ней пуриновыхъ тѣлъ [*Burian* и *Schur* <sup>70</sup>), *Weintraud* <sup>71</sup>)].

Эти послѣдованія о соотношеніи между нуклеиномъ и пуриновыми основаниями—съ одной стороны и мочевой кислотой—съ другой также многочисленны.

Упомянемъ здѣсь еще нѣкоторые: *J. Strauss* <sup>72</sup>), *M. Krüger* и *J. Schmid* <sup>73</sup>), *Brugsch* и *Schittenhelm* <sup>74</sup>), *A. Schittenhelm* и *E. Bendix* <sup>75</sup>) и др. Изъ всѣхъ этихъ послѣдованій ясно, что появляющаяся въ мочѣ мочевая кислота происходитъ изъ пуриновыхъ оснований независимо отъ того, въ свободной или въ связанной формѣ они введены въ организмъ. То же можемъ подтвердить и мы на одномъ случаѣ, когда введение большой внутрь 2,0 нуклеиново-кислого натрія вызвало рѣзкое увеличеніе въ выдѣленіи мочевой кислоты, державшееся въ теченіе 4 дней (см. табл. 1).

Подтвержденія этихъ опытовъ о непосредственномъ переходѣ пуриновыхъ оснований въ мочевую кислоту мы имѣемъ еще въ рядѣ систематическихъ послѣдованій надъ вліяніемъ вытяжекъ различныхъ органовъ на пуриновыя основания.

*Spitzer* <sup>76</sup>) показалъ, что экстракты изъ печени и селезенки подъ вліяніемъ кислорода воздуха способны переводить какъ оксипурины, такъ и аминопурины въ мочевую кислоту; изъ послѣднихъ однако мочевая кислота образуется въ меньшемъ количествѣ, чѣмъ изъ первыхъ.

Таблица 1-я.

Годъ, мѣсяцъ и число	Количество мочи	Удельный въсь мочи	Количество мочевой кислоты	% % увеличенія мочевой кислоты	Діета	Примѣчанія
29. XI. 10	700 с. см.	1010	0,315	—	2 стакана молока,	
1. XII. 10	850 с. см.	1015	0,416	—	молочная каша,	
2. XII. 10	850 с. см.	1020	0,578	39 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>	кисель, чай, хлѣбъ	2,0 natr. nuclein.
3. XII. 10	550 с. см.	1019	0,825	100 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>		
4. XII. 10	1000 с. см.	1005	0,52	22 <sup>0</sup> / <sub>100</sub>		
5. XII. 10	500 с. см.	—	0,310	—		

*Wiener* <sup>77</sup>) при аналогичной постановкѣ опытовъ нашелъ, что вытяжки изъ печени превращаютъ гипоксантинъ въ мочевую кислоту.

Ислѣдованія *Schittenhelm*'а <sup>78</sup>) по этому вопросу даютъ уже болѣе полную картину этихъ процессовъ. Онъ показалъ, что вытяжки изъ селезеночной мякоти способны прямо количественно образовывать мочевую кислоту изъ амино- и оксипуриновъ. Въ другой своей работѣ <sup>79</sup>) онъ привелъ доказательства тому, что этой же способностью обладаютъ вытяжки изъ печени, легкихъ, мышцъ, почекъ, кишечника и даже изъ краснаго костнаго мозга. Онъ наблюдалъ превращеніе гуанина въ ксантинъ, а послѣдняго уже въ мочевую кислоту; аденинъ же превращался сначала въ гипоксантинъ, этотъ послѣдній въ ксантинъ, а потомъ уже въ мочевую кислоту. *Schittenhelm* <sup>78</sup>) пришелъ къ заключенію, что эти процессы превращенія пуриновыхъ оснований въ мочевую кислоту зависятъ отъ присутствія въ вытяжкахъ изъ органовъ особыхъ ферментовъ; изъ мякоти селезенки ему удалось даже частью выдѣлить эти ферменты. Эти ферменты слѣдующіе: 1) нуклеаза — расщепляющая

сложную молекулу нуклеопротейда и освобождающая пуриновые основания; 2) дезампдаза—переводящая аденинъ и гуанинъ въ гипоксантинъ и ксантинъ; 3) оксидаза—окисляющая ксантинъ въ мочевую кислоту и 4) уриколитическій ферментъ—подвергающій мочевую кислоту дальнѣйшему расщепленію.

Существованіе нуклеазы подтвердили экспериментально *T. Araki*<sup>80)</sup> и *F. Sachs*<sup>81)</sup>.

Присутствіе дезамидирующихъ ферментовъ подтвердилъ *Jones*<sup>82)</sup> при своихъ опытахъ надъ аутолизомъ органовъ. Онъ полагаетъ только, что существуютъ два дезамидирующихъ фермента: аденаза и гуаназа.

Однако послѣднее опровергаютъ *Schittenhelm*<sup>83)</sup>, *Schittenhelm* и *Schmid*<sup>84)</sup>, а также и *Burian*<sup>85)</sup>. Они нашли дезамидирующій ферментъ въ селезенкѣ человѣка.

Существованіе оксидазы, или, какъ ее называетъ *Burian*<sup>86)</sup>, ксантиноксидазы, явствуетъ уже изъ опытовъ *Horbaczewsk*'аго, *Spitzer*'а<sup>76)</sup> и *Wiener*'а<sup>77)</sup>.

Существованіе уриколитическаго фермента подтверждается работами *Wiener*'а<sup>87)</sup>, *Ascoli*<sup>88)</sup>, *Schittenhelm*'а<sup>89)</sup> и *Burian*'а<sup>86)</sup>. Этотъ ферментъ былъ найденъ въ печени, почкахъ, мышцахъ.

*Wiechowski* и *Wiener*<sup>90)</sup> изслѣдовали подробно этотъ ферментъ и выработали методъ его изолированія. *Wiechowski*<sup>91)</sup> показалъ затѣмъ, что этотъ ферментъ является окисляющимъ ферментомъ, переводящимъ легко мочевую кислоту въ аллантоинъ.

Образованіе аллантоина при аутолизѣ печени собаки доказалъ еще *Pohl*<sup>92)</sup>.

*W. Künzel* и *A. Schittenhelm*<sup>93)</sup> показали, что процессъ разрушенія мочевой кислоты идетъ очень быстро. Всѣ эти данныя получены при опытахъ на животныхъ.

Съ вытяжками изъ органовъ людей не удалось съ несомнѣнностью показать существованіе разрушающаго мочевую кислоту фермента [*Wiechowski*<sup>93)</sup>].

Однако опыты *Frank*'а и *Schittenhelm*'а<sup>94)</sup> съ обмѣномъ веществъ показали, что мочевая кислота все-же разрушается до степени мочевины.

Такимъ образомъ, въ настоящее время господствуетъ взглядъ, что мочевая кислота образуется въ организмѣ млекопитающихъ какъ продуктъ обмѣна пуриновыхъ тѣлъ, при чемъ процессъ ея образованія сводится къ ряду ферментативныхъ процессовъ, происходящихъ въ организмѣ.

Если теперь уже ясно, что источникомъ образованія мочевой кислоты въ организмѣ служатъ пуриновые основания, то очень существеннымъ является выясненіе вопроса о происхожденіи въ организмѣ пуриновыхъ оснований. Этому отдѣлу много вниманія удѣлили *Burian* и *Schur*<sup>95)</sup>. Выдѣляющуюся изъ организма мочевую кислоту они дѣлятъ на двѣ части, беря исходной точкой для такого дѣленія различныя источники образованія мочевой кислоты въ организмѣ. Одна часть мочевой кислоты образуется изъ пуриновыхъ тѣлъ, вводимыхъ въ организмъ извнѣ, съ пищей. Эту часть авторы предложили называть экзогенной мочевой кислотой. Другая же часть образуется изъ пуриновыхъ тѣлъ, уже существующихъ и образующихся въ самомъ организмѣ; ее авторы называютъ эндогенной мочевой кислотой. Она является для даннаго организма, въ нормальномъ его состояніи, величиной постоянной, тогда какъ экзогенная мочевая кислота мѣняется въ зависимости отъ вводимыхъ извнѣ пуриновъ. *Burian* и *Schur*<sup>95)</sup> опредѣляютъ количество эндогенной мочевой кислоты равной 0,3—0,6 за сутки.

*Waldvogel* и *Schreiber*<sup>96)</sup>, впервые обратившіе вниманіе на эту часть мочевой кислоты, считали ее равной 0,2 за сутки.

Несомнѣнно однако, что учесть количество разрушающагося въ организмѣ ядернаго вещества очень трудно, а потому и опредѣленіе такимъ точными цифрами количества выдѣляющейся эндогенной мочевой кислоты представляется намъ не совсѣмъ правильнымъ.

тѣмъ болѣе что въ послѣднее время *Burian*<sup>97)</sup> указалъ еще на одинъ источникъ образованія эндогенной мочевой кислоты:

На основаніи своихъ изслѣдованій онъ заключаетъ, что въ мышцѣ, какъ во время покоя, такъ и во время движенія особенно, образуется гипоксантинъ, который затѣмъ обычнымъ путемъ окисленія переходитъ въ ксантинъ и мочевую кислоту. Такимъ образомъ, не малую роль въ образованіи эндогенной мочевой кислоты играетъ мышца. Само собой разумѣется, что и этотъ факторъ для точнаго вычисленія количества эндогенной мочевой кислоты учету не поддается.

Признавая въ настоящее время мочевую кислоту главнымъ факторомъ, играющимъ видную роль въ патологіи подагры, для насъ весьма важно выяснить вопросъ, является ли она конечнымъ продуктомъ пуринового обмѣна веществъ, или лишь промежуточнымъ звеномъ, подлежащимъ дальнѣйшему расщепленію. Рѣшеніе этого вопроса должно играть большую роль для проведенія цѣлесообразнаго лѣченія подагры. Вѣдь, ясно, что, если мочевая кислота является конечнымъ продуктомъ и образуется при подагрѣ въ избыточномъ количествѣ, то нашей задачей при лѣченіи послѣдней будетъ, съ одной стороны, стремленіе ограничить ея образованіе въ организмѣ, а съ другой—способствовать болѣе быстрому и совершенному ея удаленію изъ организма. Въ томъ же случаѣ, если мочевая кислота будетъ признана лишь промежуточнымъ звеномъ пуринового обмѣна, въ задачу терапіи подагры войдетъ стремленіе не ограничить образованіе мочевой кислоты, а, наоборотъ, способствовать ея дальнѣйшему и болѣе быстрому расщепленію.

Опыты *Voit*'а<sup>98)</sup> и *Salkowsk*'аго<sup>99)</sup> говорятъ въ пользу того, что мочевая кислота является лишь промежуточнымъ продуктомъ въ пуриновомъ обмѣнѣ веществъ; имъ не удалось ни разу опредѣлить количества, соотвѣтствующаго принятой внутрь и выдѣлившейся потомъ мочевой кислоты.

*Salkowski*<sup>99)</sup> нашелъ, что у собакъ принятая внутрь мочевая кислота лишь частично выдѣляется съ мочей въ неизмѣненномъ видѣ:

большая ея часть переходитъ въ аллантоинъ, меньшая—въ мочевины. У кроликовъ же, по его изслѣдованіямъ, большая часть принятой внутрь мочевой кислоты выдѣляется въ видѣ мочевины, меньшая часть—въ неизмѣненномъ видѣ и въ видѣ аллантоина.

Опыты *Ibrahim*'а и *Soetbeer*'а<sup>100)</sup> не дали данныхъ въ пользу всасыванія въ организмѣ мочевой кислоты, принятой внутрь: повидимому, она цѣлкомъ выдѣлялась съ каломъ. Вводя же мочевую кислоту подъ кожу, авторы получали ее затѣмъ въ мочѣ въ количествѣ 75%—98%.

*Bendix* и *Schittenhelm*<sup>101)</sup>, однако, при аналогичныхъ постановкахъ опытовъ съ подкожнымъ введеніемъ мочевой кислоты получали послѣднюю снова въ мочѣ лишь въ незначительномъ количествѣ. Относительно же того, что принятая внутрь мочевая кислота въ мочѣ не выдѣляется, авторы согласны съ *Salkowsk*'имъ. Съ цѣлью доказать возможность дальнѣйшаго расщепленія мочевой кислоты многими авторами ставились опыты съ вытяжками изъ органовъ.

Уже *Stockvis*<sup>102)</sup> наблюдалъ дальнѣйшее расщепленіе мочевой кислоты, подвергая ее воздѣйствію вытяжки изъ печени.

Затѣмъ *Brunton* и *Bokenham*<sup>103)</sup>, а также *Wiener*<sup>97)</sup> указали, что печень, почки и мышцы обладаютъ способностью разрушать мочевую кислоту. Послѣдній нашелъ среди продуктовъ расщепленія мочевой кислоты гликоколь и полагаетъ, что часть мочевой кислоты расщепляется до степени гликоколя. Накопленіе въ крови подагриковъ мочевой кислоты *Wiener* объясняетъ недостаточностью разрушающей мочевую кислоту силы нѣкоторыхъ органовъ.

*Burian* и *Schur*<sup>104)</sup> полагаютъ, что въ организмѣ млекопитающихъ мочевая кислота не разрушается цѣлкомъ. Экзогенные пурины мочи являются частью не разрушенныхъ пуриновъ пищи. Эндогенная мочевая кислота, по ихъ мнѣнію, также можетъ быть легко разрушена въ организмѣ; особенно интенсивно этотъ процессъ идетъ въ печени. Авторы полагаютъ, что выдѣляющаяся въ

не разрушенномъ видѣ мочева кислота выдѣляется потому, что, проходя черезъ почки, она успѣваетъ выдѣлиться наружу прежде, чѣмъ подвергнется дѣйствию того или другого органа. Такимъ образомъ, количество выдѣляющейся мочевои кислоты зависитъ въ значительной мѣрѣ, по ихъ мнѣнiю, отъ степени гиперемiи почекъ. Оказывая то или другое воздѣйствiе на гиперемiю почекъ, можно увеличить количество выдѣляющейся мочевои кислоты, что, конечно, не будетъ говорить въ пользу увеличеннаго ея образованiя. Выдѣленный *Schittenhelm*'омъ<sup>89)</sup> уриколитическiй ферментъ обладаетъ наибольшей силой дѣйствiя при  $t^{\circ}$  въ  $40^{\circ}$  C: при этихъ условiяхъ онъ даетъ разрушенiе мочевои кислоты въ количествѣ 87%, при нагреванiи до  $80^{\circ}$  разрушающая сила его падаетъ.

Способность разрушать мочевою кислоту находили также и у крови *Klemperer*<sup>105)</sup>, *Kionka*<sup>106)</sup> и *Frey*<sup>107)</sup>.

Однимъ изъ продуктовъ расщепленiя мочевои кислоты является гликоколь. На это указывалось *Kionka*<sup>106)</sup> и *Frey*'емъ<sup>107)</sup>.

*Ignatowski*<sup>107)</sup> также нашелъ гликоколь при болѣзняхъ, сопровождающихся лейкоцитозомъ и распадомъ бѣлыхъ кровяныхъ тѣлецъ; выдѣленiе въ такихъ случаяхъ въ мочѣ гликоколя онъ рассматриваетъ какъ результатъ переполненiя крови пуриновыми основанiями и мочевои кислотой.

*Schittenhelm* полагаетъ, что гликоколь является промежуточнымъ продуктомъ расщепленiя мочевои кислоты: конечнымъ продуктомъ расщепленiя послѣдней является мочевина.

Относительно другихъ продуктовъ расщепленiя мочевои кислоты въ настоящее время нельзя ничего сказать съ положительностью.

Противникомъ взглядовъ на возможность дальнѣйшаго расщепленiя мочевои кислоты является *Wiechowski*<sup>109)</sup>. Его опыты съ вытяжками органовъ челоука показали, что мочева кислота не расщепляется дальше, а является конечнымъ продуктомъ обмѣна пуриновыхъ тѣлъ. Тѣ же результаты получилъ онъ при введенiи

себѣ подъ кожу *patr. uricum*. Громадное количество послѣдняго онъ получилъ обратно съ мочей въ видѣ мочевои кислоты (60%—83%). Такимъ образомъ, по мнѣнiю *Wiechowski*'аго<sup>110)</sup>, уриколитическаго фермента у людей не существуетъ, а, слѣдовательно, и нельзя говорить о его патологiи. У собакъ же *Wiechowski*<sup>110)</sup> находилъ конечнымъ продуктомъ пуриноваго обмѣна веществъ аллантоинъ, такъ какъ послѣднiй количественно выдѣляется съ мочей при введенiи мочевои кислоты подъ кожу кроликамъ и собакамъ. У челоука *Wiechowski*'ому<sup>111)</sup> тоже удалось въ послѣднее время получить аллантоинъ въ мочѣ, но только въ ничтожныхъ количествахъ.

Много изслѣдованiй вызвалъ за послѣднее время вопросъ о присутствiи у подагриковъ мочевои кислоты въ крови. Первымъ указалъ на это обстоятельство *Garrod*<sup>26)</sup>.

*Salomon*<sup>112)</sup> занимался изслѣдованiями относительно присутствiя гипоксантина въ организмѣ челоука. Въ виду близости этого послѣдняго къ мочевои кислотѣ, мы приведемъ здѣсь данныя, полученные авторомъ по этому вопросу. Онъ нашелъ, что гипоксантинъ является составною нормальною частью челоукаго костнаго мозга, а также и нѣкоторыхъ железистыхъ органовъ. Онъ находилъ его также постоянно въ крови труповъ людей и собакъ. Въ виду этого постоянное присутствiе гипоксантина въ крови лейкомиковъ, по мнѣнiю автора, не можетъ указывать на специально присущее этой болѣзни нарушенiе обмѣна веществъ. Въ крови живыхъ людей гипоксантинъ не былъ имъ найденъ. Объясненiе этому факту онъ видитъ въ томъ, что гипоксантинъ въ крови живыхъ подвергается дальнѣйшему окисленiю. Если не касаться данныхъ прежнихъ изслѣдователей [*Bence-Jones*<sup>113)</sup>, *Charcot*<sup>114)</sup>, *Ranke*<sup>115)</sup>, *Duckworth*<sup>116)</sup>], полученныхъ при помощи недостаточно точныхъ методовъ определенiя мочевои кислоты въ крови, то первый изъ изслѣдователей по этому вопросу, произведшiй точныя изслѣдованiя, былъ *G. Klemperer*<sup>117)</sup>. Онъ нашелъ у 3-хъ подагриковъ во время приступовъ въ крови мочевою кислоту въ количествѣ 0,006—0,009%.

*Magnus-Lewy*<sup>118</sup>), изслѣдуя кровь подагриковъ, находилъ въ ней довольно большія количества мочевой кислоты—3—7 mgm. на 100 куб. сант. У здоровыхъ людей онъ также находилъ мочевую кислоту, но только въ значительно меньшемъ количествѣ. Онъ считаетъ причиною накопленія въ крови мочевой кислоты пониженную пропускную способность почекъ въ отношеніи послѣдней.

Мочевую кислоту въ крови находили также при нефритахъ *Garrod*<sup>26</sup>), *Kam*<sup>119</sup>), *v. Jaksch*<sup>120</sup>).

*K. Petren*<sup>121</sup>) на основаніи своихъ изслѣдованій полагаетъ, что мочевая кислота въ крови челоѣка встрѣчается при цѣломъ рядѣ заболѣваній. Въ крови млекопитающихъ онъ ея не находилъ. Онъ полагаетъ, что появленіе мочевой кислоты въ крови должно быть объяснено задержкой въ ея выведеніи, а не усиленнымъ образованіемъ.

*Brugsch*<sup>122</sup>) тоже находилъ въ крови подагриковъ мочевую кислоту. Въ крови лейкомиковъ, на ряду съ мочевой кислотой, онъ находилъ пуриновые основанія. Этимъ онъ объясняетъ отсутствіе артритизма у лейкомиковъ, такъ какъ его опыты объ условіяхъ отложенія мочевой кислоты въ хрящахъ показали, что присутствіе пуриновыхъ основаній препятствуетъ отложенію уратовъ.

*Brugsch* и *Schittenhelm*<sup>123</sup>) произвели уже болѣе подробныя изслѣдованія по этому вопросу. Въ 7 изслѣдованныхъ ими случаяхъ подагры при длительной діетѣ, лишенной пуриновыхъ основаній, они всегда находили мочевую кислоту въ крови. У не подагриковъ же изъ 8 изслѣдованныхъ при аналогичныхъ условіяхъ случаевъ они нашли мочевую кислоту въ крови только у 2-хъ (нефриты).

*B. Bloch*<sup>124</sup>) подтвердилъ эти данныя на одномъ изслѣдованномъ имъ случаѣ подагры.

Изъ многихъ теорій, которыя выставлялись различными авторами для объясненія сущности подагры, о которыхъ намъ уже приходилось говорить выше, въ послѣднее время наибольшаго признанія достигла теорія, выдвинутая *Brugsch*'емъ и *Schittenhelm*'омъ<sup>125</sup>), основанная на патологіи нуклеинового обмѣна веществъ.

Для большаго уясненія этого послѣдняго необходимо вкратцѣ упомянуть о его физиологіи. Нуклеиновый обмѣнъ веществъ, хотя и является частью бѣлковаго, но все-же стоитъ въ организмѣ изолированно и управляется собственными законами. Основой его является нуклеопротендъ—составная часть клѣточныхъ ядеръ. При воздѣйствіи на нуклеопротендъ кислотой или пепсиномъ онъ распадается на бѣлокъ и нуклеинъ; при воздѣйствіи же на послѣдній щелочей или трипсиномъ нуклеинъ распадается на бѣлокъ и нуклеиновую кислоту. Послѣдняя, какъ установлено *Kossel*'емъ, содержитъ въ себѣ пуриновые основанія. Нуклеиновая кислота, всасываясь въ организмъ изъ кишечника, подвергается затѣмъ дѣйствію вышеупомянутыхъ ферментовъ: нуклеазы, дезампазы, оксапазы и уриколитического фермента. При подагрѣ *materia pennis* есть мочевая кислота—продуктъ нуклеинового обмѣна веществъ. Накопленіе ея въ крови ведетъ къ перенасыщенію послѣдней ею и къ выпаденію въ тканн солей мочевой кислоты. Это же выпаденіе уратовъ или можетъ повести къ тому, что извѣстно подъ именемъ остраго подагрическаго приступа, или ведетъ къ образованію безболѣзненныхъ тоphi. Сущность или, вѣрнѣе, главный патогенетическій признакъ подагры заключается въ такъ называемой гиперурикеміи. Причиной же, вызывающей при подагрѣ переполненіе крови мочевой кислотой, является нарушеніе вышеупомянутаго ферментативнаго процесса въ нуклеиновомъ обмѣнѣ. Онъ страдаетъ въ томъ отношеніи, что процессы, имъ вызываемые, совершаются медленнѣе нормальнаго. Слѣдствіемъ этого мы имѣемъ замедленное образованіе мочевой кислоты, замедленное ея разрушеніе и замедленное выведеніе изъ организма. А это все и ведетъ къ гиперурикеміи. Кромѣ того, существуетъ еще и почечная подагра, сущность которой сводится къ тому, что при ней гиперурикемія обуславливается пониженной способностью почекъ выводить образующуюся въ организмѣ мочевую кислоту. Такимъ образомъ, *Brugsch* и *Schittenhelm*<sup>125</sup>) слѣдующими словами характеризуютъ разныя формы установленной ими подагры.

Подагрическій діатезъ, или подагра, въ тѣсномъ смыслѣ слова представляетъ собою аномалію обмѣна веществъ, характерными признаками которой являются: повышенное содержаніе эндогенной мочевой кислоты въ крови, пониженное выдѣленіе эндогенной мочевой кислоты въ мочѣ и нарушенный обмѣнъ экзогенной мочевой кислоты, состоящій въ уменьшенномъ и замедленномъ ея выдѣленіи изъ организма. Эта форма названа авторами „Stoffwechselgicht“.

Другая форма подагры есть почечная подагра. При ней подагрическія явленія идутъ нормально со степенью недостаточности почекъ.

Возможны также и комбинаціи обѣихъ этихъ формъ.

По вопросу о лѣченіи подагры, на основаніи вышеизложеннаго, мы можемъ сказать, что главнымъ показаніемъ является удаленіе изъ организма избыточнаго количества мочевой кислоты и стремленіе ограничить ея образованіе. Для лѣченія подагры безразлично, какая мочевая кислота циркулируетъ въ организмѣ—эндогенная или экзогенная. И съ той и другой необходимо бороться. Соотвѣтствующій пищевой режимъ играетъ главную роль въ этой борьбѣ, такъ какъ источникомъ образованія экзогенной мочевой кислоты служатъ пурины, вводимые съ пищей. Къ ихъ числу принадлежатъ органы животнаго происхожденія, особенно богатые ядерными веществами: вилочковая железа, поджелудочная железа, печень, почки, легкія,—а затѣмъ изъ рыбы: сельди, шпроты, сардины, анчоусы; изъ овощей: шпинатъ, горошекъ, стручки и, наконецъ, грибы. Что касается мяса, то его надо разсматривать какъ богатый пуриновыми основаніями пищевой продуктъ; сортъ мяса въ этомъ отношеніи безразличенъ. Меньше пуриновыхъ основаній содержитъ мясо вареное, тѣмъ жареное. Послѣднее примѣнимо также и въ отношеніи рыбы. Мясной же бульонъ, понятно, содержитъ много пуриновыхъ основаній.

Исключая все вышеупомянутое изъ пищи больного, мы тѣмъ самымъ будемъ способствовать уменьшенному образованію въ его организмѣ мочевой кислоты [*Schittenhelm u. Schmid*<sup>126)</sup>].

Извѣстно, что подъ вліяніемъ общаго повышенія обмѣна веществъ, при усиленномъ питаніи, повышается также и эндогенный обмѣнъ пуриновыхъ тѣлъ [*Schittenhelm u. Schmid*<sup>126)</sup>]. Въ виду этого больному подагрой слѣдуетъ воспретить чрезмѣрное злоупотребленіе пищей. Алкоголь тоже безусловно вреденъ для подагрика, такъ какъ онъ вызываетъ увеличенное выдѣленіе эндогенной мочевой кислоты въ связи съ увеличеннымъ ея образованіемъ. Что же касается вводимаго въ организмъ бѣлка вообще, то вліянія на выдѣленіе мочевой кислоты онъ не имѣетъ, а потому ограничивать у больныхъ подагрой количества вводимыхъ бѣлковъ нѣтъ основаній. То же и въ отношеніи жировъ и углеводовъ. Нѣкоторыми авторами [*Haig*<sup>127)</sup>] особенно горячо рекомендуется исключительно растительная діета.

Въ послѣднее время *S. Kohn*<sup>48)</sup>, какъ выше упомянуто, обратилъ вниманіе на значеніе принимаемаго съ пищей калия и натрія. Послѣдній приноситъ безусловный вредъ, а потому и употребленіе его должно быть сокращено. Изложеніе экспериментальныхъ изслѣдованій *Kohn*'а<sup>48)</sup> приведено нами выше. Если взгляды автора справедливы, то лѣченіе минеральными водами приноситъ мало пользы, такъ какъ всѣ онѣ содержатъ большое количество іоновъ натрія. Вліяніе же, оказываемое минеральными водами на теченіе подагры, столь часто благоприятное, можетъ быть объяснено, съ одной стороны, помимо правильнаго въ такихъ случаяхъ курортнаго режима, простымъ промываніемъ организма водой, а съ другой—дѣйствіемъ эманациі радія.

*His*<sup>128)</sup> и *Gudzent*<sup>129)</sup> лѣчили больныхъ подагрой эманацией радія. Они получали исчезновеніе мочевой кислоты изъ крови больныхъ на ряду съ увеличеннымъ ея выведеніемъ съ мочей и улучшеніемъ общаго самочувствія.

Однако *Mandel*<sup>130)</sup> не наблюдалъ вліянія радія на кривую выдѣленія мочевой кислоты, несмотря на то, что теченіе болѣзни субъективно и объективно улучшалось.

*Brugsch*<sup>131)</sup> также ни разу не наблюдалъ псезновенія пзъ крови подагриковъ мочевои кислоты, несмотря на длительное при-мѣненіе эманациі радія.

Лѣченіе торіемъ Х также отмѣчается нѣкоторыми авторами какъ благотворно дѣйствующее при подагрѣ, но вопросъ этотъ въ настоящее время еще не выясненъ.

Перечислять все примѣняемыя при лѣченіи подагры лѣкар-ственные средства мы не имѣемъ здѣсь въ виду. Намъ интересуетъ вопросъ о примѣненіи при лѣченіи подагры атофана (фенпль-пихониновой кислоты), который, будучи, по инициативѣ профессора *И. Н. Георгиевскаго*, введенъ нами въ терапію подагры п острого суставного ревматизма въ 1910 году, занялъ въ ней въ настоящее время прочное мѣсто п породилъ довольно большую литературу.

Въ нѣкоторыхъ случаяхъ наблюдалось повышение діуреза.

Въ первые часы послѣ приема атофана моча становилась мутной п подъ микроскопомъ въ ней можно было видѣть ураты въ формѣ шаровидныхъ образований.

Во всехъ случаяхъ, кромѣ одного (гдѣ у больного было жирное сердце), никакихъ неприятныхъ побочныхъ явленій не наблюдалось.

У лицъ съ мочекислымъ діатезомъ устанавливалось улучшение субъективнаго ощущенія, а также п нѣкоторыхъ объективныхъ явленій, при чемъ это улучшение держалось довольно долго.

Въ нашихъ случаяхъ острого п обострившагося хроническаго суставного ревматизма наблюдался поразительно быстрый эффектъ дѣйствія атофана.

На основаніи только что изложеннаго мы высказали тогда же предположеніе, что атофанъ долженъ занять видное мѣсто въ лѣченіи подагры. Наше предположеніе оправдалось.

Уже въ слѣдующемъ году профессоръ *Weintraud*<sup>132)</sup> выпустилъ работу, въ которой отмѣчаетъ то же самое благотворное дѣйствіе

Глава I.

Уже въ 1910 году въ нашей статьѣ<sup>2)</sup> мы пришли къ слѣ-дующимъ выводамъ:

- 1) У всехъ больныхъ, подвергнутыхъ нами лѣченію атофаномъ, суточное выдѣленіе мочевои кислоты въ мочѣ безусловно повышалось.
- 2) При этомъ діета роли не играла: какъ при лишней пуриновыхъ основаній діетѣ, такъ и при смѣшанной—увелчненіе мочевои кислоты въ мочѣ доходило до 216%.
- 3) Послѣ повторныхъ ежедневныхъ приемовъ атофана наступалъ предѣлъ его дѣйствія, когда увеличенное выдѣленіе мочевои кислоты приостанавливалось.
- 4) Въ нѣкоторыхъ случаяхъ наблюдалось повышение діуреза.
- 5) Въ первые часы послѣ приема атофана моча становилась мутной п подъ микроскопомъ въ ней можно было видѣть ураты въ формѣ шаровидныхъ образований.
- 6) Во всехъ случаяхъ, кромѣ одного (гдѣ у больного было жирное сердце), никакихъ неприятныхъ побочныхъ явленій не наблюдалось.
- 7) У лицъ съ мочекислымъ діатезомъ устанавливалось улучшение субъективнаго ощущенія, а также п нѣкоторыхъ объективныхъ явленій, при чемъ это улучшение держалось довольно долго.
- 8) Въ нашихъ случаяхъ острого п обострившагося хроническаго суставного ревматизма наблюдался поразительно быстрый эффектъ дѣйствія атофана.

На основаніи только что изложеннаго мы высказали тогда же предположеніе, что атофанъ долженъ занять видное мѣсто въ лѣченіи подагры. Наше предположеніе оправдалось.

Уже въ слѣдующемъ году профессоръ *Weintraud*<sup>132)</sup> выпустилъ работу, въ которой отмѣчаетъ то же самое благотворное дѣйствіе

атофана на выдѣленіе мочевой кислоты у подагриковъ. Указавъ на то, что одною изъ важныхъ задачъ при лѣченіи подагры является стремленіе удалить изъ организма больного избытокъ находящейся въ немъ мочевой кислоты, авторъ этимъ дѣйствіемъ атофана и объясняетъ наблюдавшееся имъ улучшение субъективныхъ и объективныхъ явленій у больныхъ послѣ приема этого средства. Особенно быстрый успѣхъ отъ примѣненія атофана онъ наблюдалъ во время острыхъ подагрическихъ приступовъ.

Вмѣстѣ съ тѣмъ *Weintraud*<sup>132)</sup> обратилъ вниманіе на возможность появленія во время приема атофана почечной колики, очевидно, вслѣдствіе происходящаго выпаденія уратовъ еще въ верхнихъ мочевыхъ путяхъ. Ему пришлось наблюдать такіе случаи, при чемъ кислотность мочи въ это время рѣзко повышалась. Въ виду этого *Weintraud*<sup>132)</sup> совѣтуетъ во время лѣченія атофаномъ принимать одновременно щелочи, а также уротропинъ, урицидинъ и проч. На основаніи данныхъ своего изслѣдованія надъ выдѣленіемъ, при приемѣ атофана, фосфора, сѣры и общаго азота, авторъ не находитъ возможнымъ объяснить его дѣйствіе токсическимъ вліяніемъ на распадъ нуклеиновыхъ веществъ: онъ полагаетъ, что дѣйствіе атофана аналогично дѣйствію флоридина: атофанъ вліяетъ специфически на почечный эпителий.

Объ успѣшномъ лѣченіи атофаномъ подагры сообщаетъ *E. Heller*<sup>133)</sup>. Онъ примѣнялъ его въ количествѣ 3—4 грм. въ сутки. Въ 7 случаяхъ подагры подъ вліяніемъ атофана приступы, длившіеся ранѣе недѣлями, проходили въ болѣе короткое время. Вполнѣ успѣшно было примѣненіе атофана и при ревматизмѣ. Въ острыхъ случаяхъ температура тѣла падала до нормы въ теченіе 3—5 дней; опухоль суставовъ и боли проходили; рецидивовъ не наблюдалось. Улучшеніе наступало даже въ тѣхъ случаяхъ, гдѣ аспиринъ давалъ отрицательный результатъ. При хроническомъ ревматизмѣ атофанъ замѣтнаго дѣйствія не оказывалъ; въ двухъ случаяхъ наблюдалось нѣкоторое облегченіе; въ остальныхъ же, не

подававшихся также другимъ противоревматическимъ средствамъ, состояніе больныхъ послѣ приема атофана было *in statu quo*.

Профессоръ *К. Н. Георгиевскій*<sup>134)</sup>, на основаніи своихъ дальнѣйшихъ личныхъ наблюденій, всецѣло присоединяется къ высказаннымъ нами положеніямъ:

1) Атофанъ при ежедневномъ приемѣ по 0,5 3—4 раза въ день, даже въ теченіе 10 дней, не вызываетъ дурныхъ побочныхъ дѣйствій.

2) Выдѣленіе мочевой кислоты замѣтно повышается; въ нѣкоторыхъ случаяхъ повышается также и діурезъ.

3) Въ большинствѣ случаевъ острого и хроническаго подагрическаго артрита наблюдается, хотя бы непродолжительное, улучшение субъективныхъ и объективныхъ явленій. При повторномъ назначеніи атофана улучшение это наступаетъ каждый разъ.—Въ виду этого авторъ рекомендуетъ атофанъ какъ прекрасно дѣйствующее во многихъ случаяхъ подагры средство.

Слѣдующей по времени появленія работой объ атофанѣ является статья *Starkenstein'a*<sup>135)</sup> изъ фармакологическаго института Пражскаго университета. Авторъ произвелъ подробное изслѣдованіе измѣненій, наступающихъ въ пуриновомъ обмѣнѣ веществъ подъ вліяніемъ атофана, у человѣка, собакъ и птицъ. Выводы его слѣдующіе: у собакъ онъ наблюдалъ увеличенное выдѣленіе мочевой кислоты и соответствующее уменьшеніе аллантаина (конечнаго продукта пуринового обмѣна у собакъ). Слѣдовательно, у собакъ атофанъ задерживаетъ окисленіе мочевой кислоты въ аллантаинъ. У птицъ, у которыхъ, какъ и у человѣка, мочевая кислота представляетъ одинъ изъ конечныхъ продуктовъ обмѣна веществъ, онъ наблюдалъ уменьшенное выдѣленіе ея, но зато соответственное увеличеніе мочевины. Отсюда онъ заключаетъ, что у птицъ атофанъ препятствуетъ синтезу мочевой кислоты изъ мочевины. Соглашаясь со взглядомъ *Wiechowsk'a*, что у человѣка мочевая кислота является конечнымъ продуктомъ пуринового обмѣна веществъ, *Star-*

*kenstein*<sup>135</sup>) не находят возможным объяснить увеличенное выделение мочевой кислоты под влиянием атофана так же, как онъ это дѣлаетъ у собакъ. У человѣка атофанъ вліяетъ инымъ образомъ: онъ вызываетъ энергичный распадъ нуклеопротеидовъ и болѣе быстрое ихъ окисленіе до степени мочевой кислоты, а, слѣдовательно, создаетъ лучшія условія для выдѣленія ея изъ организма.

На 18-мъ съѣздѣ нѣмецкихъ врачей въ Wiesbaden'ѣ въ 1911 г. *Weintraud*<sup>136</sup>) снова сдѣлалъ сообщеніе объ атофанѣ. Ссылаясь на работы, произведенныя въ его лабораторіи *Bauch*'омъ и *Fromherz*'емъ, онъ сдѣлалъ попытку дать объясненіе сущности дѣйствія атофана. Количество образующейся эндогенной мочевой кислоты зависитъ, по мнѣнію автора, отчасти отъ той быстроты, съ какой она выдѣляется черезъ почки: если выдѣленіе ея черезъ почки идетъ быстро, то усиливается и ферментативный процессъ пуринового обмѣна, влекущій за собой новое образованіе мочевой кислоты. Атофанъ вліяетъ на способность почекъ выводить мочевую кислоту возбуждающимъ образомъ и благодаря этому косвенно вліяетъ на повышение ферментативнаго процесса пуринового обмѣна веществъ, вызывая увеличенное образованіе эндогенной мочевой кислоты. Такое же вліяніе оказываетъ атофанъ и на экзогенную мочевую кислоту. Опыты *Bauch*'а въ лабораторіи автора это подтверждаютъ: при одновременномъ назначеніи атофана и нуклеиново-кислаго натра мочевой кислоты выдѣляется больше, чѣмъ при приѣмѣ одного атофана. У подагриковъ понижена выдѣлительная способность почекъ въ отношеніи мочевой кислоты. Атофанъ дѣйствуетъ на нее возбуждающимъ образомъ: при внутривенномъ введеніи мочевой кислоты подагрику она выдѣляется за первыя сутки всего лишь въ количествѣ 24%; если одновременно дать атофанъ, то выдѣленіе мочевой кислоты съ мочей происходитъ за первыя же сутки полностью. (Опыты въ его лабораторіи *Frank*'а).

*Minkowski*<sup>137</sup>) на этомъ же конгрессѣ отмѣтилъ, что выводы *Weintraud*'а не имѣютъ подъ собой прочнаго экспериментальнаго

обоснованія. Онъ дѣлаетъ предположеніе, что введеніе атофана дѣлаетъ мочевую кислоту свободной и тѣмъ вызываетъ ея увеличенное выведеніе.

*Frank* и *Bauch*<sup>138</sup>) высказываютъ взгляды, аналогичные теоріи дѣйствія атофана, приводимой *Weintraud*'омъ<sup>136</sup>). Они указываютъ, что не всѣ составныя части мочи выдѣляются въ одной и той же части почечной паренхимы. Напр., хлориды и часть мочевой воды выдѣляются черезъ клубочки; остальные составныя части мочи идутъ черезъ эпителий извитыхъ канальцевъ и генлевскихъ петель. Въ виду этого возможно допустить, что можно оказать вліяніе на дѣятельность почекъ частично, вызвавши увеличенное выдѣленіе одной какой-нибудь составной части мочи. Вводя по способу *Umber*'а въ кровь мочевую кислоту, растворенную въ пиперазинѣ (мочевой кислоты 0,5, пиперазина 1,0 и перегнанной воды 30,0), авторы находили, что вся введенная мочевая кислота, при одновременномъ приѣмѣ атофана, выдѣлялась въ теченіе перваго же дня. То же самое они наблюдали и при одновременномъ введеніи атофана и нуклеиново-кислаго натра (10 грм.). Безъ атофана введенная въ кровь мочевая кислота выдѣляется даже у здоровыхъ лицъ въ теченіе 2—4 дней, а у подагриковъ еще медленнѣе. На основаніи всѣхъ этихъ данныхъ авторы полагаютъ, что вліяніе атофана сводится къ возбужденію элективной способности специфическаго почечнаго эпителия, а не къ ускоренію ферментативнаго процесса обмѣна пуриновыхъ тѣлъ.

*Brugsch* и *Schittenhelm*<sup>125</sup>) тоже придають значеніе пропускной способности почекъ къ мочевой кислотѣ у подагриковъ; они также находятъ ее пониженной, но считаютъ это явленіе вторичнымъ—слѣдствіемъ нарушеннаго обмѣна пуриновыхъ тѣлъ.

*Fromherz*<sup>139</sup>) производилъ изслѣдованія, аналогичныя опытамъ *Starkenstein*'а<sup>135</sup>). Въ противоположность послѣднему, онъ не нашелъ у собакъ увеличеннаго выдѣленія мочевой кислоты при одновременномъ уменьшеніи аллантоина послѣ приѣма внутрь атофана.

Кривая выдѣленія аллантаина у собакъ вполне соответствовала кривой выдѣленія мочевоѣ кислоты у челоѣка (послѣ приѣма атофана). Опредѣляя еще выдѣленія общаго азота, хлоридовъ и фосфорной кислоты, авторъ не обнаружилъ сколько-нибудь замѣтнаго вліянія атофана на эти составныя части мочи. *Fromherz*<sup>139</sup>) также полагаетъ, что атофанъ вліяетъ специфически на почечный эпителий. Его опыты, по его мнѣнію, не допускаютъ иного толкованія.

Въ другой своей работѣ *Bauch*<sup>140</sup>) въ подтвержденіе высказанныхъ имъ раньше положеній приводитъ слѣдующее соображеніе. Разъ извѣстно, что накопленіе въ крови конечныхъ продуктовъ препятствуетъ энергичному ходу пуриновоѣ обмѣна веществъ, то и обратно—освобожденіе крови отъ этихъ продуктовъ вызоветъ болѣе энергичный обмѣнъ пуриновыхъ тѣлъ.

Здѣсь же авторъ приводитъ данныя благотворнаго дѣйствія атофана въ 50 случаяхъ подагры, которые ему пришлось наблюдать. *Gudzent*<sup>141</sup>) рекомендуетъ примѣненіе атофана въ случаѣ реактивнаго обостренія теченія подагры, случающагося иногда при лѣченіи эманацией радія. Если въ случаѣ наступившей лихорадки или обостренія болѣи приходится прервать лѣченіе эманацией радія, то атофанъ можетъ оказать хорошія услуги для прекращенія этихъ наступившихъ осложненій.

*G. Zülzer*<sup>142</sup>) указываетъ на замѣченный имъ распознавательный признакъ при приѣмѣ атофана: у подагриковъ въ этихъ случаяхъ въ мочѣ появляется осадокъ уратовъ и держится у нихъ долго—все время, пока у нихъ имѣется урикемія. При другихъ заболѣваніяхъ, въ томъ числѣ и при суставномъ ревматизмѣ, это явленіе наблюдается лишь въ первые дни приѣма атофана. Авторъ произвелъ изслѣдованія надъ 50-ю случаями подагриковъ и ревматиковъ. Въ 7 случаяхъ подагры лѣчебный эффектъ отъ атофана былъ очень хорошъ. Про остальные случаи онъ не можетъ сказать того же. Далѣе авторъ сообщаетъ, что иногда послѣ приѣма атофана моча принимаетъ темную окраску. Въ этихъ случаяхъ онъ получалъ поло-

жительныя реакціи на желчныя пигменты (реакція *Rosin*'а и *Gmelin*'а).—Одновременно *Zülzer* касается и теоріи дѣйствія атофана, выставленной *Weintraud*'омъ и его учениками. Даже послѣ длительнаго примѣненія атофана, ему приходилось наблюдать урикемію. Этого, по его мнѣнію, не должно было бы быть, если теорія *Weintraud*'а справедлива. Такие факты говорятъ скорѣе въ пользу теоріи *Brugsch*'а и *Schittenhelm*'а.

*Skórczewski* и *Sohn*<sup>143</sup>) ни разу не находили въ мочѣ послѣ приѣма атофана положительныхъ реакцій на желчныя пигменты. Такъ же отрицательны были пробы на красящее вещество крови и на феноль. Авторы отмѣчаютъ слѣдующія реакціи, полученныя ими въ мочѣ лицъ, принимающихъ атофанъ: 1) нѣсколько капель такой мочи окрашиваютъ концентрированную соляную кислоту въ желтый цвѣтъ; 2) съ растворомъ фосфорно-вольфрамовоѣ кислоты такая моча даетъ желтый осадокъ; 3) при прибавленіи раствора сульфата аммонія съ амміакомъ къ атофановоѣ мочѣ получается темно-зеленое окрашиваніе. Всѣ эти реакціи могутъ получиться уже спустя 3 часа послѣ приѣма атофана. Спустя же 24 часа получается діазо-реакція *Ehrlich*'а.

Всѣ эти реакціи держатся еще въ теченіе 2—3 дней послѣ отмѣны средства.

*Frank*<sup>144</sup>) полагаетъ, что фактъ исчезновенія изъ крови подагриковъ мочевоѣ кислоты подъ вліяніемъ атофана говоритъ противъ предположенія, будто бы атофанъ вліяетъ угнетающимъ образомъ на уриколитическій ферментъ. Уменьшеніе въ крови подъ вліяніемъ атофана количества мочевоѣ кислоты даетъ основаніе надѣяться на то, что путемъ примѣненія этого средства въ повторныхъ приѣмахъ можно будетъ совсѣмъ освободить организмъ подагрика отъ избытка мочевоѣ кислоты и добиться такимъ образомъ полнаго исчезновенія припадковъ.

На этомъ же засѣданіи *Rosenfeld*<sup>145</sup>) заявилъ, что, по его мнѣнію, атофанъ способствуетъ просто вымыванію изъ организма

мочевой кислоты, какъ это раньше онъ замѣтилъ въ отношеніи глицерина, хотя и не въ столь сильной степени. *Kobrak*<sup>146)</sup> тутъ же указалъ на то, что нельзя считать атофанъ совершенно безвреднымъ средствомъ: онъ наблюдалъ въ одномъ случаѣ цистита съ пиелитомъ усиленіе болей и появленіе крови въ мочѣ послѣ приема атофана.

*F. Deutsch*<sup>147)</sup>, изслѣдуя дѣйствіе атофана на выдѣленіе мочевой кислоты, пуриновыхъ оснований и общаго азота у здоровыхъ лицъ, получилъ аналогичные прежнимъ изслѣдованіямъ результаты.

Изслѣдуя затѣмъ кровь на присутствіе въ ней мочевой кислоты во время приема атофана, онъ ни въ одномъ изъ трехъ случаевъ не получилъ положительнаго результата. Съ цѣлью выяснитъ вліяніе атофана на экзогенную мочевую кислоту, авторъ ставилъ опыты съ одновременнымъ приемомъ атофана и *gl. thymus*. Онъ получалъ въ такихъ случаяхъ увеличеніе выдѣлявшейся мочевой кислоты на 20%, тогда какъ предварительный опытъ съ введеніемъ лишь одной вилочковой железы въ такомъ же количествѣ давалъ это увеличеніе всего на 10%. Вмѣстѣ съ тѣмъ авторъ отмѣчаетъ, что атофанъ не всегда проявляетъ столь рѣзкій эффектъ своего дѣйствія на увеличенное выдѣленіе мочевой кислоты.

Тѣмъ не менѣе терапевтической эффектъ въ острыхъ случаяхъ подагры авторъ наблюдалъ постоянно; въ хроническихъ же случаяхъ дѣйствіе атофана гораздо слабѣе. Въ нѣкоторыхъ случаяхъ авторъ отмѣчалъ неприятыя побочныя явленія со стороны желудка: боли, кислая отрыжка.

*P. Pichter*<sup>148)</sup>, примѣняя атофанъ въ острыхъ и хроническихъ случаяхъ подагры, видѣлъ больше пользы отъ него при послѣднихъ. Особенно хорошъ атофанъ въ тѣхъ случаяхъ, гдѣ больные жалуются на боли въ суставахъ, міалгій и невралгій. Неоднократно онъ наблюдалъ также рассасываніе видимыхъ подагрическихъ отложеній. Какихъ-либо побочныхъ явленій при приемѣ атофана авторъ не наблюдалъ ни разу.

*Plehn*<sup>149)</sup> примѣнялъ атофанъ въ 6 случаяхъ хронической подагры. Выдѣленіе мочевой кислоты при этомъ онъ наблюдалъ въ двойномъ и болѣе количествѣ; въ дальнѣйшемъ наступало уменьшеніе выдѣленія, но не столь быстро, какъ это указываютъ другіе изслѣдователи или какъ это бываетъ у здоровыхъ. Въ крови больныхъ онъ не каждый разъ находилъ мочевую кислоту. Полагая, что одной недостаточной дѣятельностью почекъ въ отношеніи мочевой кислоты не исчерпывается сущность подагры, а что большую роль при ней играетъ повышенное средство тканей къ мочевой кислотѣ, авторъ объясняетъ дѣйствіе атофана слѣдующимъ образомъ. Атофанъ мобилизуетъ запасы мочевой кислоты въ тканяхъ и дѣлаетъ средство тканей къ ней менѣе стойкимъ. Атофанъ дѣйствуетъ не только путемъ устраненія недостаточности почекъ; доказательствомъ этому является то, что у подагриковъ увеличенное выдѣленіе мочевой кислоты подъ его вліяніемъ держится дольше, чѣмъ у здоровыхъ. Это обстоятельство зависить отъ того, что у подагриковъ происходитъ постепенное рассасываніе отложеній въ тканяхъ уратовъ благодаря ослабляющему вліянію атофана на средство тканей къ мочевой кислотѣ. Авторъ даетъ совѣтъ возможно продолжительнаго приема атофана при подагрѣ. Вредныхъ побочныхъ явленій при приемѣ его онъ не наблюдалъ ни разу.

*Weintraud*<sup>150)</sup> утверждаетъ, что подагрикъ послѣ приема атофана выдѣляетъ мочевую кислоту въ большемъ количествѣ, чѣмъ здоровый. Принимать атофанъ авторъ рекомендуетъ по 3—4 дня подъ рядъ съ перерывами въ 3—6—8—10 дней; общее количество каждаго приемнаго періода должно равняться 10,0.—Примѣняя атофанъ при брюшномъ тифѣ, авторъ наблюдалъ пониженіе температуры тѣла на 3°—4°. Температура же при воспаленіи легкаго послѣ атофана почти не измѣняется. При различныхъ заболѣваніяхъ единичныхъ суставовъ атофанъ пользы не приноситъ. Во всѣхъ тѣхъ случаяхъ, гдѣ находятъ себѣ примѣненіе салициловые препараты, можно съ успѣхомъ давать атофанъ. Это объясняется тѣмъ, что часто такъ

## Глава III.

## Клиническія наблюденія надъ дѣйствіемъ атофана.

Исслѣдованія клиническаго матеріала въ отношеніи дѣйствія на него атофана велись мною по слѣдующей методикѣ.

Атофанъ давался разовыми дозами, отъ 0,25 до 1 грм. на приемъ. Въ виду его горькаго вкуса, въ нѣкоторыхъ случаяхъ приходилось давать его въ облаткахъ.

Пищевой режимъ для больныхъ устанавливался двоякаго рода: въ однихъ случаяхъ наблюденія производились при обычной смѣшанной пищѣ, но при одной и той же въ теченіе всего періода наблюденій, а въ другихъ случаяхъ—при пищѣ, лишенной пурриновыхъ оснований, преимущественно молочной.

Количество мочи собиралось за сутки и исследовалось обычно на качественный анализъ, а затѣмъ опредѣлялась мочевоая кислота по способу *Hopkins-Folin*'а, общій азотъ—по *Kjeldal*'ю, а въ нѣкоторыхъ случаяхъ опредѣлялась также и мочевиная по Бородину. Описанія этихъ способовъ исследования мы здѣсь приводить не будемъ въ виду ихъ общеизвѣстности. Мы не прибѣгали въ нашихъ клиническихъ исследованіяхъ къ болѣе точнымъ химическимъ способамъ опредѣленія вышеупомянутыхъ составныхъ частей мочи въ виду того, что абсолютныя цифры значенія для нашихъ цѣлей имѣть не могли: насъ интересовалъ лишь фактъ сравнительнаго измѣненія въ цифрахъ выдѣленія тѣхъ или иныхъ составныхъ частей мочи послѣ приема внутрь атофана. Опредѣленіе же этихъ данныхъ одними и тѣми же способами давало намъ вполне опредѣленные результаты, разумѣется, постоянно при одной и той же постановкѣ опыта и при прочихъ равныхъ условіяхъ. Результаты исследованій нашихъ отмѣчались каждый разъ на таблицахъ. Убѣ-

дившись путемъ личнаго приема на самихъ себѣ въ безвредности атофана, мы приступили къ нашимъ исследованіямъ.

Первый опытъ примѣненія атофана на людяхъ мы произвели на двухъ больныхъ, ничего общаго съ подагрическимъ діатезомъ и ревматизмомъ не имѣющихъ. Цѣлью нашей было удостовѣриться, дѣйствительно ли атофанъ вызываетъ у людей замѣтное увеличеніе въ мочѣ выдѣляющейся мочевоая кислоты. Кроме того, мы опасались примѣнить сразу большія дозы атофана и ограничились лишь одной кратной суточной дозой въ 0,5 грм.

Первая изъ этихъ больныхъ была больная Г—а. Клиническій діагнозъ: *carcinoma hepatis et ascites*.

Краткое извлеченіе изъ исторіи болѣзни:

Больная, 61 года, поступила въ клинику съ жалобами на жгучія боли въ области печени, появившіяся у нея за 3 мѣсяца до поступленія въ клинику. У больной констатированъ асцитъ. Послѣ прокола выпущено 8 литровъ жидкости съ характеромъ трансудата. Послѣ этого печень легко пальпируется, плотна, бугриста очень болѣзненна. У больной—ясно выраженная желтуха и отекъ нижнихъ конечностей. При исследованіи легкихъ и сердца особыхъ отклоненій отъ нормы не обнаружено. Исслѣдованіе мочи также не обнаружило въ ней какихъ-либо патологическихъ элементовъ, кромѣ желчныхъ пигментовъ. Больная получала молочную діету: 2 стакана молока, молочную кашу, кисель, хлѣбъ и чай. Установивъ предварительно изъ трехдневныхъ наблюденій среднія суточныя количества выдѣленія мочевоая кислоты и общаго азота (эта цифра показана на таблицѣ № 2-й, въ графѣ—26 ноября 1908 г.), мы стали давать больной атофанъ въ количествѣ 0,5 грм. въ сутки, собирая каждый разъ суточное количество мочи и исследуя ее, какъ выше упомянуто, на мочевоую кислоту и общій азотъ, а также и производя обычный качественный анализъ. Результаты этихъ наблюденій видны изъ прилагаемой таблицы № 2.

лишенная пуриновых оснований—во вторую половину. Результаты опыта видны на прилагаемой таблицѣ № 3.

Установивъ, какъ и въ предыдущемъ случаѣ, среднее за три дня количество выделяющейся за сутки мочевой кислоты и общего азота (отмѣчено въ первой графѣ таблицы), мы стали давать больной атофанъ по 0,5 грм. въ сутки. Въ этомъ случаѣ, какъ видно изъ таблицы, послѣ однократнаго приема 0,5 атофана мы имѣли уже на слѣдующій день увеличение количества мочевой кислоты на 144%, а послѣ второго приема той же дозы увеличение количества мочевой кислоты на 216% противъ первоначальнаго ея количества. Количество общего азота также увеличилось на 31,8% въ первый разъ и на 121%—во второй. Послѣ двухдневной строгой молочной діеты количество выделяющейся за сутки мочевой кислоты не вернулось еще къ первоначальной нормѣ, тѣмъ не менѣе суточные дозы атофана въ 1,0 грм. дали въ первый разъ увеличение выделяемой мочевой кислоты на 57%, а во второй на 95%.

Такимъ образомъ, фактъ, установленный *Nicolaier*'омъ и *Dohrn*'омъ<sup>1)</sup>, былъ нами подтвержденъ: атофанъ, не давая никакихъ побочных явленій, дѣйствительно вызывалъ рѣзкое повышение выделения мочевой кислоты.

Кромѣ отмѣченнаго нами факта, въ обоихъ упомянутыхъ случаяхъ наблюдалось также повышение діуреза. Это обстоятельство побудило насъ провѣрить постоянство обнаруженнаго нами какъ бы мочегоннаго дѣйствія атофана. Съ этою цѣлью мы примѣнили атофанъ въ одномъ случаѣ паренхиматознаго нефрита съ малымъ количествомъ мочи. Атофанъ казался здѣсь также умѣстнымъ, въ виду имѣвшагося у больной ожирѣнія (*adipositas universalis*), а также и подагрическаго діатеза.

Больная Ж—а, 39 лѣтъ, поступила въ клинику съ жалобами на боли въ области сердца, затрудненное дыханіе и отеки ногъ. Послѣднія нѣсколько лѣтъ больная начала сильно полнѣть. Отеки и сердечныя явленія наступили у нея въ послѣдній годъ.

St. pr. Больная нижесредняго роста, съ сильно развитымъ подкожно-жировымъ слоемъ. На нижнихъ конечностяхъ и въ области крестца имѣются отеки. Лицо нѣсколько одутловато. Сердце увеличено въ поперечникѣ. На верхушкѣ сердца прослушиваются систолическій и діастолическій шумы; послѣдній прослушивается лучше на аортѣ. Въ легкихъ имѣются незначительныя застойныя явленія. Суточное количество мочи 200 куб. сант.; удѣльный вѣсъ ея 1,030; бѣлка—2,0%; въ осадкѣ много жирно-перерожденнаго почечнаго эпителия и зернистыхъ цилиндровъ. Клиническій діагнозъ: *adipositas universalis*; *ektasia aortae*; *nephritis parenchymatosa*.

До начала нашихъ наблюденій больная пробыла въ клиникѣ около двухъ мѣсяцевъ, при чемъ діурезъ ея, несмотря на рядъ терапевтическихъ мѣропріятій, не повышался. Какъ и въ предыдущихъ случаяхъ, для количества суточнаго выделения мочевой кислоты была взята средняя цифра изъ трехдневныхъ наблюденій. Больная все время находилась на молочной діетѣ.

Данныя изслѣдованія видны изъ таблицы № 4.

Какъ видно изъ таблицы, діурезъ послѣ приема атофана измѣнился мало. Доза принятаго въ данномъ случаѣ атофана равня-

Таблица 4-я.

Годъ, мѣсяць и число	Количество атофана	Количество мочи	Количество мочевой кислоты въ ‰	Суточное количество мочевой кислоты	Суточная порция мочевой кислоты въ ‰	Д І Е Т А	Примѣчанія
15. II. 09	—	680 с. см.	1,2	0,81	—	Молочная	Уд. в. 1,028
15. II. 09	0,5×3	—	—	—	—	—	—
16. II. 09	—	600 с. см.	1,66	1,0	+24%	—	Уд. в. 1,025
16. II. 09	0,5×3	—	—	—	—	—	—
17. II. 09	—	500 с. см.	1,8	0,9	+11%	—	Уд. в. 1,030
19. II. 09	—	400 с. см.	1,35	0,6	-26%	—	Уд. в. 1,029

Е. Черниковъ.

Харк. Мед. Институт  
НАУКОВА БІБЛІОТЕКА

60009

23/5

23/5

ни, и при движениях слышится даже на расстоянии ясный хруст. Стулъ задержанъ. Исслѣдованіе нервной системы даетъ общую ея повышенную возбудимость. Въ паховыхъ областяхъ объективныхъ измѣненій не наблюдается. Со стороны мочи уклоненій отъ нормы нѣтъ.

Установивъ, какъ обычно, среднюю цифру выдѣленія за сутки мочевоы кислоты и азота изъ 3-хъ-дневныхъ наблюдений, мы дали больной атофанъ въ количествѣ 1,0 грм. въ сутки. Результаты этого опыта видны на таблицѣ № 6.

Таблица 6-я.

Годъ, мѣсяцъ и число	Количество атофана	Количество мочи за сутки	Удѣльный вѣсъ мочи	Мочевая кислота въ ‰	Суточное количество мочевоы кислоты	Разница мочевоы кислоты въ ‰	Суточное количество азота	Разница азота въ ‰	ДІЕТА	Примѣчанія
3. XII. 08	—	1250 с. см.	1,020	0,41	0,50	—	10,7	—	Смѣшанная	
3. XII. 08	0,5×2									
4. XII. 08	—	1520 с. см.	1,015	0,97	1,45	+190‰	15,3	+30‰		
6. XII. 08	—	1520 с. см.	1,021	0,63	0,95	+88‰	15,5	+30‰		
8. XII. 08	—	1250 с. см.	1,027	0,46	0,57	+15‰	7,5	-30‰		
12. XII. 08	—	1300 с. см.	1,020	0,54	0,70	—	10,9	—		
13. XII. 08	0,5×2									
14. XII. 08	—	960 с. см.	1,020	0,86	0,83	+164‰	10,6	—		
16. XII. 08	—	1000 с. см.	1,025	0,54	0,54	-30‰	10,6	—		
18. XII. 08	—	—	—	—	—	—	—	—	Молочная	
21. XII. 08	—	1000 с. см.	1,020	0,2	0,2	—	11,0	—		
21. XII. 08	0,5×2									
22. XII. 08	—	1150 с. см.	1,020	0,3	0,345	+72‰	10,8	—		

Какъ видно изъ таблицы, на слѣдующій день послѣ приема атофана количество мочевоы кислоты увеличилось на 190‰. Въ слѣдующіе дни больная не принимала больше атофана и мочевоая кислота выдѣлялась, прогрессивно уменьшаясь, все-же въ большемъ количествѣ, чѣмъ до приема атофана. Количество общаго азота увеличилось въ первые дни послѣ приема атофана на 30‰, а затѣмъ уменьшилось, по сравнению съ первоначальнымъ числомъ, на 30‰. День спустя количество общаго азота сравнялось съ первоначальнымъ числомъ. Въ ноябрѣ больная вновь получила 1,0 грм. атофана, послѣ котораго мочевоая кислота выдѣлялась въ количествѣ, превышающемъ первоначальное на 164‰.

Съ 18-го ноября больная была исключительно на молочной діетѣ, и къ 21 числу количество выдѣляющейся у нея за сутки мочевоы кислоты равнялось 0,2 грм. Послѣ приема атофана (1,0 грм.) и въ этомъ случаѣ увеличеніе выдѣленія мочевоы кислотой выражается въ цифрѣ 74‰.

Субъективные ощущенія у больной измѣнились къ лучшему: боль въ суставахъ исчезла; зудъ прекратился. Какихъ-либо неприятныхъ побочныхъ явленій не наблюдалось ни разу.

Спустя годъ, въ октябрѣ 1909 года, намъ пришлось вновь изслѣдовать больную А. К.

Наблюдение 3-е.

У больной снова были спянья боли въ ногахъ и зудъ въ области большихъ половыхъ губъ. Нервная система у нея была сильно разстроена. Діеты больная въ последнее время не соблюдала. Мы снова применили лѣченіе атофаномъ, сопровождая его обычными изслѣдованіями мочи больной. Результаты этихъ изслѣдованій видны на таблицѣ № 7.

Какъ видно изъ этой таблицы, въ первые два дня послѣ приема атофана по 2 грм. въ сутки количество выдѣляющейся съ мочей мочевоы кислоты увеличилось на 90‰; діурезъ повысился.

до приема атофана. Наканунъ больная атофана не получала. Въ послѣдующіе дни, несмотря на приемъ 2 грм. атофана за сутки, мочева кислота выдѣлялась въ относительно уменьшенномъ количествѣ.

Послѣ перваго приема 0,5 атофана больная почувствовала себя субъективно лучше уже спустя 3 часа, послѣ втораго—спустя 1 часъ.

17 января больная при покоѣ болей совсѣмъ не чувствуетъ; испытываетъ боль только во время движеній.

18 января—активные и пассивныя движенія совершенно безболѣзненны. Больная ходитъ на костыляхъ; при наступаніи болей нѣтъ.

19 января больная атофана не получала и жалуется на плохо проведенную ночь. При активныхъ и пассивныхъ движеніяхъ въ суставахъ снова появились боли.

21 января послѣ приема 4-хъ порошковъ атофана по 0,5 грм. боли совершенно исчезли.

22 января больная чувствуетъ себя настолько хорошо, что прошла по палатѣ безъ костылей, правда, шатающейся походкой.

Въ послѣдующіе дни больная, не получая уже атофана, чувствуетъ себя вполне удовлетворительно, помногу ходитъ. Помимо атофана больная никакихъ другихъ лѣкарствъ не получаетъ и соблюдаетъ молочную діету.

Дальнѣйшія изслѣдованія мочи не производилсь, но больная продолжала получать атофанъ еще въ теченіе двухъ недѣль съ перерывами. Чувствовала она себя все это время вполне удовлетворительно. Побочныхъ явленій не отмѣчала.

Наблюденіе 6-е.

Больная О—ва, 54 лѣтъ. Diagnosis: arthritis urica. Больна уже 3 года. Заболѣваніе началось съ болей въ суставахъ пальцевъ рукъ и ногъ. Кромѣ того, ноющая боли имѣются у нея и въ плюс-

невыхъ костяхъ обѣихъ ступней. 2 года назадъ замѣтила образованіе tophi на пальцахъ рукъ и на ушныхъ раковинахъ. По словамъ больной, моча у нея часто выдѣляется, темнаго цвѣта. Лѣтъ 20 назадъ больная стала полнѣть. Около 10 лѣтъ назадъ у нея появился кашель и одышка. Нѣсколько лѣтъ назадъ болѣла сухимъ плевритомъ. Временами страдаетъ приступами головной боли. Дѣтей у больной не было. Въ настоящее время у нея наступилъ климактерическій періодъ и она страдаетъ головокруженіями.

St. pr. Больная средняго роста, съ хорошо развитымъ подкожно-жировымъ слоемъ. Костная система развита правильно. На ушныхъ раковинахъ, по верхнему ихъ краю, имѣются плотныя утолщенія, величиною съ половину горошины. Первые фаланговые сочлененія на пальцахъ обѣихъ рукъ утолщены. Вокругъ нихъ также имѣются утолщенія и плотныя отложенія въ видѣ tophi. Пассивная и активная подвижность этихъ суставовъ ограничена; въ нихъ слышится хрустъ. Суставы большихъ пальцевъ ногъ также измѣнены въ своей конфигураціи. Со стороны сердца можно отмѣтить небольшое увеличеніе его влѣво и небольшой акцентъ 2-го тона аорты. Въ легкихъ имѣется эмфизема и бронхитъ. Моча удѣльнаго вѣса—1,014; едва замѣтныя слѣды бѣлка.

У больной было примѣнено лѣченіе атофаномъ. Полученныя данныя представлены на таблицѣ № 10.

Какъ видно изъ таблицы, послѣ установки средняго суточнаго выдѣленія мочевоы кислоты у больной, ей данъ былъ атофанъ 3 раза въ день по 0,5. При не измѣняющемся діурезѣ, количество мочевоы кислоты увеличилось вдвое и оставалось затѣмъ на техъ же цифрахъ во все время приема атофана. Послѣ прекращенія приема атофана количество мочевоы кислоты уменьшилось почти до первоначальныхъ величинъ. Возобновленіе же приема атофана дало черезъ день увеличеніе количества мочевоы кислоты вътрое противъ первоначальнаго количества.—Субъективно больная въ первые дни приема атофана чувствовала себя лучше: боли сразу стали меньше;

Таблица 14-я.

Годъ, мѣсяцъ и число	Количество атофана.	Количество мочи за сутки	Удельный вѣсъ мочи	Количество мочевой кислоты въ 0/100	Суточное количество мочевой кислоты	Разница въ количествѣ мочевой кислоты въ %	Д И Э Т А	Примѣчанія
7. V. 10	—	600 с. см.	1,015	0,26	0,156	—	Молочная.	
8. V. 10	0,5×3	900 с. см.	1,010	0,26	<b>0,234</b>	+50%		
9. V. 10	0,5×3	700 с. см.	1,015	0,53	<b>0,371</b>	140%		
10. V. 10	0,5×3	700 с. см.	1,015	0,71	<b>0,5</b>	200%		
11. V. 10	—	500 с. см.	1,017	0,26	0,13	-14%		

2—2½ раза противъ первоначальнаго ея количества. Только это увеличеніе наступило не сразу, а лишь на третій день. Послѣ прекращенія приѣмовъ атофана суточное количество мочевой кислоты въ мочѣ быстро же спустилось до своей первоначальной нормы.

На субъективныя ощущенія больного атофанъ подѣйствовалъ весьма благоприятно: боли почти совершенно прошли и сгибаніе туловища стало несравненно свободнѣе.

Наблюденіе 11-е.

Больной М—ъ, 37 лѣтъ. Diagnosis: diathesis urica; adipositas. Жалобы больного сводятся къ болямъ въ поясничной области, а также и къ ощущеніямъ легкихъ парѣстезій въ верхнихъ и нижнихъ конечностяхъ. Нѣсколько разъ у больного были приступы не сильной кишечной колики. По временамъ больного беспокоятъ боли въ колѣнныхъ и голеностопныхъ суставахъ обѣихъ ногъ. Кромѣ того, больной страдаетъ ожирѣніемъ. Тяжелыхъ болѣзней онъ не переносилъ. Со стороны мочи особыхъ уклоненій отъ нормы нѣтъ. Въ осадкѣ много кристалловъ и солей мочевой кислоты.

Данныя нашего изслѣдованія видны на таблицѣ № 15.

Таблица 15-я.

Годъ, мѣсяцъ и число	Количество атофана	Количество мочи за сутки	Удельный вѣсъ	Количество мочевой кислоты въ 0/100	Суточное количество мочевой кислоты	Разница въ количествѣ мочевой кислоты въ %	Д И Э Т А	Примѣчанія
26. V. 10	—	1000 с. см.	1,025	0,68	0,68	—	Смѣшанная	
27. V. 10	0,5×3	1200 с. см.	1,022	0,75	<b>0,92</b>	+30%		
28. V. 10	0,5×3	1100 с. см.	1,025	1,13	<b>1,22</b>	+95%		
29. V. 10	0,5×3	1300 с. см.	1,023	0,53	<b>0,68</b>	—		
30. V. 10	0,5×3	1200 с. см.	1,025	0,78	<b>0,95</b>	+31%		
31. V. 10	—	1000 с. см.	1,026	0,6	0,6	—		

Изъ таблицы видно, что приемъ атофана и у данного больного вызвалъ увеличенное выдѣленіе мочевой кислоты, количество которой на 2-й день послѣ приема атофана увеличилось почти вдвое.

Субъективно во время приема атофана самочувствіе больного улучшилось.

Наблюденіе 12-е.

Больной Л—ъ, 48 лѣтъ. Diagnosis: diathesis urica. Уже много лѣтъ страдаетъ рѣзкими болями въ мелкихъ суставахъ пальцевъ рукъ и ногъ, а также и въ колѣнныхъ суставахъ. Временами эти боли настолько усиливаются, что приковываютъ больного къ постели. Больной жалуется на бывающее у него по временамъ чувство сжиманія въ области сердца. Всегда велъ нормальный образъ жизни.

St. pr. Средняго роста, умѣреннаго питанія; малокровіе значительно развито, нервная система разстроена. Со стороны сердца можно отмѣтить нѣкоторое увеличеніе границы влѣво и акцентъ 2-го тона аорты. Со стороны легкихъ—небольшая эмфизема и бронхитъ. Со стороны другихъ органовъ особыхъ уклоненій отъ нормы нѣтъ.

Данныя изслѣдованія мочи, кромѣ незначительныхъ слѣдовъ бѣлка, особеннаго ничего не даютъ. Изъ таблицы № 16 видны данныя, полученныя нами у этого больного послѣ примѣненія у него атофана.

Таблица 16-я.

Годъ, мѣсяцъ и число	Количество атофана	Количество мочи за сутки	Удельный вѣсъ	Количество мочевой кис- лоты въ 0/100	Суточное количество мочевой кислоты	Разница въ количествѣ мочевой кис- лоты въ %	Д И Э Т А	Примѣчанія
2. V. 10	—	400 с. см.	1,015	0,45	0,18	—	Молочная	
3. V. 10	0,5×2	400 с. см.	1,030	1,13	<b>0,45</b>	+160 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>		Больш. осадокъ уратовъ
4. V. 10	0,5×3	400 с. см.	1,030	0,98	<b>0,39</b>	+100 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>		" " "
5. V. 10	0,5×3	450 с. см.	1,029	0,75	<b>0,34</b>	+ 98 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>		Осадка нѣтъ
6. V. 10	0,5×3	600 с. см.	1,019	0,41	<b>0,29</b>	+ 30 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>		" "

Какъ видно изъ таблицы, количества мочи и выделяющейся за сутки мочевой кислоты были у больного до приема атофана не велики. Субъективное самочувствие въ это время было скверно. Больного сильно беспокоили боли въ суставахъ. Уже на второй день послѣ приема атофана количество мочевой кислоты выдѣлилось втрое больше противъ первоначальнаго. Полученная моча была въ это время очень мутна, и на днѣ сосуда имѣлся обильный осадокъ, состоящій, какъ обнаружилось изъ изслѣдованія подъ микроскопомъ, изъ солей мочевой кислоты. Удельный вѣсъ мочи повышался до 1,030. Въ слѣдующіе 2 дня мочевая кислота продолжала выдѣляться въ увеличенномъ количествѣ, но съ нѣкоторой склонностью къ паденію. На четвертый день приема атофана осадка въ мочѣ больше не было и количество выдѣлившейся мочевой кислоты равнялось приблизительно первоначальному, до приема атофана, количеству. Въ этомъ случаѣ уже на 4-й день атофанъ потерялъ способность своего спецѣческаго дѣйствія.

Субъективно самочувствие больного во все время приема атофана нѣсколько не улучшилось: ему казалось даже, что онъ чувствуетъ себя нѣсколько хуже, въ виду чего опытъ пришлось прервать.

Наблюденіе 13-е.

Больной Ф., 56 лѣтъ. Diagnosis: arthritis urica. Боленъ около 10 лѣтъ; за послѣднее время состояніе его значительно ухудшилось. Главнымъ образомъ, больного беспокоятъ боли въ суставахъ пальцевъ обѣихъ рукъ, а также и пальцевъ ногъ и голеностопныхъ суставовъ. Боли сопровождаются припуханіемъ суставовъ, слѣдствіемъ чего является ихъ ограниченная подвижность: больному трудно ходить, и онъ совершенно не въ состояніи владѣть руками.

St. pr. Больной средняго роста, подкожно-жировой слой развитъ хорошо. Фаланговые суставы всѣхъ пальцевъ рукъ припухли, болѣзненны при надавливаніи; активная и пассивная ихъ подвижность ограничена. То же наблюдается и на голеностопныхъ суставахъ. Со стороны сердца, легкихъ и другихъ внутреннихъ органовъ особыхъ измѣненій нѣтъ. При изслѣдованіи мочи, кромѣ небольшого присутствія въ осадкѣ солей мочевой кислоты и оксалатовъ, другихъ ненормальностей не обнаружено.

Больной находился подъ нашимъ наблюденіемъ два раза. Результаты изслѣдованій представлены на таблицахъ № 17.

Изъ таблицы видно, что количество мочевой кислоты въ данномъ случаѣ подъ вліяніемъ атофана увеличилось лишь незначительно. Количество общаго азота выдѣлялось приблизительно въ одномъ и томъ же числѣ. Послѣ шестидневнаго приема атофана мочевая кислота стала выдѣляться даже въ нѣсколько уменьшенномъ противъ первоначальнаго количествѣ.

Зато субъективныя ощущенія и объективныя данныя подъ вліяніемъ атофана рѣзко измѣнились къ лучшему: болевыя ощущенія исчезли, опухоль суставовъ опала, подвижность ихъ возста-

новилась почти полностью и больной получил возможность вновь приступить къ своей обычной работѣ.

Таблица 17-я.

Годъ, мѣсяцъ и число	Количество атофана	Количество мочи за сутки	Количество мочевой кислоты въ 0/100	Суточное количество мочевой кислоты	Разница въ количествѣ мочевой кислоты въ %	Количество азота за сутки	Разница въ количествѣ азота въ %	Удельный вѣсъ мочи	Диѣта	Примѣчанія
21. IV. 10	—	1800 с.см.	0,56	1,0	—	5	—	1,020	Смѣшанная	
26. IV. 10	0,5×3	1950 с.см.	0,53	<b>1,05</b>	0	6	0	1,015		
27. IV. 10	0,5×3	1200 с.см.	<b>0,68</b>	0,82	— 18%	4	—	1,021		
28. IV. 10	0,5×3	1100 с.см.	<b>0,86</b>	0,95	—	—	—	1,025		
29. IV. 10	0,5×3	1350 с.см.	0,6	0,81	— 19%	5,5	—	1,021		
30. IV. 10	0,5×3	1300 с.см.	0,58	0,75	— 25%	8	+ 35%	1,018		
1. V. 10	0,5×3	1400 с.см.	0,6	0,84	— 16%	—	—	—		
2. V. 10	—	—	—	—	—	—	—	—		
3. V. 10	—	1400 с.см.	0,53	0,74	— 26%	—	—	—		

Наблюденіе 14-е.

Тотъ же больной.

Эта таблица показываетъ уже болѣе рѣзкую разницу въ количествѣ выдѣленія мочевой кислоты послѣ приѣма атофана. Послѣ же семидневнаго примѣненія атофана и прекращенія затѣмъ его приѣма количество выдѣляющейся мочевой кислоты равнялось почти половинѣ того количества, какое выдѣлялось у больного до начала лѣченія атофаномъ. Теченіе болѣзни и въ этотъ разъ все шло впередъ въ сторону улучшенія. Работоспособность больного была вполне восстановлена.

Таблица 18-я.

Годъ, мѣсяцъ и число	Количество атофана	Количество мочи за сутки	Удельный вѣсъ	Количество мочевой кислоты въ 0/100	Суточное количество мочевой кислоты	Разница въ количествѣ мочевой кислоты въ %	Диѣта	Примѣчанія
11. V. 10	0,5×2	2100 с.см.	1,012	0,83	<b>1,74</b>	+ 125%	Смѣшанная	Количество выдѣляющейся мочевой кислоты сравнивается съ послѣдней графой табл. 17-й.
12. V. 10	0,5×3	1900 с.см.	1,013	0,9	<b>1,81</b>	+ 130%		
13. V. 10	0,5×3	—	—	—	—	—		
14. V. 10	0,5×3	1850 с.см.	1,014	—	—	—		
15. V. 10	0,5×3	1900 с.см.	1,015	0,6	<b>1,14</b>	+ 48%		
16. V. 10	0,5×3	—	—	—	—	—		
17. V. 10	0,5×3	1500 с.см.	1,014	0,83	<b>1,2</b>	+ 50%		
18. V. 10	—	1500 с.см.	1,015	0,3	0,45	— 40%		
19. V. 10	—	1500 с.см.	1,016	0,33	0,48	— 38%		

Наблюденіе 15-е.

Больной Ф—въ, 44 лѣтъ. Diagnosis: diathesis urica. Страдаетъ нѣсколько лѣтъ болями въ пальцахъ ногъ, особенно въ плюснево-фаланговыхъ суставахъ большихъ пальцевъ. 2 года назадъ перенесъ острый приступъ боли съ припуханіемъ упомянутого сустава на лѣвой ногѣ. Временами испытываетъ жженіе въ подошвахъ обѣихъ ногъ. Другихъ болѣзней за собой не помнить.

St. gr. Средняго роста, правильнаго сложения, подкожно-жировой слой развитъ умеренно. Область плюснево-фаланговаго сустава большого пальца лѣвой ноги незначительно припухла и болѣзненна при надавливаніи. Активные движенія пальца въ этомъ суставѣ ограничены; при пассивныхъ движеніяхъ слышится хрустъ. Со стороны другихъ суставовъ объективных измѣненій не замѣтно. Сердце, легкія и другіе внутренніе органы уклоненій

Позволяемъ себѣ привести еще 2 краткія исторіи болѣзни больныхъ подагрой, лѣченныхъ атофаномъ. Онѣ представляютъ интересъ по тому клиническому эффекту, какой оказалъ атофанъ на теченіе болѣзни. Къ сожалѣнію, въ этихъ случаяхъ моча не могла быть изслѣдована на количество выдѣляющейся мочевой кислоты, а потому эти случаи могутъ характеризовать атофанъ только какъ факторъ клиническаго лѣченія, а не со стороны извѣстнаго уже намъ его специфическаго воздѣйствія на выдѣленіе мочевой кислоты.

Наблюденіе 17-е.

Больная С. Л., 34 лѣтъ. Diagnosis: arthritis urica.

Со середины декабря 1908 года стала ощущать боли въ ступняхъ и пальцевыхъ фалангахъ обѣихъ ногъ. Боли были настолько сильны, что по временамъ больная была совсѣмъ не въ состояніи ходить. Изъ отдаленнаго анамнеза слѣдуетъ отмѣтить уже бывшія у нея раньше аналогичныя явленія, которыя уступили въ то время бальнеологическому лѣченію.

St. pr. Больная вышесредняго роста, правильнаго сложенія, подкожно-жировой слой развитъ слабо; рѣзко выражены явленія малокровія и истеріи. Со стороны сердца имѣется вполне компенсированная небольшая недостаточность двухстворчатого клапана. Со стороны другихъ внутреннихъ органовъ отклоненій отъ нормы нѣтъ.

При объективномъ изслѣдованіи нижнихъ конечностей наблюдается деформация въ плюснево-фаланговыхъ сочлененіяхъ обѣихъ ногъ, такъ что всѣ пальцы направлены въ косомъ направленіи кверху. На подошвенной сторонѣ, въ мѣстѣ, соответствующемъ упомянутымъ сочлененіямъ, имѣется плотный callus. Вся эта область нѣсколько припухла. Исслѣдованіе мочи ничего ненормальнаго не даетъ. Суточное количество выдѣляющейся мочевой кислоты при смѣшанной діетѣ равно 0,3‰. Въ теченіе 4 недѣль больная оставалась въ постели, получала горячія ножныя ванны, смягчительную мазь противъ callus'a. Назначена ей была строгая діета и вода Vichy внутрь;

противъ болей она получала фенацетинъ. Къ концу этого времени callus совершенно прошелъ; боли нѣсколько уменьшились, но все еще беспокоили больную; больная встала съ постели. Вскорѣ боли снова усилились, при чемъ временами были настолько сильны, что больная не могла спать по ночамъ. Тогда былъ назначенъ атофанъ по 0,5 грм. 3 раза въ день. Уже на второй день послѣ приѣма атофана боли рѣзко уменьшились, а на 3—4-й день прошли совершенно. Послѣ перерыва въ 5 дней боли у больной снова возобновились, но не въ такой мѣрѣ, какъ это было до приѣма атофана. Послѣ повторнаго назначенія атофана по 0,5 грм. 3 раза въ день боли вновь почти исчезли. Въ настоящее время больная атофана не получаетъ, но чувствуетъ себя вполне удовлетворительно. Боли иногда появляются, но въ самой незначительной степени.

Наблюденіе 18-е.

Больной А. А. К., 50-ти лѣтъ. Diagnosis: arthritis urica. Страдаетъ характерными подагрическими приступами, выражающимися рѣзкими болями въ большомъ пальцѣ то одной ноги, то другой, съ припуханіемъ суставовъ большого пальца и голеностопныхъ. Приступы эти бываютъ настолько сильны, что больной во время ихъ не въ состояніи ходить. Эти приступы повторяются часто (иногда до двухъ разъ въ мѣсяцъ), особенно осенью и весной. Последнее время, передъ началомъ лѣченія атофаномъ, приступы стали особенно рѣзкими, главнымъ образомъ, въ ступняхъ; больной вынужденъ былъ все время лежать въ постели.

При объективномъ изслѣдованіи больного со стороны легкихъ особыхъ измѣненій не обнаружено.

Границы сердца немного увеличены влѣво. Тоны его глухи. Со стороны желудочно-кишечнаго тракта отклоненій отъ нормы не наблюдается. Больной получилъ за сутки однократный приѣмъ атофана въ 0,5. На утро боли рѣзко уменьшились, но появилось учащеніе дѣятельности сердца и чувство давленія въ его области.

Активные и пассивные движения в них ограничены. Размеры сердца—в пределах нормы. При выслушивании его на верхушке прослушивается легкий систолический шум, а на легочной артерии констатируется небольшой акцент 2-го тона. Со стороны других органов изменений нет. Температура тела при поступлении 39°. Мочевая кислота выделяется в повышенном количестве.

Diagnosis: polyarthritis rheumatica acuta.

Больной до поступления в клинику еще ничем не лечился. При поступлении же в клинику, вопреки обычному способу местного и общего лечения этого заболевания, нашему больному был назначен атофан по 0,5 гр. 3 раза в день.

Результаты исследований видны из прилагаемой таблицы № 21.

Таблица 21-я.

Годъ, мѣсяцъ и число	Количество атофана	Количество мочи за сутки	Количество мочевой кислоты в ‰	Суточное количество мочевой кислоты	Разница въ количествѣ мочевой кислоты въ ‰	Д И Э Т А	Примѣчанія
7-8. XI. 10	—	750 с. см.	1,9	1,42	—	Смѣшанная	Уд. в. 1025.
8. XI. 10	0,5 × 3	1500 с. см.	1,6	2,4	+70‰		Уд. в. 1015.
9. XI. 10	0,5 × 4						
10. XI. 10	—	1300 с. см.	1,2	1,56	+ 9‰		Уд. в. 1015.

Мы видим, что после приема атофана диурез повысился вдвое, количество выделившейся мочевой кислоты на 70‰ превысило первоначальное. На следующий день диурез несколько уменьшился, количество мочевой кислоты превышало первоначальное лишь на 9‰. Уже 8 и 9-го ноября температура тела упала до 37,2°;

10 ноября она была уже нормальной; субъективно уже во время первых приемов боли заметно уменьшились; на второй день опухоль суставов опала, боли совершенно прошли и больной вышел здоровым.—Кроме атофана, других терапевтических мер, ни общих, ни местных, в данном случае применено не было. Успех же действия атофана был полным.

Наблюдение 20-е.

Больной II—ъ, 22 лет. Diagnosis: polyarthritis rheumatica acuta.

Поступил в клинику 23 ноября 1910 года с жалобами на боль в области коленных суставов. Заболел остро 3 дня тому назад. До того ничем не болел.

St. pr. Больной среднего роста, умеренного питания, с правильно развитой костной системой. В области обоех коленных суставов флюктуирующая опухоль. Движения в этих суставах, активные и пассивные, ограничены и резко болезненны. Температура тела—38°. Со стороны других органов отклонений от нормы нет.

В вид лечения больному был применен атофан; остальные терапевтические мероприятия как общего, так и местного характера не применялись.

При приеме атофана моча больного исследовалась и результаты этого исследования представлены на таблице № 22.

Из таблицы видно, что после приема 2 гр. атофана, 24 ноября 1910 г., количество выделившейся за сутки мочевой кислоты превышало первоначальное на 70‰. На следующий день больной вновь получил 2 гр. атофана, однако за сутки мочевая кислота выделялась даже в меньшем количестве, чем до приема атофана. 24-го, вечером, температура тела упала до 37,0°; субъективно больной чувствовал себя несравненно лучше. 25-го ноября—температура—37,2°; боли совершенно прошли, опухоли суставов опали.

Изъ таблицы видно, что послѣ перваго приема атофана въ количествѣ 1,5 грм. за день количество мочевоы кислоты увеличилось на слѣдующій день на 14%. Температура тѣла упала съ 38,4° до 37,3°. Послѣ вторичнаго приема атофана въ количествѣ 2,0 грм. въ день количество мочевоы кислоты увеличилось на 54%; температура тѣла держалась на 37,4°. Наконецъ, больной получилъ въ третій разъ 2,0 грм. атофана, при чемъ одновременно ему была назначена молочная діета. При такихъ условіяхъ количество мочевоы кислоты выдѣлилось на 26% меньше первоначальнаго числа. Субъективно больной почувствовалъ значительное облегченіе. Опухли же суставовъ уменьшились незначительно.

Этотъ случай, хотя и обнаруживаетъ благоприятное дѣйствіе атофана на теченіе болѣзни, все-же показываетъ, что дѣйствіе послѣдняго въ затянущихся случаяхъ суставнаго ревматизма уступаетъ его дѣйствію при примѣненіи въ острыхъ случаяхъ.

Наблюденіе 24-е.

Больная Л—ая, 42 лѣтъ. Diagnosis: polyarthritis rheumatica chronica. Поступила съ жалобами на общую слабость, повышенную температуру, отеки на ногахъ и на обѣихъ кистяхъ рукъ, одышку, сердцебиеніе и сильныя боли въ суставахъ нижнихъ конечностей. Заболѣла за 10 дней до поступления въ клинику, остро, при явленіяхъ катарра верхнихъ дыхательныхъ путей, озноба и повышенной температуры; на слѣдующій день къ этимъ явленіямъ присоединились боли въ суставахъ ногъ и отеки. 17-ти лѣтъ болѣла суставнымъ ревматизмомъ; съ того времени осенью и въ ненастную погоду ощущала боли въ суставахъ; другихъ заболѣваній не помнить за собой.

St. pr. Больная низкаго роста, костно-мышечная система развита правильно, подкожно-жировой слой развитъ обильно. На ногахъ и кистяхъ обѣихъ рукъ имѣются отеки. Сердце увеличено въ поперечникѣ, больше влѣво. На верхушкѣ его прослушивается систолическій шумъ. Имѣется также небольшой акцентъ второго тона ле-

гочной артеріи и аорты. Въ легкихъ мѣстахъ прослушиваются сухіе хрипы. Запоры. Изслѣдованіе мочи, кромѣ кристалловъ мочевоы кислоты и щавелево-кислаго кальція въ осадкѣ, ничего ненормальнаго не даетъ. Результаты нашихъ изслѣдованій представлены на таблицѣ № 26.

Таблица 26-я.

Годъ, мѣсяцъ и число	Количество атофана	Количество мочи	Удѣльный вѣсъ мочи	Количество мочевоы кислоты въ ‰	Суточное количество мочевоы кислоты	Разница въ количествѣ мочевоы кислоты въ ‰	Суточное количество азота	Разница въ количествѣ азота въ ‰	ДІЕТА
6-7. II. 09	—	620 с. см.	1,020	0,82	0,5	—	6,4	—	Смѣшанная.
7. II. 09	0,5×2								
7-8. II. 09	—	1150 с. см.	1,015	0,75	0,86	+68%	9,8	+54%	
8-9. II. 09	—	700 с. см.	1,024	0,75	0,52	+17%	7,35	+15%	
9. II. 09	0,5×2								
9-10. II. 09	—	600 с. см.	1,022	1,05	0,63	+23%	6,9		
10-11. II. 09	—	650 с. см.	1,020	0,75	0,48	—6%			
11. II. 09	0,5×2								
11-12. II. 09	—	730 с. см.	1,019	0,78	0,54	+6%	8,6		
12. II. 09	0,5×3								
12-13. II. 09	—	400 с. см.	1,023	0,9	0,36	—37%	6,0		
13-14. II. 09	—	400 с. см.	1,025	0,67	0,26	—50%			

Изъ таблицы видно, что въ первые дни по поступленіи въ клинику больная получала по 1,0 грм. атофана въ сутки. Количество выдѣляющейся мочевоы кислоты у нея увеличилось на 68%. Въ послѣдующіе же дни приема атофана вызывали лишь незначительное повышение выдѣленія мочевоы кислоты: на 6%—23%. Темпе-

ратура тѣла у больной стала ниже. Субъективныя явленія нѣсколько улучшились. Больная 15-го выписалась.

Наблюденіе 25-е.

Больной Д—й, 28 лѣтъ. Diagnosis: polyarthritis rheumatica chronica. Поступилъ съ жалобами на боли во всѣхъ суставахъ. Болея 2 дня. 7 лѣтъ назадъ болѣлъ также суставнымъ ревматизмомъ.

St. pr. Больной роста ниже средняго, съ обильно развитымъ подкожно-жировымъ слоемъ. Суставы верхнихъ и нижнихъ конечностей болѣзненны, особенно при активныхъ и пассивныхъ движеніяхъ. Опухолей суставовъ нѣтъ. Сердце немного увеличено вправо. Прослушиваются систолическій шумъ на его верхушкѣ и акцентъ 2-го тона на легочной артеріи. Со стороны легкихъ отклоненій отъ нормы нѣтъ. Температура тѣла повышена. 2-го октября больной получилъ 1,5 грм. атофана за день. Всѣ другія назначенія были отмѣнены.

Результаты изслѣдованій видны на таблицѣ № 27-й.

Изъ таблицы можно замѣтить, что послѣ упомянутаго приѣма 1,5 грм. атофана количество мочевой кислоты увеличилось на слѣдующій день на 70%; боли уменьшились. Въ послѣдующіе 3 дня больной получалъ по 2 грм. атофана въ день. Количество мочевой кислоты выдѣлялось все это время въ увеличенномъ количествѣ (на 24%—53%). Боли однако больше не уменьшались; температура оставалась субфебрильной.

Въ этомъ случаѣ хроническаго суставнаго ревматизма атофанъ почти не оказалъ благоприятнаго вліянія на клиническое теченіе болѣзни; дѣйствіе же его на повышеніе выдѣленія мочевой кислоты было выражено въ достаточной мѣрѣ, хотя и не въ такой степени, какъ въ нѣкоторыхъ другихъ случаяхъ.

Не безынтересно будетъ отмѣтить примѣненіе нами атофана въ слѣдующихъ клиническихъ случаяхъ, хотя подробное изслѣдованіе мочи на мочевую кислоту нами не могло быть произведено по чисто случайнымъ обстоятельствамъ.

Таблица 27-я.

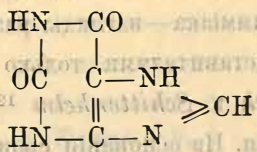
Годъ, мѣсяцъ и число	Количество атофана	Количество мочи за сутки	Удѣльный вѣсъ мочи	Количество мочевой кислоты въ ‰	Суточное количество мочевой кислоты	Разница въ количествѣ мочевой кислоты въ ‰	Суточное количество азота	Разница въ количествѣ азота въ ‰	Примѣчанія
19. X. 10	—	1200 с. см.	1,015	1,5	1,8				Смѣшанная діета.
20. X. 10	0,5×3								
20-21. X. 10	—	1500 с. см.	1,015	2,04	3,06	+70%	18,0		
21. X. 10	0,5×4								
21-22. X. 10	—	800 с. см.	1,015	1,9	1,8	0	10,7	-40%	
22. X. 10	0,5×4								
22-23. X. 10	—	1200 с. см.	1,015	1,9	2,36	+25%			
23. X. 10	0,5×4								
23-24. X. 10	—	1100 с. см.	1,015	2,5	2,75	+53%			

Наблюденіе 26-е.

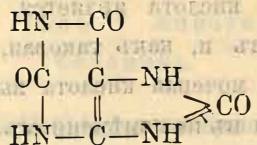
Больной Н. явился въ клинику съ жалобами на боли въ поясницѣ и въ большомъ пальцѣ лѣвой ноги. По словамъ больного, боли эти у него появились послѣ простуды. Раньше такихъ болей у него не бывало и вообще онъ ничѣмъ не болѣлъ. Diagnosis: arthritis urica.

St. pr. Больной вышесредняго роста, хорошаго питанія, правильнаго сложенія, фаланговые суставы большого пальца лѣвой ноги у него припухли. Кожа надъ ними гиперемирована, горяча наощупь. Активныя и пассивныя движенія этого пальца болѣзненны и ограничены. При нагибаніяхъ впередъ и назадъ и ротаторныхъ движеніяхъ туловища больной ощущаетъ сильную болѣзненность въ поясничной области. При надавливаніи на поясничную область боль эта также чувствуется. Со стороны сердца, легкихъ, почекъ, желудочно-кишечнаго тракта и другихъ внутреннихъ органовъ отклоненій отъ нормы нѣтъ. Въ теченіе долгаго времени

Ксантинъ (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>) = 2. 6. диоксипуринъ =



Мочевая кислота (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>) = 2. 6. 8. триоксипуринъ =



Этотъ только что упомянутый обменъ пуриновыхъ тѣлъ происходитъ въ организмѣ при помощи ряда ферментовъ: 1) нуклеаза—расщепляющая нуклеиновую кислоту и освобождающая аминокислоты; 2) дезамидаза—дезамидирующая аминокислоты и переводящая ихъ въ оксипурины; 3) оксидаза—окисляющая оксипурины въ мочевую кислоту, и, наконецъ, 4) уриколитическій ферментъ, расщепляющій дальше мочевую кислоту (*Schittenhelm*).

Источниками образования пуриновъ въ организмѣ являются, съ одной стороны, нуклеины пищевыхъ продуктовъ, вводимыхъ въ организмъ, а съ другой—клетки самого организма, которыя, постоянно разрушаясь, даютъ обильный материалъ для образования пуриновыхъ тѣлъ и мочевой кислоты. Въ виду этого выделяющуюся въ мочѣ мочевую кислоту дѣлятъ на экзогенную (происходящую изъ пищи) и эндогенную (образующуюся при разрушеніи клетокъ самого организма). Такимъ образомъ, количество мочевой кислоты въ мочѣ свидѣтельствуетъ, съ одной стороны, о количествѣ введенныхъ съ пищей пуриновъ, съ другой—о степени интенсивности обмена клеточныхъ ядеръ. Нарушеніе этого обмена пуриновыхъ тѣлъ ведетъ, какъ мы говорили уже подробно въ введеніи, къ переполненію крови мочевой кислотой и къ задержкѣ въ выведеніи послѣдней изъ организма съ мочей. Это явленіе и вызываетъ заболѣваніе подагрой,

неся за собой рядъ послѣдствій, характеризующій клиническую картину *arthritis urica*.

Въ атофанѣ мы имѣемъ средство, которое, какъ это видно изъ предыдущаго, вызываетъ безусловно увеличенное выведеніе изъ организма мочевой кислоты при всякихъ условіяхъ. Причины этого явленія могутъ быть слѣдующія: 1) атофанъ можетъ вліять специфически возбуждающимъ образомъ на активную выделяющую дѣятельность почечнаго эпителия въ отношеніи мочевой кислоты; 2) атофанъ можетъ дѣйствовать токсически на клетки и ихъ ядра, вызывая разрушеніе нуклеопротеидовъ, и освобождать ненормально большое количество аминокислотъ, переходящихъ затѣмъ въ мочевую кислоту [*Nicolaier* и *Dohrn*<sup>1)</sup>]; 3) атофанъ можетъ вліять задерживающимъ образомъ на уриколитическій ферментъ, если признать его существованіе, и такимъ образомъ накапливать ненормально большое количество мочевой кислоты въ крови и, наконецъ, 4) атофанъ можетъ способствовать болѣе энергичному обмену пуриновыхъ тѣлъ, болѣе быстрому окисленію ихъ до степени мочевой кислоты, вліяя возбуждающимъ образомъ на ферментативный процессъ этого обмена. Имѣя въ виду подойти ближе къ разрѣшенію поставленныхъ выше вопросовъ, мы, съ любезнаго разрѣшенія глубокоуважаемаго профессора *Р. П. Кримльберга* и подъ его ближайшимъ руководствомъ, поставили въ завѣдуемой имъ физиолого-химической лабораторіи Императорскаго Харьковскаго университета рядъ опытовъ съ подробнымъ изслѣдованіемъ пуринового обмена веществъ, а также и изученіемъ выдѣленія общаго азота и фосфорной кислоты подъ вліяніемъ атофана.

Названіе „атофанъ“ было присвоено, какъ сказано выше, администраціей фабрики химическихъ препаратовъ (бывшей *E. Schering's*) въ Берлинѣ α-фенил-динхониновой кислотѣ послѣ того, какъ изъ частнаго нашего письма администрація фабрики убѣдилась въ благоприятныхъ результатахъ примѣненія нами этой кислоты у больныхъ подагрой и суставнымъ ревматизмомъ.

6. 10% растворъ уксусной кислоты.

7. Уксусно-кислый натрій in substantia.

Техника опредѣленія слѣдующая: къ 400 куб. сант. безбѣлковой мочи прибавляются 24 грм. уксусно-кислаго натрія и 40 куб. сант. раствора бисульфит-натрія. Затѣмъ разогрѣвается до кипѣнія и, по прибавленіи 40—80 куб. сант. раствора сѣрно-кислой мѣди, кипятится еще въ теченіе, по крайней мѣрѣ, 3-хъ минутъ. Получающійся осадокъ сейчасъ же отфильтровывается и промывается горячей водой до тѣхъ поръ, пока фильтратъ не будетъ совершенно прозрачнымъ. Осадокъ съ фильтра смывается горячей водой въ ту же колбу. Количество жидкости доводится до 200 куб. сант. и затѣмъ нагревается до кипѣнія; осадокъ потомъ разлагается тридцатью куб. сант. раствора сѣрнистаго натрія. Необходимо каждый разъ провѣрить, произошло ли полное осажденіе. Для этого прибавляютъ каплю жидкости къ смоченной уксусно-кислымъ свинцомъ фильтровальной бумажкѣ; въ случаѣ побурѣнія бумажки—количество прибавленнаго сѣрнистаго натра было недостаточнымъ, въ противномъ случаѣ его надо добавлять еще. Затѣмъ все подкисляется уксусной кислотой и кипятится до тѣхъ поръ, пока не свернется выдѣлившаяся сѣра; фильтруется горячимъ и промывается горячей водой. Къ фильтрату прибавляется 10 куб. сант. 10% раствора соляной кислоты и выпаривается на водяной банѣ въ фарфоровой чашкѣ до количества, равнаго приблизительно 10 куб. сант. Мочевая кислота при этомъ выпадаетъ въ видѣ кристалловъ, а пурриновые основанія остаются въ растворѣ въ видѣ соляно-кислыхъ соединений. Выдѣлившаяся мочева кислота собирается на маленькій фильтръ, промывается водой съ примѣсью сѣрной кислоты до тѣхъ поръ, пока фильтратъ вмѣстѣ съ промывными водами не дойдетъ до 75 куб. сант., а затѣмъ сжигается по Kjeldahl'ю.

Въ фильтратѣ опредѣляются пурриновые основанія. Сначала онъ подщелачивается ѣдкимъ натріемъ, затѣмъ снова доводится уксусной кислотой до кислой реакціи. Послѣ подогрѣванія до 70°—80° къ нему прибавляются 1 куб. сант. 10% уксусной кислоты и 10 куб. сант. обезцвѣченнаго алкоголемъ раствора марганцево-кислаго калия (чтобы окислить еще имѣющуюся въ фильтратѣ мочевою кислоту) и встряхивается въ теченіе 1 минуты. Затѣмъ туда же прибавляютъ 10 куб. сант. раствора бисульфитъ-натрія, который растворяетъ избытокъ марганцево-кислаго калия, и 5—10 куб. сант. сѣрно-кислой мѣди; все это кипятится въ теченіе 3-хъ минутъ, осадокъ собирается на маленькомъ фильтрѣ, промывается горячей водой и сжигается вмѣстѣ съ фильтромъ по Kjeldahl'ю. Получается такимъ образомъ азотъ пурриновыхъ основаній.

*Brugsch* и *Schittenhelm* <sup>169)</sup> считаютъ на основаніи своего опыта этотъ способъ безупречнымъ. Другое его преимущество они

видятъ въ томъ, что онъ позволяетъ отдѣльно опредѣлять мочевою кислоту и азотъ пурриновыхъ основаній.

Способъ *Wiechowski*'аго <sup>148)</sup> для опредѣленія аллантоина состоитъ въ слѣдующемъ:

Моча животныхъ разбавляется до 300 ссм. водой. Это необходимо для болѣе успѣшнаго осажденія потомъ фосфорно-вольфрамовой кислотой, а также и для того, чтобы имѣть достаточное количество мочи для другихъ опредѣленій. Для опредѣленія аллантоина изъ этого количества берется 100 ссм., къ которымъ прибавляется 10 ссм. 8% сѣрной кислоты, а затѣмъ прибавляется количество фосфорно-вольфрамовой кислоты (10%), необходимое для полнаго осажденія. Это должно быть опредѣлено предварительно. Осажденіе это производится въ колбѣ соответствующей емкости и каждый разъ наполняется до мѣтки водой. Послѣ часового стоянія осадокъ отфильтровывается черезъ плотный фильтръ въ ступку и полученный прозрачный темный фильтратъ растирается до тѣхъ поръ со свинцовыми бѣлками, пока не прекращается выдѣленіе углекислоты, а жидкость начинаетъ давать лишь слабо кислую реакцію. Затѣмъ производится отсасываніе отъ нерастворимыхъ солей свинца и опредѣленное, по возможности большое, количество (75—80 куб. сант.) полученнаго слегка голубоватаго цвѣта нейтральнаго фильтрата осаждается осторожно уксусно-кислымъ свинцомъ. Это осажденіе производится также въ мѣрительной колбѣ и доводится вновь до мѣтки дистиллированной водой. Фильтратъ послѣ осажденія свинцомъ обрабатывается сѣроводородомъ, затѣмъ отфильтровывается отъ сѣрнистаго свинца и фильтратъ освобождается отъ разбавленнаго H<sub>2</sub>S при помощи воздушнаго насоса. Въ случаѣ присутствія хлора нѣкоторое опредѣленное количество этого фильтрата, кислаго вслѣдствіе присутствія въ немъ свободной уксусной кислоты, осаждается въ мѣрительной колбѣ уксусно-кислымъ серебромъ и снова доводится до мѣтки водой. Фильтратъ вновь обрабатывается сѣроводородомъ, а потомъ фильтратъ отъ сѣрнистаго серебра—воздушнымъ насосомъ. Въ этомъ послѣднемъ уксусно-кисломъ фильтратѣ необходимо каждый разъ удостовѣриться въ полнотѣ произведенныхъ осажденій фосфорно-вольфрамовой кислотой, уксусно-кислымъ свинцомъ и серебромъ. Въ случаѣ отрицательныхъ результатовъ этихъ пробъ фильтратъ тщательно нейтрализуется ѣдкимъ натріемъ, приготовленнымъ изъ металлическаго натрія свободнаго отъ хлора, а затѣмъ производится осажденіе аллантоина при помощи реактива изъ уксусно-кислой ртути и уксусно-кислаго натрія.

Реактивъ этотъ готовится слѣдующимъ образомъ:

Уксусно-кислая ртуть (*Merck*) растворяется въ водѣ до 1% раствора, затѣмъ туда же прибавляется чистый уксусно-кислый натрій до насыщенья, а затѣмъ разбавляется водой такъ, чтобы

Данные исследований, представленные на таблицах №№ 3-й и 4-й, получены после некоторого видоизменения в постановке опыта. Эти изменения сводились к изменению пищевого режима. Вместо каши собака получала по 1/2 фунта мяса в день и 1 фунт хлеба. Мясо давалось в сваренном виде в супе. Атофан давался не один день, а 2—3 дня под ряд.

Таблица 3-я.

Годъ, мѣ- сяцъ, число	Мочевая кислота	N пури- н. основан.	Аллантоинъ	Мочевина	Примѣчанія
8. XII. 11.	0,03033	—	0,14342	—	450 с. см.
9. XII. 11.	0,03578	0,016707	0,08746	4,88	425 " "
10. XII. 11.	0,02947	0,009828	0,11088	4,01	350 " "
11. XII. 11.	<b>0,1137</b>	0,01404	0,1188	<b>7,90</b>	370 " " 2,0 атофана
12. XII. 11.	0,02399	<b>0,003801</b>	0,067659	<b>5,54</b>	205 " " 2,0 атофана
13. XII. 11.	0,020108	0,01068	0,05717	<b>6,23</b>	360 " "
14. XII. 11.	0,02772	0,0092664	0,07128	<b>4,67</b>	270 " "

Эта таблица дает увеличение выделения мочевой кислоты только после первого дня приема; после 2-го дня количество мочевой кислоты выделялось в величинах, равных предварительному периоду; N пуриновых оснований уменьшился лишь на 2-й день; аллантоин выделялся в пределах физиологических колебаний.

Из 4-й таблицы видно, что мочевая кислота после приема атофана выделялась в увеличенном количестве; азот пуриновых оснований дал несколько меньшие цифры лишь в первый после приема атофана день. Аллантоин же дал увеличение своего количества только спустя три дня после приема атофана.

Таблица 4-я.

Годъ, мѣ- сяцъ, число	N	Мочевая кислота	N пури- н. основан.	Аллантоинъ	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Примѣчанія
12. I. 12.	3,78	0,01894	0,006318	0,07839	0,56	450 с. см.
13. I. 12.	6,0	0,02526	0,01404	0,05184	0,72	800 " "
14. I. 12.	4,48	0,015104	—	0,03184	0,64	400 " "
16. I. 12.	—	<b>0,0334</b>	0,01179	—	1,12	560 " " (послѣ 2,0 атофана)
17. I. 12.	3,87	0,01263	<b>0,00505</b>	0,03576	0,81	300 " " (послѣ 1,0 атофана)
18. I. 12.	—	<b>0,05557</b>	0,01544	—	1,32	440 " " (послѣ 2,0 атофана)
19. I. 12.	—	0,03903	0,00753	0,07095	0,99	370 " "
20. I. 12.	—	0,03178	0,0106	<b>0,14835</b>	0,94	755 " "

И, наконец, таблицы 5-я и 6-я дают данные нашего исследования у здорового человека после приема атофана и отдельно после приема мочевой кислоты. Диета при этом была смешанная: тарелка супа, 1 котлета, 4 стакана молока и 1 фунт хлеба в день.

Из 5-й и 6-й таблиц видно, что азот после приема атофана оставался без перемен, после же приема внутрь 0,5 мочевой кислоты дал увеличение. Мочевая кислота после приема атофана выделялась в увеличенном количестве; азот пуриновых оснований дал некоторое уменьшение после 2-го дня приема атофана; P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> и мочевина колебались в пределах физиологической нормы.

въ этомъ случаѣ сводились лишь къ установленію общаго субъективнаго ощущенія послѣ приема атофана. Принимая въ теченіе трехъ дней подъ рядъ атофанъ въ однократныхъ дозахъ по 0,5 три раза въ день, мы не наблюдали ни разу какого-либо вліянія его на общее самочувствіе, на дѣятельность сердца и кровообращеніе. Единственно, что можно было бы отмѣтить,—это ощущеніе небольшого жженія при мочеиспусканіи. Моча же на второй день послѣ приема атофана выдѣлялась мутной и, при стояніи, давала большое количество уратовъ.

Тѣмъ не менѣе, учитывая возможность вреднаго вліянія атофана на мышцу сердца (и на нервные узлы, въ ней заложены) у наблюдавшихся нами больныхъ, профессоръ *К. Н. Георгіевскій* предложилъ давать нашимъ больнымъ атофанъ въ соединеніи съ кофеиномъ. Присоединеніемъ послѣдняго мы думали ослабить предполагаемое нами угнетающее дѣйствіе атофана на мышцу сердца и на нервные узлы, въ ней заложены. Такимъ образомъ, во всѣхъ нашихъ случаяхъ примѣненія атофана мы давали его вмѣстѣ съ кофеиномъ. Не наблюдая, за ничтожными исключеніями, при этомъ какого-либо замѣтнаго воздѣйствія атофана на дѣятельность сердца у нашихъ больныхъ, мы все-же рѣшили поставить рядъ опытовъ, съ цѣлью выяснитъ слѣдующіе интересовавшіе насъ вопросы:

1. Вліяетъ ли атофанъ на животныхъ токсически?
2. Если вліяетъ, то какими явленіями это сопровождается?
3. Можетъ ли какая-либо доза атофана вызвать смерть животнаго?
4. Вліяетъ ли атофанъ на дѣятельность сердца, кровяное давленіе и размахъ пульсовой волны?
5. Если вліяетъ, то вызывается ли это дѣйствіемъ его на центральную нервную систему, или непосредственнымъ вліяніемъ на сердечную мышцу?

Эти изслѣдованія мы имѣли возможность произвести въ фармакологическомъ кабинетѣ Императорскаго Харьковского университета профессора *С. А. Попова*.

Любезное гостепріимство, встрѣченное мною въ завѣдуемой мною лабораторіи, и цѣнныя указанія при выполненіи настоящей работы заставляютъ меня высказать здѣсь мою самую глубокую и искреннюю признательность профессору *С. А. Попову*.

Особую благодарность приношу ассистенту фармакологическаго кабинета, приватъ-доценту Императорскаго Харьковского университета *В. П. Мосевичу*, за его любезное содѣйствіе при постановкѣ нашихъ опытовъ.

Изслѣдованія наши были произведены на теплокровныхъ животныхъ (собакахъ). Общее дѣйствіе атофана изучалось при введеніи его испытываемому животному прямо въ желудокъ при помощи зонда, а также и при непосредственномъ введеніи атофана въ кругъ кровообращенія. Въ виду легкой растворимости атофана въ щелочахъ, въ цѣляхъ болѣе быстрого усвоенія его организмомъ животнаго, мы готовили каждый разъ соответствующія дозы атофана въ 2%—3% растворѣ соды. Съ цѣлью исключить возможное вліяніе соды на организмъ животныхъ, нами были поставлены контрольные опыты.

Передъ нами примѣнялись слѣдующія дозы атофана: 0,2; 0,3 и 0,5 на килограммъ вѣса изслѣдуемаго животнаго. При внутривенномъ вливаніи нами брались дозы: 0,1; 0,5 и 0,6 на килограммъ вѣса животнаго.

Результаты этихъ изслѣдованій видны изъ приведенныхъ ниже протоколовъ нашихъ опытовъ.

Изученіе вліянія атофана на дѣятельность сердца и кровяное давленіе производилось нами по слѣдующей методикѣ.

Собака укладывалась въ станокъ, ей обнажалась *arteria carotis externa* и послѣ перевязки периферическаго отрѣзка центральный ея конецъ соединялся съ кимографомъ *Ludwig'a*. Послѣ установленія нормальной записи кривой дѣятельности сердца и кровяного давленія собакъ вводили въ кругъ кровообращенія соответствующую

каждый разъ дозу атофана въ 2<sup>0</sup>/<sub>0</sub>—3<sup>0</sup>/<sub>0</sub> содовомъ растворѣ. Дѣлалось это слѣдующимъ образомъ: обнажалась *vena saphena externa sinistra*, центральный ея конецъ соединялся съ стеклянной канюлей, черезъ которую изъ воронки подъ умѣреннымъ давленіемъ вводился, по возможности, медленно подогрѣтый приблизительно до 40° растворъ атофана въ содѣ. Получаемая послѣ этого кривая пульса и кровяного давленія записывалась при помощи кимографа *Ludwig'a*. Полученныя кривыя изслѣдовались слѣдующимъ образомъ: онѣ разбивались, смотря по характеру кривой, на промежутки, соответствующіе 15", 30" и 1'. Производилось каждый разъ опредѣленіе наибольшей и наименьшей высоты кровяного давленія въ миллиметрахъ въ первую и во вторую половину счетнаго періода, а затѣмъ изъ этихъ данныхъ выводилась средняя ея цифра. Затѣмъ производился расчетъ числа пульсовыхъ ударовъ во время счетнаго періода и высчитывалось количество ударовъ пульса въ теченіе одной минуты. Кромѣ того, высчитывалась также средняя величина размаха пульсовой волны для даннаго счетнаго періода. Полученныя такимъ образомъ цифры заносились на соответствующія таблицы. Дозы вводимаго атофана составляли: 0,05; 0,075; 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5 и 0,6 на кіло вѣса животнаго. Кромѣ того, нами были поставлены опыты дѣйствія атофана по тому же самому плану и съ тѣми же вычислениями на таблицахъ, при перерѣзкѣ спинного мозга на уровнѣ атланта послѣ сдѣланной предварительно трахеотоміи и примѣняемаго искусственнаго дыханія. Результаты этихъ изслѣдованій изложены въ протоколахъ опытовъ, приводимыхъ ниже, съ приложеніемъ таблицъ, составленныхъ по вышеуказанному способу.

Общее дѣйствіе фенил-пипхониновой кислоты (атофана) на теплокровныхъ животныхъ (собакъ).

А. При введеніи *per os*:

1-й опытъ—11-го марта 1911 г.

Кобель, вѣсомъ въ 12,8 кіло. До начала опыта никакихъ особенныхъ ненормальныхъ признаковъ не проявлялъ, лежалъ спокой-

но, на ласку реагировалъ обычно. Желудочный зондъ далъ себѣ ввести свободно. Введено ему было *per os* по 0,2 атофана на кіло вѣса въ 2<sup>0</sup>/<sub>0</sub> растворѣ соды. Всего было введено 2,56 атофана, раствореннаго въ 350,0 содоваго раствора. Начало опыта въ 11 ч. 8 м. утра. Немедленно послѣ введенія атофана кобель легъ, часто дышалъ съ высунутымъ языкомъ и открытымъ ртомъ, облизывался. Спустя 7 мин. послѣ начала опыта явленія одышки прошли; лежалъ спокойно. Спустя 10 мин. можно отмѣтить незначительное расширение зрачковъ. Спустя 1/2 часа—частая зѣвота, дыханіе—60 въ 1', пульсъ 100 въ 1', ритмичный; состояніе спокойное. При понуканіи встаетъ, ходитъ свободно, отъ пищи и питья отказывается. Спустя 45 мин. лежитъ вытянувшись, пульсъ 66 въ 1', аритмичный. Спустя 1 часъ состояніе то же. Пульсъ 80 въ 1', аритмиченъ. При ласковомъ обращеніи къ нему виляетъ хвостомъ. Спустя 1 ч. 45 м. съ вѣншей стороны безъ перемѣнъ. Пульсъ 96 въ 1', нѣсколько болѣе ритмиченъ. Временами потягивается. Замѣчается нѣкоторая вялость. Спустя 2 ч. 10 м. была рвота остатками не переваренной пищи. Пульсъ 96 въ 1', немного аритмиченъ. Спустя 2 ч. 20 м. кобель сталъ очень вялымъ, лежалъ распластавшись; на ласку совсѣмъ не реагировалъ, пищу и питья не бралъ. Спустя 2 ч. 45 м. кобель нѣсколько оправился; бралъ предложенную пищу, шелъ даже самъ за ней; ходилъ онъ будто не совсѣмъ свободно, съ трудомъ передвигая заднія ноги. Спустя 3 ч. 20 м. кобель, повидимому, пришелъ въ норму, ходилъ свободно, игралъ. Пульсъ 108 въ 1', ритмичный.

Спустя сутки самъ чувствіе кобеля отличное; ничего патологическаго не замѣтно.

Опытъ 2-й—12-го марта 1911 г.

Кобель, вѣсомъ 14 кіло. До начала опыта ничего ненормальнаго не замѣтно. Пульсъ 72 въ 1', ритмичный. Начало опыта въ 11 ч. 5 м. Всего введено черезъ зондъ 4,2 атофана (по 0,3 на кіло вѣса), раство-

ренного въ 150 ссм. 3<sup>0</sup>/<sub>0</sub> раствора соды. Непосредственно послѣ введенія атофана были небольшія рвотныя движенія, съ которыми вышло всего 6—8 ссм. введенной жидкости. Спустя 15 м. послѣ начала опыта кобель лежалъ спокойно, на ласку реагировалъ влѣпаніемъ хвостомъ, иногда начиналъ вдругъ зѣвать и судорожно дышать. Пульсъ 100 въ 1', болѣе напряженный. Спустя 30 минутъ лежалъ спокойно на боку съ вытянутыми ногами, нѣсколько вялый. Временами появлялись кашлевые и срыгивающія движенія, но рвоты не было. Пульсъ 84 въ 1'. Спустя 1 ч. 15 м. перемены никакихъ, такъ же лежалъ, на ласку реагировалъ не такъ живо. Пульсъ 90 въ 1', ритмичный. Спустя 1 ч. 40 м. кобель всталъ по собственному почину, ходилъ свободно, игралъ съ другими собаками. Пульсъ 88 въ 1', ритмичный. Спустя 2 ч. 20 мин. состояніе безъ переменъ; временами дыханіе учащалось, дышалъ тогда съ раскрытымъ ртомъ и съ вытянутымъ языкомъ. Пульсъ 100 въ 1', ритмиченъ. Спустя 4 ч. была рвота, послѣ чего въ теченіе дальнѣйшихъ сутокъ состояніе кобеля было вполне нормальное.

Опытъ 3-й—14-го марта 1911 г.

Сука, вѣсомъ 11,6 kilo. До начала опыта никакихъ ненормальныхъ явленій не наблюдалось. Пульсъ 120 въ 1', ритмичный. Введено черезъ зондъ 5,8 атофана (по 0,5 на kilo вѣса), раствореннаго въ 300 ссм. 2<sup>0</sup>/<sub>0</sub> раствора соды. Начало опыта въ 11 ч. 15 мин. Спустя 10 мин. у собаки дрожь, пульсъ 110 въ 1', немного аритмиченъ, зрачки нѣсколько расширены. Все время легкое покашливаніе; лежала расслабленная и угнетенная. Спустя 30 м. дрожь еще не прекратилась. Пульсъ 86 въ 1', немного аритмиченъ. Спустя 45 м. лежала въ угнетенномъ состояніи, рѣзко пуглива, дрожала, вскакивала при малѣйшемъ окрикѣ. Пульсъ 78 въ 1', аритмія была выражена немного больше. Спустя 1 ч. 15 м.—безъ переменъ. Пульсъ 72 въ 1', немного аритмиченъ. Спустя 1 ч. 45 м. лежала спокойно, на ласку не реагировала; пульсъ 72 въ 1'; дрожь прошла.

Спустя 2 часа лежала въ угнетенномъ состояніи. Спустя 2 ч. 30 м. появилась рвота; угнетеніе рѣзче было выражено. Лежала спокойно. Спустя 2 ч. 40 м. рвота повторилась. Къ вечеру собака постепенно оправдалась; на слѣдующій день ничего ненормальнаго замѣтно не было.

При введеніи въ вену:

Опытъ 4-й—16-го марта 1911 г.

Кобель, вѣсомъ въ 8,4 kilo. До начала опыта собака рѣзко, никакихъ уклоненій отъ нормы не представляла. Начало опыта въ 11 час. 30 мин. Атофанъ былъ растворенъ въ 125 ссм. жидкости 3<sup>0</sup>/<sub>0</sub> содоваго раствора при подогреваніи и помѣшиваніи. Получилась прозрачная жидкость, съ слегка желтоватымъ оттѣнкомъ. Было взято 0,84 атофана (по 0,1 на kilo вѣса). Вливаніе было сдѣлано черезъ канюлю въ перевязанную (периферически) вену *carphen' u. dextr.* Въ теченіе первыхъ 5 минутъ послѣ вливанія кобель дрожалъ. Затѣмъ дрожь прошла; кобель лежалъ спокойно. Пульсъ 102 въ 1', немного аритмичный. Спустя 20 мин. измѣненій нѣтъ; угнетенія не замѣчалось; лежалъ спокойно; пульсъ такой же по качеству, 98 въ 1'. Спустя 45 мин. вновь появилась небольшая дрожь; лежалъ съ поднятой мордой, поводитъ ушами. Пульсъ ритмичный, 105 въ 1'. Спустя 1 ч. 30 м. можно было отмѣтить нѣкоторое угнетеніе, временами дрожь, пульсъ 120 въ 1'. Спустя 2 ч. лежалъ свернувшись; былъ угнетенъ немного. Спустя 2 ч. 20 м. нѣсколько оживился, ѣлъ предложенную пищу, самъ вставалъ и шелъ за ней. Спустя 2 ч. 30 м. рѣзко, какъ до начала опыта, бѣгалъ по собственной инициативѣ. Спустя сутки никакихъ патологическихъ явленій не замѣчалось.

Опытъ 5-й—18-го марта 1911 г.

Сука (беременная) 9,6 kilo. До начала опыта пульсъ 130 въ 1'; держалась бодро, была очень подвижна. Начало опыта въ 12 ч. 5 мин.

Введено въ вену, какъ и въ 4-мъ опытѣ, въ 3% растворѣ соды (такъ же приготовленномъ) 4,8 атофана (по 0,5 на kilo вѣса). Всего жидкости введено 250 ссм. Вливаніе тянулось 7 мин. Въ началѣ вливанія собака сильно сопротивлялась, лаяла, визжала. Къ концу вливанія жалобно стонала и прерывисто дышала. Непосредственно послѣ вливанія, спущенная на полъ, жалобно визжала. Появились рвотныя движенія; немного вырвала. Пыталась встать, двигалась медленно, шаталась; переднія и заднія ноги распозались въ стороны. Черезъ 5—6 шаговъ повалилась на бокъ; заднія ноги подкосились, распозались переднія. Лежала распластанная въ томъ же положеніи, какъ упала. Дыханіе 69 въ 1', пульсъ 114 въ 1', ритмичный; визжала. Спустя  $\frac{1}{2}$  часа пыталась встать и не могла, безпомощно двигала ногами по полу. Дыханіе 160 въ 1', пульсъ 108 въ 1', ритмичный. Спустя 45 м. пульсъ 108 въ 1', дыханіе 90 въ 1', лежала, попрежнему, пластомъ; изрѣдка бывало судорожное сотрясеніе всего тѣла. Спустя часъ дыханіе то же, нѣсколько напоминаетъ Cheyne-Stok'овское; пульсъ 90 въ 1', ритмичный. При поворачиваніи на спину оставалась нѣкоторое время въ томъ же положеніи, а затѣмъ просто въ силу тяжести валилась на бокъ. Спустя 1 ч. 10 м. дыханіе 60 въ 1', болѣе поверхностное, пульсъ 90 въ 1', болѣе слабого наполненія, ритмичный. При легкомъ поколачиваніи спины въ области плечевого пояса—рефлекторное сокращеніе переднихъ ногъ, въ области заднего—такое же сокращеніе заднихъ ногъ. Спустя 1 ч. 20 м. при сильномъ поколачиваніи спины получалось тетаническое сокращеніе всѣхъ конечностей. Чувствительность болевая была понижена. Спустя 1 ч. 45 м. лежала такъ же, пластомъ, пульсъ 90 въ 1', дыханіе то же. Временами было судорожное сокращеніе конечностей. Спустя 2 часа—безъ перемѣнъ. Пульсъ 105 въ 1'. Спустя 2 ч. 15 м., попрежнему, лежить, на зовъ и ласку не реагировала. Очевидно, сознание было угнетено. Временами появлялись непрозвольныя судорожныя сокращенія всего тѣла. Послѣ поколачиванія по спинѣ—болѣе длительныя судороги. Пульсъ 93 въ 1', удовлетворительнаго наполне-

ніа, ритмичный. Къ вечеру сука постепенно оправилась, была очень вялая, холпла пошатываясь. На утро слѣдовъ разстройства не замѣчалось. Ночью произошелъ абортъ. Спустя сутки оправилась совершенно.

Опытъ 6-й—21-го марта 1911 г. (контрольный).

Сука, вѣсомъ 5,8 kilo. Введено въ вену 3% растворъ соды въ количествѣ 150 ссм. Расчетъ произведенъ былъ по 0,78 соды на kilo вѣса, соответственно введенному количеству соды въ 5-мъ опытѣ, съ цѣлью исключить вліяніе соды. Начало опыта въ 12 ч. 30 м. Непосредственно послѣ вливанія собака была рѣзва, какъ прежде. Бѣла и пила предложенную пищу. Бѣгала. Спустя 2 часа такъ же рѣзва. Очевидно 3% растворъ соды самъ по себѣ пзмѣненій никакихъ не вызывалъ.

Опытъ 7-й—23-го марта 1911 г.

Кобель, вѣсомъ 11,6 kilo. До начала опыта рѣзвъ, бѣгаетъ, даже служитъ. Пульсъ 80 въ 1', дыханіе 27 въ 1'. Начало опыта въ 1 ч. 25 м. дня. Введено, какъ и въ предыдущихъ опытахъ, въ вену *sarphenam externam dextram* 6,96 атофана, раствореннаго въ 250 ссм. 3% содоваго раствора (по 0,6 на kilo вѣса). Послѣ вливанія, спустя 10 мин. отъ начала послѣдняго, спущенная на полъ, собака лежала какъ бы безъ сознания, на зовъ не реагировала, при попыткѣ поставить ее на ноги валилась безпомощно на бокъ. Дыханіе 33 въ 1', пульсъ 142 въ 1', ритмичный. Спустя 12 мин. отъ начала опыта появились рвотныя движенія. Рефлексы въ это время отсутствовали. Спустя 20 мин. лежала въ томъ же положеніи. Дыханіе 42 въ 1', немного хриплое. Пульсъ 140 въ 1', слабого наполненія. Спустя 45 мин. въ общемъ состояніи перемѣнъ не было замѣтно. Рефлексы при поколачиваніи спины были выражены ясно. Пульсъ 120 въ 1', удовлетворительнаго наполненія. Временами судорожныя сокращенія всего тѣла. Спустя 1 час. перемѣнъ нѣтъ. При поколачиваніи по спинѣ было замѣтно быстрое сокращеніе конечностей. Пульсъ 120 въ 1', дыханіе

48 въ 1'. Затѣмъ все время до 5 час. дня (т. е. спустя 3 ч. 35 м. послѣ начала опыта) кобель лежалъ въ такомъ же положеніи; временами появлялись краткія судорожныя сокращенія всего тѣла. Къ концу этого времени наступилъ exitus letalis.

Опытъ 8-й—24-го марта 1911 г.

Сука, вѣсомъ 8,8 kilo. До начала опыта рѣзва. Пульсъ 80 въ 1'. Введено въ вену 5,28 атофана, раствореннаго въ 200 смм. 3% содового раствора при подогрѣваніи (по 0,6 на kilo вѣса); t° введеннаго раствора 38° С. Лежа въ станкѣ, сука визжала и рвалась. Къ среднѣ вливанія, которое продолжалось 7 мин., движенія стали слабѣе. Пульсъ 60 въ 1', аритмичный. Непосредственно послѣ вливанія появилась дрожь всего тѣла. Спустя 1 мин. наступилъ exitus letalis.

Итакъ, токсическая для собакъ доза равняется приблизительно 0,6 про kilo вѣса. Смерть наступаетъ при явленіяхъ судорогъ и паралича сердца.

Опредѣленіе вліянія атофана на кровяное давленіе и сердцебиеніе у собакъ при внутривенномъ его введеніи.

Опытъ 1-й—26-го марта 1911 г.

Кобель, вѣсомъ въ 20 kilo. Обнажена a. carotis ext. sin. и соединена съ кимографомъ Ludwig'a. Записано кровяное давленіе въ теченіе 3 мин. Кобель лежалъ спокойно. Затѣмъ было введено въ 3% содовомъ растворѣ 1,0 атофана (т. е. по 0,05 на kilo вѣса), раствореннаго въ 50 смм. жидкости. Весь опытъ продолжался съ 12 ч. дня до 12 ч. 35 м. Атофанъ введенъ черезъ воронку, соединенную съ vena saphena ext. sin.

Таблица 1-я.

Время начала счетнаго періода (часы, минуты и секунды)	Время отъ начала инъекціи въ секундахъ	Продолжительность счетнаго періода въ секундахъ	Давленіе въ art. carotis sin. mm. Hg.				Среднее	Число пульсаций		Средняя амплитуда пульсовой волны	Примѣчанія
			Первая половина счетнаго періода		Вторая половина счетнаго періода			Во время счетнаго періода	Въ минуту		
			Max.	Min.	Max.	Min.					
12 h 0' 0"	—	60	77	52	78	60	66,7	71	71	6	
1' 0"	—	60	87	61	84	57,5	72,4	71	71	7	
2' 0"	—	60	87,5	60,5	87,5	62,5	74,5	78	78	6	
3' 0"	—	60	80,5	64,5	81,5	62	72	84	84	5	
4' 0"	30	30	73	62	75	66	69	40	80	4,2	Вливаніе атофана въ 30"
4' 30"	45	15	75,5	65,5	—	—	70,5	23	92	3,5	(1,0 атофана въ 3% раств. соды)
4' 45"	60	15	73	62	69,5	50,5	64	21	84	2,8	Пульсъ—аритмичный
5' 0"	75	15	56,5	44	55	45,5	50	25	100	2,7	Тоже
5' 15"	90	15	54	42	56	44	49	25	100	2,4	Тоже
5' 30"	105	15	56	49	62,5	55	55,5	26	104	2	
5' 45"	120	15	64,5	57	62	57	60	25	100	2	Пульсъ вѣск. ритмичн.
6' 0"	135	15	65,5	58,5	60	60	62,5	26	104	1,7	
6' 15"	165	30	70,5	60	68,5	64	66	48	96	1,8	Перерывъ кривой изъ-за тромба до 12 ч. 9 м.
9' 0"	300	60	74,5	65	74,5	61	69	76	76	4	
10' 0"	360	60	74,5	62,5	74,5	62	68	76	76	4,8	
11' 0"	420	60	73	61,5	76,5	62,5	68	76	76	5,5	Пульсъ—ритмичный
12' 0"	480	60	76	63,5	73	61	68	74	74	5,5	
13' 0"	540	60	75,5	63	74	61	68	74	74	6	
14' 0"	600	60	75	62	85	57	70	74	74	6,2	
15' 0"	660	60	78	61	77	65	70	76	76	5,8	
16' 0"	700	60	76	64	76	63,5	70	76	76	6,4	
17' 0"	780	60	76,5	63	77	62	70	78	78	5,7	
18' 0"	840	60	77	62	78,5	61,5	70	78	78	5,5	
19' 0"	900	60	78	64	75	65	70,5	80	80	6,8	
20' 0"	960	60	76	64	77	60	69	80	80	5,8	
21' 0"	1020	60	75	61	77,5	66	70	84	84	5,3	

Изъ этой таблицы видно, что спустя 1' (60'') послѣ вливанія атофана пульсъ сталъ аритмичнымъ и держался таковымъ въ теченіе 2', затѣмъ сталъ понемногу выравниваться и спустя 7' пришелъ въ норму, въ смыслѣ ритма. Учащеніе пульса появилось спустя 45'' отъ начала вливанія и держалось въ теченіе 4'15'', а затѣмъ (спустя 5' отъ начала вливанія) частота пульса достигла нормы. Кровяное давленіе начало падать спустя 1' отъ начала вливанія атофана; максимумъ паденія его былъ спустя 1'30'' отъ начала вливанія, а затѣмъ оно вновь стало постепенно подниматься и спустя (2'45'') отъ начала вливанія атофана достигло первоначальной нормы. Что же касается средней амплитуды пульсовой волны, то уже во время вливанія она уменьшилась; затѣмъ, постепенно уменьшаясь, достигла minimum'a спустя 2'15'' отъ начала вливанія; продержавшись немного (15'') на этомъ minimum'ѣ, она стала вновь возрастать и спустя 7' отъ начала вливанія достигла первоначальной нормы. Въ общемъ вливаніе атофана оказало, хотя и кратковременное, угнетающее дѣйствіе на сердцебиеніе и кровяное давленіе.

Опытъ II-й—12-го мая 1911 г.

Кобель, вѣсомъ 11 kilo. Операция—какъ выше.

Введено въ 3% растворѣ соды по 0,075 на kilo вѣса атофана, всего введено 0,825 атофана.

Результаты опыта видны изъ таблицы XIII-й.

Изъ таблицы № 2-й видно, что эффектъ дѣйствія малыхъ дозъ атофана сказывается весьма незначительно.

Однако и здѣсь можно замѣтить нѣкоторую наклонность къ пониженію, непосредственно послѣ инъекціи, кровяного давленія и размаха пульсовой волны. Наблюдалось также и нѣкоторое уменьшеніе числа пульсацій.

Таблица 2-я.

Время начала счетнаго періода (часы, минуты, секунды)	Время отъ начала инъекціи въ секундахъ и минутахъ	Продолжительность счетнаго періода въ секундахъ	Давленіе въ art. carotis sin. ext. въ mm. Hg.			Число пульсацій		Средняя амплитуда пульсовой волны	Примѣчанія
			Minim.	Maxim.	Среднее	Въ теченіе счетнаго періода	Въ минуту		
12h 20' 0''	—	60	98	83	90,5	88	88	6,5	
— 21' 0''	—	60	95	81	88	114	114	3,5	
— 22' 0''	—	45	93	83	88	78	104	3,2	
— 22' 45''	—	35	95	86	90,5	57	96	4,5	
— 23' 20''	35''	20	90	78	84	34	102	2,9	
— 23' 40''	55''	20	94	79	86,5	28	84	3,6	
— 24' 0''	1'15''	60	94	81	87,5	102	102	3	
— 25' 0''	2'15''	60	96	81	88,5	102	102	4,3	
— 26' 0''	3'15''	60	94	84	89	100	100	3,7	
— 27' 0''	4'15''	60	95	84	89,5	102	102	3,8	
— 28' 0''	5'15''	60	94	83,5	88,5	108	108	3,5	Время инъекціи

Опытъ 3-й—29-го марта 1911 г.

Кобель, вѣсомъ 8 kilo; операция. А. carotis sin. соединена съ кимографомъ, а v. saphena sin. съ воронкой, въ которой находится атофанъ. Начало опыта 1 ч. 53 мин. Спустя 2 мин. 50'' введено черезъ воронку въ 3% раств. соды (50 см.) по 0,1 на kilo вѣса атофанъ; всего атофана—0,8.

Изъ таблицы № 3-й видно, что спустя 50'' отъ начала вливанія пульсъ сталъ аритмичнымъ; аритмія эта продержалась въ теченіе 2'15''. Что касается его частоты, то послѣ недолгаго учащенія (въ теченіе 40'' отъ начала вливанія) наступило рѣзкое замедленіе (18 въ 1'), которое продержалось всего въ теченіе 35'', а затѣмъ, послѣ короткаго новаго учащенія, частота его пришла къ

остаются въ той же мѣрѣ, что и безъ перерѣзки спинного мозга. Это обстоятельство до известной степени говоритъ за непосредственное вліяніе атофана на сердечную мышцу, въ смыслѣ угнетенія ея дѣятельности.

Всѣ описанныя воздѣйствія атофана на сердце и кровяное давленіе у животныхъ выражены рѣзко въ большихъ его дозахъ. Малыя дозы атофана вызываютъ лишь въ незначительной степени вышеуказанныя измѣненія въ кровообращеніи животныхъ, при чемъ эти измѣненія быстро проходятъ.

Въ виду этого примѣненіе лечебныхъ дозъ атофана у человѣка надо въ общемъ считать безопаснымъ для дѣятельности сердца. Въ тѣхъ же случаяхъ, гдѣ имѣются уже пораженія сердечной мышцы, лучше давать атофанъ въ соединеніи съ кофеиномъ, какъ это предложилъ профессоръ *К. Н. Георгіевскій*.

Въ случаяхъ же значительныхъ пораженийъ мышцы сердца, а также и при разстройствѣ компенсаціи отъ примѣненія атофана слѣдуетъ, по нашему мнѣнію, совершенно отказаться.

### Выводы и заключенія.

Закончивъ изложеніе нашихъ клиническихъ наблюденій надъ дѣйствіемъ атофана, а также и полученныхъ нами результатовъ экспериментальныхъ изслѣдованій при примѣненіи его у животныхъ, мы находимъ здѣсь умѣстнымъ сдѣлать общій обзоръ полученныхъ нами данныхъ. Мы располагаемъ въ общемъ 36-ю наблюденіями надъ больными, у которыхъ нами примѣнялся атофанъ. Изъ нихъ 18 наблюденій надъ больными подагрой и подагрическимъ діатезомъ, 3 наблюденія надъ больными острымъ суставнымъ ревматизмомъ, 12 наблюденій надъ больными хроническимъ суставнымъ ревматизмомъ и 3 наблюденія надъ больными со случайными заболѣваніями. При изученіи дѣйствія атофана во всѣхъ этихъ случаяхъ насъ больше всего интересовалъ вопросъ о вліяніи его на выдѣленіе мочевой кислоты, а также и на теченіе самого болѣзненного процесса. Мы изучали вліяніе атофана на выдѣленіе какъ эндогенной, такъ и экзогенной мочевой кислоты, примѣняя у нашихъ больныхъ соответствующіе пищевые режими. Въ нѣкоторыхъ случаяхъ мы изслѣдовали также вліяніе атофана на количество выдѣляющагося за сутки общаго азота и мочевины. Во всѣхъ случаяхъ примѣненія атофана нами отмѣчался также діурезъ.

Какъ видно изъ приведенныхъ выше таблицъ, атофанъ во всѣхъ случаяхъ его примѣненія (за исключеніемъ таблицы 17-й) вызывалъ неизмѣнное увеличеніе въ выдѣленіи мочевой кислоты. Это увеличеніе въ ея выдѣленіи доходило въ нѣкоторыхъ случаяхъ до 200%—216%—400%. При этомъ столь значительное повышеніе количества выдѣлявшейся мочевой кислоты наблюдалось какъ при

смѣшанной, богатой пурпновыми основаниями, діэты, такъ и при молочной діэты, почти совсѣмъ лишеной пурпновыхъ оснований (напримѣръ, таблицы 6-я и 14-я). Что касается вопроса о выдѣленіи общаго азота послѣ примѣненія атофана, то въ большинствѣ нашихъ изслѣдованій мы наблюдали лишь незначительныя колебанія въ его выдѣленіи. Исключеніе въ этомъ отношеніи представляетъ лишь таблица 3-я, когда увеличенію выдѣлившейся послѣ приема атофана мочевой кислоты на 216% соответствовало увеличеніе выдѣленія общаго азота на 121%.

При однодневномъ примѣненіи атофана мы наблюдали послѣ непосредственнаго увеличенія выдѣлившейся мочевой кислоты на слѣдующій день послѣ приема атофана уменьшенное выдѣленіе ея въ послѣдующіе дни; въ нѣкоторыхъ случаяхъ количество выдѣлившейся потомъ мочевой кислоты было даже ниже того количества, которое выдѣлялось у больного до приема атофана (таблицы 4-я, 5-я и 6-я).

При примѣненіи приемовъ атофана подъ рядъ въ теченіе нѣсколькихъ дней мы наблюдали въ большинствѣ случаевъ, что, наступившее въ первые дни послѣ приема атофана увеличеніе выдѣленія мочевой кислоты въ послѣдующіе дни приема не достигало такихъ высокихъ цифръ,—наступало какъ бы предѣлъ дѣйствія атофана. Это явленіе наблюдалось на 4-й—5-й день приемовъ атофана (напр., таблицы 7-я и 9-я).

Количество принятаго внутрь атофана не играло замѣтной роли въ повышеніи выдѣленія мочевой кислоты. Мы имѣли случаи наблюдать увеличеніе выдѣленія мочевой кислоты на 216% послѣ однократной суточной дозы атофана въ 0,5 (таблица 3-я) и увеличеніе выдѣленія мочевой кислоты на 98% послѣ суточнаго приема атофана въ 2,0 (таблица 7-я).

Въ нѣкоторыхъ случаяхъ послѣ приема атофана наблюдалось увеличеніе діуреза (таблицы 2-я, 3-я, 9-я и 12-я), но въ большинствѣ случаевъ діурезъ оставался безъ измѣненій.

Какого-либо раздражающаго вліянія на почки атофанъ, по нашимъ наблюденіямъ, не оказывалъ, несмотря на то, что мы примѣнили его въ одномъ случаѣ тяжелаго паренхиматознаго нефрита.

Такъ же точно не наблюдали мы почти ни разу сколько-нибудь замѣтнаго воздѣйствія примѣнявшихся нами дозъ атофана на сердечную дѣятельность.

Что же касается вліянія атофана на теченіе болѣзни у подагриковъ, то въ большинствѣ случаевъ нами наблюдалось улучшеніе общаго самочувствія больныхъ, уменьшеніе болевыхъ ощущеній въ суставахъ, уменьшеніе и даже исчезновеніе припуханій послѣднихъ; становились рѣже острые приступы. Въ нѣкоторыхъ случаяхъ эти явленія шли параллельно съ увеличеніемъ выдѣленія мочевой кислоты. Въ нѣкоторыхъ же (наблюденіе 13-е) улучшеніе субъективныхъ и объективныхъ явленій наступило даже при почти не измѣнившемся количествѣ выдѣлившейся мочевой кислоты. Въ другихъ же случаяхъ (наблюденіе 12-е) мы не замѣчали сколько-нибудь благопріятнаго вліянія атофана на теченіе болѣзни, несмотря на то, что количество выдѣлившейся послѣ его приема мочевой кислоты было значительно увеличено (на 160%).

На теченіе остраго суставнаго ревматизма въ нашихъ случаяхъ атофанъ оказывалъ поразительное дѣйствіе: температура, боли и опухоли суставовъ послѣ его примѣненія быстро исчезали и больные въ самомъ непродолжительномъ времени чувствовали себя совершенно здоровыми.

Къ сожалѣнію, мы не можемъ сказать того же про хроническій суставной ревматизмъ.

Въ большинствѣ случаевъ атофанъ въ этихъ случаяхъ не оказывалъ сколько-нибудь замѣтнаго дѣйствія на теченіе болѣзни.

Въ нѣкоторыхъ случаяхъ онъ давалъ лишь временное улучшеніе процесса.

Изъ нашихъ опытовъ сравнительнаго опредѣленія вліянія атофана на пурпновый обмѣнъ веществъ у собакъ мы видѣли, что

13. Случаи острого суставного ревматизма протекают под влиянием атофана весьма благоприятно.

14. На течение хронического суставного ревматизма атофанъ оказываетъ мало влияния; если и наступаетъ нѣкоторое улучшение процесса, то оно бываетъ лишь временнымъ и непродолжительнымъ.

15. Большия дозы атофана не являются совершенно безразличными для животныхъ; онѣ вызываютъ нѣкоторыя отклоненія въ дѣятельности сердца и раздраженіе центральной нервной системы.

16. Въ дозахъ 0,6 на kilo вѣса собаки атофанъ вызываетъ смерть животнаго при явленіяхъ раздраженія центральной нервной системы и паралича сердца.

17. Атофанъ вызываетъ учащеніе, а при большихъ дозахъ замедленіе пульса, пониженіе кровяного давленія и размаха пульсовой волны.

18. Перерѣзка спинного мозга не исключаетъ вышеуказаннаго дѣйствія атофана, что говоритъ за непосредственное влияние его на мышцу сердца.

19. Примѣненіе атофана у сердечныхъ больныхъ можетъ быть допущено лишь съ нѣкоторой осторожностью.

20. При расстройствахъ компенсаціи сердца отъ примѣненія атофана слѣдуетъ отказаться.

Заканчивая работу, я считаю своимъ пріятнымъ долгомъ выразить глубокую признательность глубокоуважаемому моему учителю профессору *Константину Николаевичу Георгіевскому* какъ за предложенную мнѣ тему, такъ и за постоянное живое и внимательное отношеніе къ моей работѣ и руководство ею.

Вмѣстѣ съ тѣмъ приношу ему также сердечную благодарность за полученное мною въ завѣдуемой имъ клиникѣ мое клиническое образованіе и за возможность продолжать таковое и въ настоящее время.

## Литература.

1. *Prof. A. Nicolaier u. Dr. M. Dohrn.* Über die Wirkung von Chinolin-carbonsäuren und ihrer Derivate auf die Harnsäureausscheidung. (Deutsch. Arch. f. klin. Medizin, 1908, т. 93).
2. *Е. А. Черниковъ и И. С. Магана.* Къ вопросу о влияніи фениль-цинхонинновой кислоты (атофана) на выдѣленіе мочевой кислоты у больныхъ подагрическимъ діатезомъ и у ревматиковъ. (Харьк. Медицин. Журналъ, 1910 г., апрѣль).
3. *W. Ebstein.* Die Natur und Behandlung der Gicht. Wiesbaden, 1906 г.
4. *Hippokrat. Coi Aphorismi a J. Heurnio.* Lugduni Batavorum. MDCXC. Цитир. по W. Ebstein'у<sup>3</sup>).
5. *Celsus.* Ibidem.
6. *Seneca.* Ibidem. Epistolae (95-ое письмо къ Lucilius'у).
7. *Aretaeus des Kappadoziens.* Von den Ursachen und Kennzeichen rascher und langwieriger Krankheiten. Переводъ съ греческаго F. O. Dewez. 1890. Wien. Ibidem.
8. *Galen.* Über die säfteverdünnende Diät. (In Magnus, Neuburger, Sudhoff Abhandlungen zur Geschichte der Medizin (тетр. 5). Ibidem.
9. *Александръ изъ Трапалеса.* Originaltext und Übersetzung nebst einer einleitenden Abhandlung von Theodor Puschmann, т. I, Wien, 1878, и т. II, Wien, 1879. Ibidem.
10. *Noël du Fail.* „Les Contes et Discours d'Eutropel“. Grisebach Weltliteraturkatalog, 2 Aufl. 1905. Ibidem.
11. *Sydenhams Werke,* übersetzt von Mostalir, т. 2, Wien, 1878. Ibidem.
12. *Sennerti Danielis.* De Arthritide tractatus una cum adjuncta ad calcem tragopodagra Luciani in Sennerti operum. Tom V. Editio novissima. Lugduni MDCLXXVI. Ibidem.
13. *Hector Mitthof.* Ibidem.
14. *Boerhave, Hermann.* Die Grundsätze der Diagnostik und Therapie. Aus dem Lateinischen von L. Levy. München, 1904. Ibidem.
15. *Van Swieten.* G. Praxis medica, sive Commentarium in Aphorismos Hermannii Boerhave. Pars quinta. Trajecti ad Rhenum 1745, pag. 193. De podagra. Ibidem.

13. Случаи острого суставного ревматизма протекают под влиянием атофана весьма благоприятно.

14. На течение хронического суставного ревматизма атофанъ оказывает мало влияния; если и наступает некоторое улучшение процесса, то оно бывает лишь временнымъ и непродолжительнымъ.

15. Большия дозы атофана не являются совершенно безразличными для животных; онѣ вызываютъ некоторые отклонения въ деятельность сердца и раздражение центральной нервной системы.

16. Въ дозахъ 0,6 на kilo вѣса собаки атофанъ вызываетъ смерть животного при явленияхъ раздражения центральной нервной системы и паралича сердца.

17. Атофанъ вызываетъ учащение, а при большихъ дозахъ замедление пульса, понижение кровяного давления и размаха пульсовой волны.

18. Перерѣзка спинного мозга не исключаетъ вышеуказаннаго дѣйствія атофана, что говоритъ за непосредственное влияние его на мышцу сердца.

19. Примѣненіе атофана у сердечныхъ больныхъ можетъ быть допущено лишь съ некоторой осторожностью.

20. При расстройствахъ компенсаціи сердца отъ примѣненія атофана слѣдуетъ отказаться.

Заканчивая работу, я считаю своимъ приятнымъ долгомъ выразить глубокую признательность глубокоуважаемому моему учителю профессору *Константину Николаевичу Георгиевскому* какъ за предложенную мнѣ тему, такъ и за постоянное живое и внимательное отношеніе къ моей работѣ и руководство ею.

Вмѣстѣ съ тѣмъ приношу ему также сердечную благодарность за полученное мною въ завѣдуемой имъ клиникѣ мое клиническое образование и за возможность продолжать таковое и въ настоящее время.

## Литература.

1. *Prof. A. Nicolaiu u. Dr. M. Dohrn.* Über die Wirkung von Chinolin-carbonsäuren und ihrer Derivate auf die Harnsäureausscheidung. (Deutsch. Arch. f. klin. Medizin, 1908, т. 93).
2. *Е. А. Черниковъ и П. С. Маганъ.* Въ вопросу о влияніи фениль-цинопиновой кислоты (атофана) на выдѣленіе мочевой кислоты у больныхъ подагрическимъ діатезомъ и у ревматиковъ. (Харьк. Мед. Журналъ, 1910 г., апрѣль).
3. *W. Ebstein.* Die Natur und Behandlung der Gicht. Wiesbaden, 1906 г.
4. *Hippokratidis.* Coi Aphorismi a J. Heurnio. Lugduni Batavorum. MDCXC. Цитир. по W. Ebstein'у<sup>3</sup>).
5. *Celsus.* Ibidem.
6. *Seneca.* Ibidem. Epistolae (95-ое письмо къ Lucilius'у).
7. *Aretaeus des Kappadoziens.* Von den Ursachen und Kennzeichen rascher und langwieriger Krankheiten. Переводъ съ греческаго F. O. Dewez. 1890. Wien. Ibidem.
8. *Galen.* Über die säfteverdunnende Diät. (In Magnus, Neuburger, Sudhoff Abhandlungen zur Geschichte der Medizin (т. 5). Ibidem.
9. *Александръ изъ Траллеса.* Originaltext und Übersetzung nebst einer einleitenden Abhandlung von Theodor Puschmann, т. I, Wien, 1878, и т. II, Wien, 1879. Ibidem.
10. *Noël du Fail.* „Les Contes et Discours d'Entropel“. Grisebach Weltliteraturkatalog, 2 Aufl. 1905. Ibidem.
11. *Sydenhams* Werke, übersetzt von Mostalir, т. 2, Wien, 1878. Ibidem.
12. *Sennerti Danielis.* De Arthritide tractatus una cum adjecta ad calcem tragopodagra Luciani in Sennerti operum. Tom V. Editio novissima. Lugduni MDCLXXVI. Ibidem.
13. *Hector Mitthof.* Ibidem.
14. *Boerhave, Hermann.* Die Grundsätze der Diagnostik und Therapie. Aus dem Lateinischen von L. Levy. München, 1904. Ibidem.
15. *Van Swieten.* G. Praxis medica, sive Commentarium in Aphorismos Hermannii Boerhave. Pars quinta. Trajecti ad Rhenum 1745, pag. 193. De podagra. Ibidem.

57. *Miescher*. Physiologisch-chemische Untersuchungen über die Lachsmilch, mitgeteilt von Schmiedeberg. (Arch. f. exp. Pathol. und Pharm. 1896, t. 37).
58. *A. Kossel*. Über die Verbreitung des Hypoxanthins im Tier und Pflanzenreich. (Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1881, t. 5).
59. *A. Kossel*. Zur Chemie des Zellkerns. (Ibidem, 1882, t. 7).
60. *Dr. M. Stadthagen*. Über das Vorkommen der Harnsäure in verschiedenen tierischen Organen, ihr Verhalten bei Leukämie und die Frage, ihrer Entstehung aus den Stickstoffbasen. (Virchows Arch., 1887, t. 109).
61. *Dr. W. v. Mach*. Über die Bildung der Harnsäure aus dem Hypoxanthin. (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1887, t. 24).
62. *Horbaczewski*. Untersuchungen über die Entstehung der Harnsäure im Säugetierorganismus. (Monatsschr. f. Chemie, 1889, t. 10).
63. *Horbaczewski*. Beiträge zur Kenntnis der Bildung der Harnsäure und der Xanthinbasen, sowie der Entstehung der Leucocytose im Säugetierorganismus. (Ibidem. 1891, t. 12).
64. *E. Fischer*. Synthesen in der Puringruppe. (Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 1899, t. 32).
65. *O. Loewi*. Beiträge zur Kenntnis des Nucleinstoffwechsels. (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1901, t. 44).
66. *P. Jacob u. M. Krüger*. Ueber Harnsäure, Xanthinbasen und Leucocytose bei einem mit Organextracten behandelten Fall von Leukämie. (Deutsch. med. Wochenschr., 1894, стр. 641).
67. *W. Kühnau*. Experimentelle und klinische Untersuchungen über das Verhalten der Harnsäureausscheidung zur Leucocytose. (Zeitschr. für klin. Mediz., t. 28).
68. *Schreiber u. Zaudy*. Zur Wirkung der Salicylpräpar. insbesondere auf die Harnsäure und die Leucocyten. (Deutsch. Arch. für klin. Mediz., t. 62).
69. *Horbaczewski*. Loco cit.
70. *R. Burian u. H. Schur*. Über die Stellung der Purinkörper im menschlichen Stoffwechsel. (Pflügers Arch., 1900, t. 80).
71. *W. Weintraud*. Über den Einfluss des Nucleins der Nahrung auf die Harnsäurebildung. (Berlin. klin. Woch., 1895, № 32).
72. *J. Strauss*. Über die Beeinflussung der Harnsäure und Alloxurkörperausscheidung durch die Extractivstoffe des Fleisches. (Berlin. klin. Wochenschr., 1896, стр. 710).

73. *M. Krüger u. Schmid*. Die Entstehung der Harnsäure aus freien Purinbasen (Zeitschr. f. phys. Chemie, 1902, t. 34).
74. *Th. Brugsch u. A. Schittenhelm*. Das Verhalten verfütterter Purinbasen bei der Gicht. (Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1905, t. 43).
75. *A. Schittenhelm u. E. Bendix*. Über die Umwandlung des Guanins im Organen des Kaninchens. (Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1905, t. 43).
76. *W. Spitzer*. Die Ueberführung von Nucleinbasen in Harnsäure durch die Sauerstoffübertragbare Wirkung von Gewebsauszügen. (Pflügers Archiv, 1899, t. 76).
77. *H. Wiener*. Über Zersetzung und Bildung von Harnsäure im Tierkörper. (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1899, t. 42).
78. *A. Schittenhelm*. Über die Harnsäurebildung in Gewebsauszügen. (Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1904, t. 42).
79. *A. Schittenhelm*. Über die Fermente des Nucleinstoffwechsels. (Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1894, t. 43).
80. *T. Araki*. Über enzymatische Zersetzung der Nucleinsäure. (Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1901, 39).
81. *F. Sachs*. Über die Nuclease. (Zeitschr. f. phys. Chemie, 1905, t. 46).
82. *Jones u. L. Partridge*. Über die Guanase. (Ibidem, t. 42 u 44).
83. *A. Schittenhelm*. Der Nucleinstoffwechsel und seine Fermente beim Mensch und Tier. (Ibidem, t. 46).
84. *A. Schittenhelm u. J. Schmid*. Über die Fermente des Nucleinstoffwechsels. (Ibidem, t. 50).
85. *R. Burian u. H. Schur*. Über Stellung der Purinkörper im menschlichen Stoffwechsel. (Pflüg. Arch., 1901, t. 87).
86. *R. Burian*. Über die Oxydation und die vermeintliche synthetische Bildung von Harnsäure in Rinderleberauszug. (Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1905, t. 43).
87. *A. Wiener*. См. указ. № 77.
88. *Ascoli*. Über die Stellung der Leber im Nucleinstoffwechsel. (Pflüg. Arch., 1903, t. 72).
89. *A. Schittenhelm*. Über das uricolytische Ferment. (Zeitschr. f. physiol. Chemie, t. 45).
90. *Wiechowski u. Wiener*. Über Eigenschaft und Darstellung des harnsäurezerstörenden Fermentes der Rinderniere und Hundeleber. (Hofmeisters Beiträge, 1907, t. IX).

91. *Wiechowski*. Die Producte der fermentativen Harnsäurezersetzung durch tierische Organe. *Ibidem*.
92. *J. Pohl*. Über Allantoinausscheidung bei Intoxicationen. (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1902, t. 48).
93. *W. Wiechowski*. Über die Zersetzlichkeit der Harnsäure im menschlichen Organismus. (*Ibidem*, 1909, t. 60).
94. *F. Frank u. A. Schittenhelm*. Über die Umsetzung verfütterter Nucleinsäure beim normalen Menschen. (*Zeitschr. f. phys. Chemie*, 1909, t. 62).
95. *Burian u. Schur*. Über Nucleinbildung im Säugetierorganismus. (*Ibidem*, 1897, t. 23).
96. *Schreiber u. Waldvogel*. Beiträge zur Kenntnis der Harnsäureausscheidung unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen. (*Arch. für exp. Pathologie u. Pharm.*, 1899, t. 42).
97. *R. Burian*. Die Herkunft der endogenen Harnpurine bei Mensch und Säugetier. (*Zeitschr. f. physiol. Chemie*, 1905, t. 43).
98. *Voit*. Umwandlung von Harnsäure in Harstoff bei Hunden. (*Zeitschr. f. Biologie*, 1887, t. 13).
99. *Salkowski*. Verhalten vom Darm resorbierter Harnsäure bei Hunden. *Ibidem*.
100. *F. Soetbeer u. Ibrahim*. Über das Schicksal eingeführter Harnsäure im menschlichen Organismus. (*Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1902, t. 35).
101. *E. Bendix u. A. Schittenhelm*. Über die Ausscheidungsgrösse per os, Subcutan und intravenös eingeführter Harnsäure beim Kaninchen. (*Ibidem*, 1904, t. 42).
102. *Stockvis*. Beiträge zur Physiologie der Harnsäure. Цит. по W. Ebstem'y.
103. *Brunton u. Bokenham*. Цит. по W. Ebstem'y.
104. *Burian u. Schur*. Über die Stellung der Purinkörper im menschlichen Stoffwechsel. (*Pflüg. Arch.*, 1902, t. 94 u 97).
105. *G. Klemperer*. Über die extravasculäre Zerstörung von Harnsäure durch Blut. (*Zentralblatt f. innere Medizin*, 1904, стр. 1289).
106. *H. Kunka*. Glykokoll und Harnstoff in ihren Beziehungen zur Harnsäure. (*Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie*, 1905, t. 2).
107. *E. Frey*. Das Krankheitsbild „Gicht“ nach Kionka's Theorie. (*Ibidem*).
108. *Ignatowski*. Über das Vorkommen von Aminosäuren im Harn, vorzugsweise bei Gicht. (*Zeitschr. f. physiol. Chemie*, 1904, t. 42).
109. *Wiechowski*. Über die Zersetzlichkeit der Harnsäure im menschlichen Organismus. (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* Bd. 60, H. 3—4).

110. *Wiechowski*. Die Bedeutung des Allantoins im Harnsäurestoffwechsel. (*Hofmeisters Beiträge*, 1908, t. 11).
111. *Wiechowski*. Das Vorhandensein des Allantoins im normalen Menschenharn und seine Bedeutung für die Beurteilung des menschlichen Harnsäurestoffwechsel. (*Biochem. Zeitschr.*, 19, 1909).
112. *G. Salomon*. Über die Verbreitung und Entstehung von Hypoxanthin und Milchsäure im thierischen Organismus. (*Zeitschr. für physiol. Chem.*, 1878—1879, t. 2).
113. *Bence-Jones*. A treatise on gravel calculus and gout. Цит. по Brugsch'y u Schittenhelm'y: „Der Nucleinstoffwechsel und seine Störungen“. Jena. 1910.
114. *Charcot*. Du rhumatisme noneux et de la goutte. *Ibidem*.
115. *Ranke*. Beobachtungen und Versuche über die Ausscheidung der Harnsäure beim Menschen. München. 1858. *Ibidem*.
116. *Dice Duckworth*. Die Gicht. Leipzig. 1894. *Ibidem*.
117. *G. Klemperer*. Zur Pathologie und Therapie der Gicht. (*Deutsche mediz. Woch.*, 1895. № 40).
118. *Magnus Lewy*. Beiträge zum Stoffwechsel bei Gicht. (*Berlin. klin. Wochenschr.*, 1896, № 18).
119. *Kam*. Beitrag zur Kenntnis der Harnsäureausscheidung. Diss. Leyden, 1898. Цит. по Brugsch'y u Schittenhelm'y <sup>125</sup>.
120. *R. v. Jaksch*. Über Uricacidaemie. (*Deutsche mediz. Wochenschr.* 1890, № 33).
121. *K. Petren*. Über das Vorkommen von Harnsäure im Blute bei Menschen und Säugetieren. (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. 41).
122. *Th. Brugsch*. Die Harnsäure im Blute bei der Gicht, ihre Bindungsweise. Gicht und Leukämie. Die Absorption der Harnsäure durch den Knorpel und ihre Verhinderung. (*Zeitschr. für exp. Pathologie und Therapie*, 1909, Bd. 6 H—1).
123. *Brugsch u. Schittenhelm*. Der Harnsäuregehalt des Blutes bei purinfreier Kost. (*Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther.*, Bd. 4).
124. *B. Bloch*. Beiträge zur Kenntnis des Purinstoffwechsels beim Menschen. (*Deutsch. Arch. f. klin. Mediz.*, t. 83).  
*B. Bloch*. Die Herkunft der Harnsäure im Blute bei Gicht. (*Zeitschr. f. physiol. Chemie*, t. 51).
125. *Brugsch u. Schittenhelm*. Der Nucleinstoffwechsel und seine Störungen. Jena. 1910.

126. *A. Schittenhelm u. J. Schmid.* Die Gicht und ihre diätetische Therapie. Halle a S. 1910.
127. *A. Haig.* Harnsäure als ein Faktor bei der Entstehung von Krankheiten (съ английскаго). Berlin. 1910.
128. *His.* Behandlung der Gicht und des Rheumatismus mit Radium. (Berlin. klin. Wochenschr., 1911, № 5).
129. *Gudzent.* Klinische Erfahrungen über die Behandlung der Arthritiden und der Gicht mit Radiumemanation. (Ibidem, 1911, № 47).
130. *Mandel.* Arthritis urica unter Radiumemanation. (Radium in Biologie u. Heilkunde, Bd. I, H.—6).
131. *Brugsch.* Diätetik innerer Erkrankungen. 1911.
132. *W. Weintraud.* Die Behandlung der Gicht mit Phenylcinolincarbonsäure (Atophan) nebst Bemerkungen über die diätetische Therapie der Krankheit. (Therapie der Gegenwart, März, 1911).
133. *E. Heller.* Atophan bei Gicht und acutem Gelenkrheumatismus. (Berliner klin. Wochenschr., 1911, № 12).
134. *К. Н. Георгиевскій.* Фениль-цинхониновая кислота (атофанъ) при подагрѣ. (Русск. Врачъ, 1911, № 14).  
*Онъ же.* Phenylcinchoninsäure (Atophan) bei Gicht (Deutsch. med. Wochenschr., 1911, № 22).
135. *Starkenstein.* Über die Beeinflussung des Purinstoffwechsels durch Phenylcinchoninsäure (Atophan). (Arch. f. exp. Path. und Pharmakolog., 1911, Bd. 65).
136. *Weintraud.* Zur Wirkung der 2-Phenylcinolin-4-carbonsäure (Atophan) bei Gicht. (Verhandlungen des deutschen Kongresses f. innere Medizin. Wiesbaden, 19—22 April 1911).
137. *Minkowski.* Тамъ же.
138. *E. Frank u. B. Bauch.* Über den Angriffspunct des Atophans bei seiner Einwirkung auf die Harnsäureausscheidung. (Berlin. klin. Woch., 1911, № 32).
139. *K. Fromherz.* Zur Kenntnis der Wirkungsweise der Phenylcinchoninsäure auf den Purinstoffwechsel des Hundes. (Biochemische Zeitschr., т. 35, тетр. 5—6).
140. *B. Bauch.* Über die Einwirkung der 2-Phenylcinolin-4-carbonsäure (Atophan) auf den Harnsäurestoffwechsel des gesunden und gichtkranken Menschen. (Arch. f. Verdauungskrankheiten, т. XVII, допоя. тетр. 1911).

141. *Gudzent.* Klinische Erfahrungen über die Behandlung der Arthritiden und der Gicht mit Radium-Emanation. (Berlin. klin. Woch., 1911, № 47).
142. *G. Zülzer.* Über die Diagnose der Gicht durch Atophan. (Ibidem).
143. *Skórczewski u. Sohn.* Über einige im Atophanharn auftretende charakteristische Reactionen. (Wiener klin. Wochenschr., 1911, № 49).
144. *Frank.* Atophan und Harnsäure. Schlesische Gesellschaft für vaterländische Kultur. Sitz. 10 Nov. 1911. Autoref. Mediz. Klin., 1911, № 50.
145. *Rosenfeld.* Ibidem.
146. *Kobrak.* Ibidem.
147. *F. Deutsch.* Über die Wirkung des Atophans bei Gesunden und Gichtkranken. (Münch. mediz. Wochenschr., 1911, № 50).
148. *P. Richter.* Über Wesen und Behandlung der Gicht. (Deutsch. mediz. Wochenschr., 1911, № 51. Русск. переводъ. Медицинскій Современникъ, 1912, № 1).
149. *Plehn.* Zur Kenntniss der Wirkungsweise der Phenylcinolincarbonsäure (Atophan) bei chronischer Gicht. (Deutsche mediz. Wochenschr., 1912, № 3).
150. *Weintraud.* Weitere klinische Erfahrungen über Atophan nebst Bemerkungen über Gicht und Harnsäurediathese. (Therapeutische Monatshefte, 1912, № 1).
151. *Retzlaff.* Über Atophantherapie bei der Gicht. (Verein für innere Medizin und Kinderheilkunde. Berlin. Sitz. Januar 1912. Ref. Deutsche mediz. Wochenschr., 1912, № 9).
152. *Gudzent.* Ibidem.
153. *Klemperer.* Ibidem.
154. *Fränkel.* Ibidem.
155. *M. Dohrn.* Über Farbreactionen speziell die Diazoreaction im Atophanharn. (Münch. mediz. Wochenschr., 1912, № 10).
156. *M. Dohrn.* Über die Wirkung des Atophans mit einem Beitrag zur Theorie der Gicht. (Zeitschr. f. klin. Medizin., 1912, т. 74).
157. *Goldscheider.* Über atypische Gicht und ihre Behandlung. (Zeitschr. f. physikal. u. diätetische Therapie, 1912, т. 16, тетр. 7).
158. *Bach u. Strauss.* Beiträge zur Atophanbehandlung. (München. mediz. Wochenschr., 1912, № 31).
159. *Черниковъ.* Материалы къ терапевтическому дѣйствию атофана (клиническіе и экспериментальныя). (Русск. Вр., 1912, № 2).

160. *Skórczewski u. Sohn.* Stoffwechselversuche bei Atophandarreichung. (Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie. Цит. по Саратовскому: „Клиническія наблюденія надъ дѣйствіемъ атофана на выдѣленіе мочевой кислоты“: Диссертація. С.-Петербургъ, 1912).
161. *Schittenhelm u. Schmid.* Die Gicht u. ihre Therapie. Цит. по Саратовскому.
162. *Brugsch.* Diagnose, Wesen und Behandlung der Gicht. (Berlin. klin. Wochenschr., 1912, № 34).
163. *W. Skórczewski.* Przegl. lekarski, № 20. Цит. по Deutsch. mediz. Wochenschr., 1912, № 39.
164. *A. Bendix.* Zur Behandlung des Gelenkrheumatismus mit Atophan und Isatophan. (Inaug. Diessertation, Berlin, 1912).
165. *Oeller.* Лѣченіе атофаномъ при остромъ суставномъ ревматизмѣ. (Medizinische Klinik, 1912, № 50).
166. *Саратовскій.* Наблюденія надъ дѣйствіемъ атофана на выдѣленіе мочевой кислоты. Диссертація. С.-Петербургъ, 1912.
167. *Коварскій.* О новомъ способѣ качественнаго и количественнаго опредѣленія мочевой кислоты въ крови. (Русск. Врачъ, 1911, № 31).
168. *Röthlisberger.* Notiz über eine klinische Methode der quantitativen Bestimmung der Harnsäure im Blutserum. (München mediz. Woch. 1910, №№ 7 и 45).
169. *Brugsch u. Schittenhelm.* Lehrbuch klinischer Untersuchungsmethoden. Berlin-Wien, 1908.
170. *O. Döbner u. M. Gieseke.* Über  $\alpha$ -Phenyleinchoninsäure und ihre Homologen. (Justus Liebig's Annalen der Chemie, Bd. 242, H.—3, 1887).
171. *Pfitzinger.* Über Condensationen der Isatinsäure zu Cinchoninsäurederivaten. (Journal für praktische Chemie, neue Folge, Bd. 56, H. 1—2, 1897).
172. *Karl Garzevelli-Thurnlackh.* Zur Bildung der  $\alpha$ -Alkyl- chinolin-  $\gamma$ - carbon-säuren. (Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 1899, 32 Jahrgang, № 9).
173. *Dr. W. Wiechowski.* Die Bedeutung des Allantoins im Harnsäurestoffwechsel. (Hofm. Beiträge zur chemisch. Physiologie u. Pathologie. Bd. XI, H. 1—2, 1908).

Харк. Мед. Институт  
НАУКОВА БІБЛІОТЕКА

1912

928

64009

4