

4480  
17/11/29

# РУССКИЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИМЕНИ И. М. СЕЧЕНОВА



РЕДАКЦИЯ:

Веселкин, Н. В., Лихачев, А. А., Орбели, Л. А., Салазкин, С. С. (Ленинград)  
Мехчеев, К. Х., Шатерников, М. Н., Фурсиков, Д. С. (Москва)

Почетный редактор Иван Петрович Павлов  
Ответственный редактор В. В. Савич

ТОМ XII. ВЫПУСК 3.



## СОДЕРЖАНИЕ.

	стр.
<b>В. Н. Воронцов.</b> — Научная деятельность проф. Д. М. Лаврова . . . . .	173
<b>Г. Н. Покровский.</b> — Воспоминания о совместной работе с проф. Д. М. Лавровым на фронте и в Химическом комитете . . . . .	179
<b>Ц. А. Левина.</b> — Терапия углем острого фенолового отравления . . . . .	183
<b>В. Н. Воронцов.</b> — Об изменениях функционального состояния рвотного центра при повторном введении апоморфина . . . . .	197
<b>В. Ю. Лещинский.</b> — Длительность выделения мочей п-криновой кислоты при различных способах введения животным . . . . .	205
<b>И. В. Троицкий.</b> — О мочегонном действии березовых почек и листьев . . . . .	211
<b>С. Д. Соколов.</b> — Влияние сердечных средств на действие судорожных ядов . . . . .	221
<b>К. М. Леутский.</b> — Условные рефлексы у лягушек нормальных и лишенных больших полушарий головного мозга. <i>Сообщение I</i> . . . . .	235
<b>К. И. Цыкуленко.</b> — Оптические наблюдения над клеткой пигментного эпителия сетчатки . . . . .	249
<b>С. В. Цыганов.</b> — К вопросу о действии магниезиальных солей. <i>Сообщение I</i> . . . . .	255
<b>С. В. Цыганов.</b> — О подкожном и внутривенном применении растворов калии hypermanganici при отравлении морфием . . . . .	271
<b>М. Л. Клистер и М. А. Смирнитская.</b> — К вопросу о влиянии лецитинов на отравление фосфором . . . . .	283
<b>С. Д. Соколов.</b> — О фармакологических свойствах <i>Sclerotinia Libertiana</i> . . . . .	289





Проф. Д. М. Лавров.



## НАУЧНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПРОФ. Д. М. ЛАВРОВА.

*В. Н. Воронцов.*

После Д. М. осталось довольно богатое литературное наследство. Перу покойного принадлежит более 40 научных работ, из коих около 35 чисто экспериментальных. Кроме того, под руководством Д. М. выполнено около 30 работ его учениками.

В научной работе Д. М. можно отметить два периода: до 1910 г. он работает почти исключительно в области физиологической химии, с 1910 г. — в области экспериментальной фармакологии.

Д. М. был видным физиологохимиком, обладавшим солидной химической подготовкой, полученной у профессоров Морковникова, А. Данилевского, Ненцкого, Косселя и Оствальда. Первой работой Д. М. была дипломная работа у проф. Морковникова «О гидрогенизации кислот бензолового ряда» (1891). Из лаборатории проф. А. Я. Данилевского вышла докторская диссертация Д. М. «О химизме пептического и триптического переваривания белковых веществ» (1897).

При разработке многочисленных физиологохимических тем, научное внимание Д. М. было сконцентрировано преимущественно на изучении химизма пептического и триптического переваривания, а равно — на изучении свойств и особенностей продуктов как натурального, так и искусственного, особенно длительного, переваривания белковых веществ. Этим вопросам Д. М. посвятил большинство своих работ и внес при этом в разработку их довольно много нового и оригинального.

Так, его работами установлено, что протеолитические процессы как при самопереваривании желудка, так и при искусственном переваривании, с помощью продажного пепсина и



соляной кислоты, совершенно одинаковы с протеолитическими процессами при натуральном переваривании. Следовательно, химизм искусственного переваривания одинаков с химизмом натурального.

Им доказано, далее, в согласии с другими авторами, в опытах, например, интенсивного и длительного (2 мес.) самопереваривания свиного желудка, в присутствии 0,5% соляной кислоты, что при воздействии на белки пепсина расщепление их идет так же далеко, как и при воздействии на них трипсина, а именно: до образования, с одной стороны, кристаллических (лейцин, амидовалериановая и аспарагиновая кислоты), а с другой — абиуретовых продуктов.

Эти данные опровергают прежний взгляд Кюне (Kühne) и др., по которому пептическое переваривание, в противоположность триптическому, не доходит до образования моноаминокислот.

Работами Д. М. дано новое направление вопросу о действии минеральных кислот на белки, ибо ими доказана возможность возникновения аминокислот при действии на белки слабой (0,5%) соляной кислоты, в отсутствие пепсина. Выяснено большое значение разведенной соляной кислоты в процессе переваривания белковых веществ; доказано, что 0,5% соляная кислота подвергает белки такому же гидролитическому расщеплению, какое, в общих чертах, наблюдается в присутствии пепсина. И тут и там возникают простейшие продукты распада, моноаминокислоты, в количестве 20—35%. Продуктов более глубокого распада не получалось даже при триптическом переваривании, например; желатины. Работы Д. М. доказывают, что соляная кислота является вполне самостоятельным гидролитическим агентом, и действие ее лишь усиливается катализатором — пепсином. Углекислая щелочь, наоборот, не играет, как выяснено Д. М. далее, той роли при триптическом переваривании, какую играет соляная кислота при пептическом; значение трипсина, как катализатора, выступает, следовательно, рельефнее пепсина. Лавровым отмечен также интересный факт каталитического действия аргинина на трипсинный протеолиз, при определенном оптимуме концентрации.

Много поработал Д. М. по вопросу об условиях образования так называемых коагулез (или пластеинов), т. е. белковых



осадков, получаемых от пепсина или сычуга в растворах продуктов переваривания белков. Д. М. первый указал на то, что коагулезы образуются лишь из определенных продуктов переваривания белков, т. е. не все продукты белкового переваривания являются коагулезогенными веществами; например, не высаливающиеся сернокислым аммонием продукты не дают осадков с сычужным ферментом. Он показал, далее, что коагулезогенные вещества и образующиеся из них коагулезы бывают, по крайней мере, двух типов: типа альбумоз и типа моноаминокислот (полипептидов). Соответственно этому он и говорит о «коальбумозах» и «коапептидах». Они разнятся по реакциям, по скорости осаждения, по элементарному составу, в частности по содержанию азота. Коальбумозы при расщеплении дают продукты как основные азотсодержащие, так и с кислотным характером; коапептиды же расщепляются, повидимому, только на аминокислоты. Вопрос о химической природе коагулез оставлен Д. М. открытым.

Из других физиологохимических работ Д. М. можно отметить исследование продуктов распада гистонов, с качественным и количественным определением образующихся гексоновых баз и с указанием различия между гистонами из лейкоцитов и из глобина, по содержанию в них гистидина. Д. М. произведено исследование продуктов распада лошадиного оксигемоглобина и количественное определение его составных частей. Доказано, далее, превращение антипирина, в организме собак, в оксиантипирин и выделение его в парном соединении с гликуроновой кислотой, образуемом вхождением последней в оксиантипирин, с выделением воды. Опытов бензоилирования гексоновых баз, определения активности пепсина и др., касаться здесь не будем.

Большинство работ Д. М. по экспериментальной фармакологии посвящено лецитинам, действию их на животный организм и, главнейше, — изучению условий влияния лецитинов на действие лекарственных веществ. Этими работами Д. М., равно и его учеников, подтвержден и расширен в деталях вопрос о стимулирующем влиянии лецитинов на работу сердца как теплокровных, так и холоднокровных, как находящегося *in situ*, так и изолированного, особенно при ослаблении его различными

ядами. Установлена переносимость теплокровными животными очень больших (до 3,0 на 1 кг) доз лецитинов, при условии достаточной химической чистоты препаратов их. Многочисленными и разнообразными по комбинациям методики опытами как на холоднокровных, так и теплокровных доказано несомненное влияние лецитинов на действие лекарственных веществ или ядов. Влияние это сказывается или в усилении, или в ослаблении действия яда. Тот или иной характер влияния лецитинов обуславливается целым рядом факторов. Работы Д. М. и были посвящены главнейше установке значения этих факторов. Например, выяснена зависимость влияния от дозы самих лецитинов, ибо действие многих веществ — стрихнина, алкоголя, сулемы и др. — ослабляется малыми и усиливается большими дозами лецитинов, при других же ядах соотношения могут быть обратными. Выяснена, далее, зависимость от фармакодинамической природы самих ядов, так как на действие некоторых ядов, например фосфора, фенола, камфоры и др., лецитины, независимо от своей дозы, оказывают лишь одностороннее влияние, в смысле усиления токсичности. Установлена также зависимость от общего состояния животного, главнейше от его упитанности, ибо лецитины различно влияют на отравление каким-либо ядом, например рицином, свежих и зимовавших (т. е. подвергавшихся голоданию) лягушек. Опытами Д. М. выяснено, что причина различия лежит в уменьшении в голодающем организме содержания фосфора фосфатидов, растворимых в серном и петролейном эфире. Может, наконец, характер влияния лецитинов обуславливаться в зависимости от того, вводятся ли они одновременно с ядом или же до или после него; вводятся ли они однократно или повторно; вводятся ли подкожно, внутривенно или внутривенно. Таким образом, работами Д. М., с одной стороны, выяснена вся сложность крайне важного как теоретически, так и практически вопроса о разбираемом действии лецитинов, а с другой стороны установлен целый ряд существенно важных деталей этого действия.

Механизм действия лецитинов на фармакодинамику ядов Д. М. объясняет общим предположением, что лецитины производят в организме сдвиг касательно распределения в нем яда. В одних случаях это сдвиг в сторону отвлечения яда от наи-



более чувствительных к нему органов (ослабление действия), в других случаях, наоборот, сдвиг в сторону накопления яда в наиболее чувствительных к нему рецепторах (усиление, сенсбилизация действия яда). Такое влияние лецитинов является, по Лаврову, в основе своей, физикохимическим, могущим, впрочем, сочетаться и с самостоятельным, непосредственным действием их на те или иные органы и системы тела.

В 1926 г. Д. М. получил премию за свои исследования лецитинов.

Нужно еще отметить интересные опыты Д. М. о всасывании через серозные полости нерастворимых веществ, например ликоподия, дрожжей, алюминиевой пыли, губчатого серебра, талька, каолина, свернутого белка и др. Опыты показали, что из лимфатических мешков лягушек все эти вещества проникают во внутренние органы, по крайней мере в печень и почки. Лавров отметил при этом интересный факт, что всасывание нерастворимых веществ обуславливается не столько производимым ими механическим раздражением, сколько наличием в них известных химических веществ, действующих сенсбилизующе на организм лягушки. Например, сенсбилизаторами всасывания ликоподия являются вещества, извлекаемые из него спиртом, эфиром и хлороформом, т. е. вещества липоидной, повидимому, природы. Действительно, одновременное введение лецитинов оказывало также сенсбилизующее действие на всасывания того же ликоподия. Нужно пожалеть, что опыты эти остались незаконченными, ибо они наметили также резкую разницу во всасывании между холоднокровными и теплокровными. Так, например, морские свинки очень слабо реагировали на внутрибрюшное введение ликоподия, губчатого серебра и алюминиевой пыли, при чем и введение лецитинов не давало в этих случаях сенсбилизации всасывания.

Кроме перечисленных, Д. М. был исследован целый ряд и других вопросов, например о судорожном действии морфия на некоторых кроликов, в силу каких-то ближе не выясненных конституционных условий; о действии животного организма на атропин, в смысле разрушения последнего в крови, печени и в головном мозгу; о морской воде (Одесской бухты), разведенной до 0,60% сухого остатка, как физиологически эквили-

брированной среде для изолированного сердца лягушек, несколько не уступающей, при прибавлении к ней лецитинов до 1:10 000, раствору Рингер-Локка; о влиянии интоксикации (алкоголь) на содержание фосфатидов в организме и др.

Итогом педагогической деятельности Д. М. явился хороший учебник по фармакологии с токсикологией и сжатое, но полное изложение бальнеотерапии.

Перу Д. М. принадлежит ряд статей общего содержания, например: о германских курортах вод поваренной соли, о лекарственных веществах, приготовляемых искусственно, об учениях о сущности болезней. Несколько статей общего характера (производство лекарственных веществ, фармакология как научная дисциплина, самозащита животного организма, о помощи газоотравленным) оставлены покойным в рукописях.

Д. М. был также очень хорошим и умелым популяризатором, что видно из его брошюр: о влиянии алкогольных напитков на человека и о выносливости человека по отношению к алкогольным напиткам.

Под руководством Д. М. подвергнут экспериментальной разработке ряд вопросов как физиологохимических, так и фармакологических. Из первых можно упомянуть, например, об осаждении фосф.-вольфр. кислотой продуктов гидролиза белков, об осаждении лаковой крови цинковой пылью, о содержании фосфора в мозговой ткани кроликов, о влиянии сычужного фермента на продукты переваривания белков и др.

Из фармакологических работ упомянем, например, исследование способности обезвреживать яды у переживающей печени, мышц, почек и селезенки теплокровных, об изменениях, в свою очередь, обезвреживающей способности печени под влиянием различных веществ, о мобилизации сахара переживающей печенью, о значении нуклеиновой кислоты для развития клетки, о резистентности различных животных к различным ядам, о действии лецитинов на сердце и ряд других.

В лице Д. М. Лаврова мы потеряли крупного, многостороннего и неутомимого, всецело преданного науке, работника.

Воронеж.

10 февраля 1929 г.



## ВОСПОМИНАНИЯ О СОВМЕСТНОЙ РАБОТЕ С ПРОФ. Д. М. ЛАВРОВЫМ НА ФРОНТЕ И В ХИМИЧЕСКОМ КОМИТЕТЕ.

*Г. Н. Покровский.*

Не боясь впасть в ошибку, можно сказать, что личность проф. Д. М. Лаврова не была бы вполне очерчена, если к ее характеристике не прибавить сведений о его жизни, которые относятся к периоду войны 1914—1917 гг. Эти годы его жизни представляют большой интерес, и я, как очевидец, разделявший с ним труды и переживания, считаю своим долгом ознакомить с этим периодом всех знавших Давида Мелитоновича и тем принести посильную дань уважения его памяти. Я был значительно моложе Д. М. Наши жизненные пути сначала разошлись, и вновь мы встретились только в 1914 г. в обстановке военного времени на Западном фронте в первые же месяцы войны.

Первая встреча произошла в конце 1914 г. в г. Варшаве, где Д. М. состоял в качестве консультанта при Управлении Красного креста фронта.

В конце декабря этого года, когда впервые появились случаи холерных заболеваний, Д. М. принимал деятельное участие в эпидемиологических организациях Красного креста.

Уже и тогда, часто встречаясь с ним, я видел ту необычайную энергию, которую он проявлял всюду, где участвовал, касалось ли то осмотра и работы учреждений, или бесчисленных научных заседаний, в которых он принимал участие. Но особенно ярко деятельность его выступила с того момента, когда неприятелем были введены в действие удушающие газы. В деле борьбы с этим новым оружием и в выработке защитных средств Д. М. принимал самое живое участие. Этому делу в 1915 г.

и в течение 1916 и 1917 гг. он отдал много своих сил. Оно близко касалось его специальности, и здесь он мог совершить и действительно совершил большую работу. Сначала на фронте, после первых газовых атак, он изучает на месте это дело, посетив лично в мае 1915 г. места атак, а затем принимает участие в первой разработке индивидуальных средств защиты в Варшавском политехникуме. 20 мая 1915 г. он докладывает свои наблюдения в Обществе врачей Западного фронта в Варшаве, а затем, при отходе фронта, продолжает не только изучение и ознакомление с этим делом широких врачебных и командных кругов, но и организует лабораторное изучение действия применяемых газов на организм. Благодаря его энергии ему удается получить и устроить в Минске подвижную вагон-лабораторию, в которой он работал над газами и результаты работ которой докладывал на заседаниях фронтовых врачей, демонстрируя доставляемые ему объекты. Когда разработка этого жгучего вопроса — химической войны — переносится в центр, он и там принимает самое деятельное участие, не покидая работ на фронте, который постоянно посещал, и где занимался практическим ознакомлением войск со способами борьбы с газами, произведя лично вблизи позиций окуривание более чем 300 воинских частей на разных фронтах.

Нельзя умолчать о том, что в этом деле он был одним из пионеров и в общем одним из первых лиц, кто предвидел будущее химии на войне.

Раз осознав значение вопроса, Д. М. отдавал всего себя его разработке и шел к намеченной цели без уклонений. Эта черта его характера сказалась и в деле химической обороны. Как лицо хорошо знакомое с этим делом по работе на фронте, Д. М. получает приглашение занять одно из важных и ответственных мест в организованном академиком В. Н. Ипатьевым «Химическом комитете», который ведал и руководил всею химической обороной армии. Здесь ему поручается важнейший «Отдел индивидуальной защиты», и он руководит им некоторое время, а затем, не удовлетворившись этой административно-канцелярской работой, переносит свою деятельность в Комиссию по приему противогазов и становится ее председателем.

На этом важном посту, где каждый член Комиссии являлся

ответственным за оружие индивидуальной защиты, Д. М. изучает наилучшие условия действия типов противогазов и научно, путем поставленных опытов, доказывает необходимость введения усовершенствований в существующие типы противогазов.

Во время своего пребывания в составе Химического комитета, он принимал участие в его научных заседаниях, где с присущей ему твердостью отстаивал свои взгляды.

Пребывание в центре и работа его учреждений, отстающая от темпа жизни фронта, не могли удовлетворить кипучей натуры Д. М.; уже в мае 1917 г. он снова спешит на фронт. Вскоре после окончания войны его деятельность опять посвящается любимому Юрьевскому университету, развернутому на новом месте.

В 1919 г. из Воронежа я получил от него приглашение принять участие в совместной работе в университете, на которое согласился, но здесь я был свидетелем его уже угасавшей энергии. Привычка к борьбе, которую ему пришлось вести на своем славном посту ученого и руководителя кафедры, не покидала его и здесь, когда он состоял членом Комитета по устройству университета. Однако пережитые в Воронеже годы гражданской войны вместе с семейным горем (смерть любимой дочери) оставили на нем глубокий отпечаток, а переход в Одессу был последней каплей на чаше весов его душевного равновесия.

Под свежим впечатлением его утраты еще трудно говорить о нем спокойно и подводить итоги его жизни. Все, кто приходил с ним в общение в начале того периода, о котором я упоминал вначале, могут подтвердить, что это был человек с громадной силой характера, неиссякаемой энергией, не знавшей препятствий, необычайно подвижный, ясно выраженный прогрессист-общественник (его работы в разных обществах, например по борьбе с алкоголизмом и др.). Широко образованный, с европейским уклоном немецкой школы, с критическим осторожным подходом к научным проблемам, Д. М. являл собою образец истинного ученого. Бесконечно преданный науке, трудолюбивый и педантичный в работе, он честно выполнял свой долг, как бы обстоятельства ни складывались. Необычайно скромный в своих жизненных потребностях, за исключением только тех, которые касались его научной работы, он отдавал



много сил и средств семье, а нередко помогал и другим, хорошо зная значение практической стороны жизни. Нельзя умолчать и о том, что его работа того периода, которого я коснулся, сохранила на фронте тысячи жизней и внесла много света в широкие массы благодаря его живому личному участию в популяризации научных знаний.

Крупные его заслуги перед наукой и страной не могут не быть признаны всеми, а его полная труда и совершенно использованная жизнь свидетельствует о высоких достоинствах его личности.

Воронеж.

7 февраля 1929 г.

---

Посвящается дорогому учителю  
проф. Д. М. ЛАВРОВУ.

## ТЕРАПИЯ УГЛЕМ ОСТРОГО ФЕНОЛОВОГО ОТРАВЛЕНИЯ. <sup>1</sup>

Ц. А. Левина.

Из фармакологической лаборатории Одесского медицинского института.

Для выяснения смертельной дозы фенола на килограмм веса у собак нами было поставлено 3 опыта.

ТАБЛИЦА 1.

№ опыта	Вес собак	Колич. фенола на кг	Общее колич. фенола	Исход отравления
1	9,88 кг	0,45 г	4,4 г	Смерть через 7 час.
2	10,0 »	0,4 »	4,0 »	Тяжелая пневмония.
3	10,5 »	0,4 »	4,2 »	Смерть в ночь после опыта.

Фенол вводился пер ос желудочным зондом в виде 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub>% раствора, натошак — после суточного голодания.

У нас, следовательно, минимальная смертельная доза для собак натошак = 0,4 — 0,45 г на кг веса [по данным Кионка минимальная смертельная доза для собак — всего 2 г, по Гуземанну (Husemann) — 0,5 на кг веса, по Цыганову — 0,5 г 2% раствора натошак на кг веса].

Картина отравления при данных дозах и данной концентрации раствора была весьма характерна: через 1 — 2' собака возбужденно бегаёт по комнате, сначала нормально, а затем пошатываясь. Далее — перебирает лапами по полу, как бы танцует. Приседает то на задние, то на

<sup>1</sup> Доклад прочитан в заседании Научно-исследов. каф. экспер. и клин. медицины 7/V 1928 г.

передние лапы. Через 5—7' садится. Через 10' сваливается на бок. Сильные клонические судороги плавательного типа мышц конечностей. Судороги мускулатуры всего тела. Тремор. Одышка. Сужение зрачков. Слюно- и слезотечение. Понижение болевых рефлексов. Понижение кожной температуры. Далее — отсутствие рефлексов, ослабление судорог и tremor'a. Замедление дыхания, остановка его. Смерть.

На вскрытии: легкие в спавшемся состоянии, не отечны, встречаются гиперемированные участки. Слизистая желудка в области *cardia* резко гиперемирована на протяжении участка  $6 \times 4$  см. Печень гиперемирована. Корковый слой почек резко гиперемирован, темен, набух. В остальном — без видимых изменений.

Характерная патолого-анатомическая картина наблюдается в случае развития фенольной пневмонии (см. табл. 1, оп. 2), — собака убита через 3 недели после отравления: слизистая трахеи и крупных бронхов несколько гиперемирована. Нижние доли легких более плотной консистенции. Легкие темнокрасного цвета с бурым оттенком, при надавливании выделяется белая пеннистая жидкость.

Слизистая желудка в области *cardia* и двенадцатиперстной кишки, непосредственно за привратником, резко гиперемирована.

При выяснении картины острого отравления фенолом нас интересовало, какую роль при этом играет момент рвоты. Можно ли рассчитывать на этот акт, как на акт самозащиты — извержение части яда из полости желудка — в течение первых 20 мин., т. е. до момента оказания помощи при отравлении. Рассмотрение протоколов наших опытов показало, что акт рвоты не только не помогает животному, но является усложняющим моментом, так как рвотное движение может выбросить зонд из желудка во время промывания желудка или во время введения угля и обусловить попадание в дыхательные пути как промывной жидкости, так и содержимого желудка. Нужно отметить, что рвота — довольно частое явление при отравлении фенолом. Так у нас из 28 случаев острого отравления дозами от 0,4 г до 1 г на 1 кг (из них в 3 случаях помощь не оказана) в 17 случаях наступила рвота. Из этих 17 случаев лишь в 6 случаях рвота была однократной, в остальных — многократной. Обильная рвота



была в 11 случаях. Из 17 случаев рвоты лишь в 2 она была в первые 20 мин. после отравления. Во время промывания желудка рвота была 4 раза. Кровавая рвота была в 2 случаях, каловая — в 1 случае, с примесью угля — в 2 случаях.

Антиперистальтика желудка видимо сопровождается во многих случаях антиперистальтикой кишек. Об этом свидетельствуют наступление в одном случае каловой рвоты, а также наличие в рвотных массах примеси угля. Так как желудок предварительно успевали промыть до прозрачности выводимой из него жидкости, то нужно полагать, что происходит забрасывание содержимого кишечника в желудок. Это, конечно, указывает на отрицательное влияние акта рвоты и выявляет необходимость возможно более скорого выведения остатков угля с адсорбированным фенолом *per rectum* (см. ниже).

Употребление активированного угля в целях адсорбции довольно старо, — Гюнстер уже в 1873 г. говорит об угле как о поглотителе газов. Уголь, по выражению Виховского, — классическое адсорбирующее вещество. Уголь сильнее всего удерживает вещества, понижающие поверхностное натяжение, а по данным Элленбурга фенол очень капилляроактивен, он значительно понижает поверхностное натяжение воды. Благодаря этому частицы фенола оттесняются водою на ее свободную поверхность и на поверхность взвешенных в воде частиц угля, которые и удерживают фенол. Процесс присасывания идет по эмпирической формуле, выработанной Кюстером, Шмидтом и др. Формула гласит, что присосанное количество тем больше (но не пропорционально), чем больше присасываемого вещества или присасывающего вещества или чем крепче раствор (цитир. по Любенецкому).

Нас специально интересовала адсорбция углем именно фенола. По данным Любенецкого из 1,90% водного раствора фенола животный уголь Мерка *in vitro*, будучи прибавлен в количестве 5% (по весу, в отношении общего количества раствора фенола), присасывает около 84% фенола. При чем условия опыта были таковы: смесь угля с фенолом (при постоянном встряхивании) оставлялась на 15' в водяной бане при 37°. Из смеси 100 см<sup>3</sup> 3% водного раствора фенола и 5 г животного угля углем присасывается около 72% фенола.

Согласно нами произведенным опытам *in vitro* (оп. 25, 26) оказалось, что 0,5% раствор фенола, после 2-минутного встряхивания — взбалтывания с 4-кратным в отношении чистого фенола количеством угля (мы употребляли для всех опытов — *carbo animalis purissimus sicc. Merck*), превращался в 0,17% раствор, т. е. 71% фенола оказался поглощенным. В другом опыте 200 *см*<sup>3</sup> 2,5% раствора после 2-минутного взбалтывания с 20 г угля превратились в 0,5% раствор, т. е. уголь поглотил 80% фенола. Определение количества фенола производилось при помощи полутора-хлористого железа, путем сравнения с контрольными растворами.

Для опытов с собаками нами употреблялись слабо концентрированные растворы: в 24 случаях 2,5% раствор, в 4 случаях 5% раствор фенола.

Промежуток времени от момента отравления до момента оказания помощи колебался в пределах от 10 до 20 мин.

В 5 случаях помощь была оказана через 10 мин., в 15 случаях — через 15 мин. и в 4 случаях — через 20 мин.

Что касается количества угля, примененного нами как противоядие, то оно колебалось в отношении чистого фенола в пределах от 2,6 до 7.

Уголь предварительно тщательно взбалтывался в колбе с водой в количестве от 300 *см*<sup>3</sup> до 1 л. Далее эта смесь через зонд вводилась в желудок. Чтобы вводимый уголь не оседал в нижних частях желудка и чтобы его взвесь омывала всю слизистую желудка, можно во время введения взвеси продвигать зонд то более, то менее глубоко, вращать его, можно производить взмучивание смеси каучуковым баллоном, надетым на наружный конец зонда. Этот способ оказался неудовлетворительным, так как накачиваемый баллоном воздух поднимался в верхнюю часть желудка, обратно извлечен быть не мог и все более распирает желудок.

Проф. Д. М. Лавровым предложен способ, вполне удовлетворяющий всем требованиям рационального взбалтывания, взмучивания жидкости в желудке, а также извлечения ее оттуда.

Это — применение Вульфовой склянки. Особенно ценен этот способ для извлечения жидкости из желудка. Дело в том, что при остром феноловом отравлении желудок нередко бывает

наполнен густой, вязкой слизью и при обычном сифонном извлечении экспериментатор всегда находится под угрозой закупорки зонда слизью. Применение же Вульфовой склянки обеспечивает извлечение содержимого желудка без осечки. Не менее ценной является Вульфова склянка при последующем промывании желудка водой. Как показали наши патолого-анатомические вскрытия (оп. 9 и 19), поверхность слизистой желудка настолько жадно адсорбирует уголь, что он с трудом отмывается даже под струей пущенной из крана воды. Мы начали с 2 л промывной воды, а кончили 10 л, пользуясь для взбалтывания этой воды в желудке и выведения ее наружу Вульфовой склянкой.

Согласно данным Виховского и Любенецкого, слизистая пищеварительного тракта адсорбирует уголь на своей поверхности, и эта адсорбция может вести к вытеснению ранее адсорбированного углем вещества и тем самым вызвать резорбцию этого вещества. Отсюда показание к назначению слабительных. Насколько важен и серьезен фактор быстрого выведения из желудочно-кишечного тракта угля, нагруженного фенолом, видно из нашего опыта 19: собака длинношерстая, линяет, вес 21,7 кг. Введено 21,7 г чистого фенола в виде 2,5% раствора. Через 15' введено 60 г угля. Выведение смеси из желудка абсолютно не удается из-за закупорки зонда слизью и шерстью. После 30 безуспешных попыток (прилито еще 2 л воды) было введено 20 г  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  в  $\frac{1}{2}$  л воды. В промежуток через 7—18 ч. собака погибла. В нашем случае мы имели задержку угля в желудочно-кишечном тракте, значительную длительную резорбцию со стороны слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, поэтому и смерть животного.

По формуле Виховского резорбция тем меньше, 1) чем больше угля относительно адсорбируемого вещества и 2) чем меньше времени, в течение которого нагруженный уголь подвергается резорбирующему действию слизистой оболочки.

На основании этого приходится снова подчеркнуть важность быстрого выведения угля из желудка *per os* (Вульфова склянка) и ускорения выведения угля из кишечника путем назначения солевых слабительных. (У нас в 12 случаях введено 20 г  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  в  $\frac{1}{2}$  — 1 л воды.)



Теперь разрешу себе перейти к рассмотрению самих опытов:

Снова подчеркиваю, что для отравления мы употребляли 2,5 или 5% раствор фенола. Как видно из таблицы, мы начали со смертельной дозы 0,4 г фенола на кг веса и дошли до 2,5 смертельной дозы — 1 г фенола на кг веса. О способе оказания помощи я уже говорила выше. Все эти животные выжили, они выдерживались нами от 8 до 24 дней. Наблюдения проводились в отношении общего состояния легких и веса.

Т А Б Л И Ц А 2.

№ опыта	Колич. фенола на кг веса в г	Вес собаки в кг	Через сколько часов после отравления			Исход отравле- ния
			оказана помощь	появил. болевы рефлексы	начала ходить	
5	0,4	11,6	15 м.	1 ч. 17 м.	2 ч. 47 м.	} ж и в а, з д о р о в а
6	0,5	16,0	15 »	54 »	1 » 40 »	
7	0,5	9,1	15 »	41 »	54 »	
8	0,7	15,7	15 »	1 ч. 14 »	3 ч. 21 »	
10 <sup>1</sup>	0,8	22,6	10 »	3 » 47 »	5 — 15 ч.	
13	0,7	9,8	15 »	47 »	2 » 27 м.	
14	0,8	17,8	15 »	1 ч. 21 »	2 » 56 »	
16	0,9	18,7	10 »	40 »	1 » 11 »	
17	0,9	16,9	15 »	1 ч. 14 »	2 » 49 »	
18	1,0	15,8	15 »	35 »	1 » 40 »	
21	0,9	12,4	10 »	46 »	2 » 2 »	
28	1,0	23,4	21 »	52 »	3 » 2 »	

Интересно между прочим отметить существование известного параллелизма в восстановлении функций сенсорного и моторного отделов центральной нервной системы. Для этого мы сравниваем промежуток времени от момента отравления до появления болевых рефлексов (наступление ног на хвост животного) и от того же момента до момента, когда собака начинает ходить по комнате.

<sup>1</sup> Была накануне под тяжелым опытом.

Что касается общего состояния, то оно во всех 12 случаях было хорошим. Собаки уже в день опыта с аппетитом ели свою обычную пищу, дрались из-за пищи с другими собаками.

Вес животных в течение этого 1—3-недельного периода наблюдений колебался в таких пределах: в 1 случае — без изменений, в 5 — убыль в весе от 0,4 кг до 1,7 кг, в 6 случаях — прибыль от 0,4 кг до 2,0 кг.

ТАБЛИЦА 3.

№ опыта	Колич. фенола на кг веса в 1	Вес собаки	Через сколько часов после отравления		И с х о д	Примечание
			появ. болевые рефлексы	начала ходить		
4	0,4	6,7	2 ч. 16 м.	Не ходит	Смерть в сутки после опыта	Промывн. вода Часть фенола » » » Попала в легкие:
9	0,7	8,2	1 » 33 »	4 ч. 3 м.	Тоже	
12	0,7	10,5	2 » 42 »	3 » 32 »	Пневмония на 2-й день. Убыль веса на 1,5 кг в течение 7 дней	
15	0,8	13,5	— » 42 »	2 » 11 »	Пневмония на 2-й день. Потеря в весе на 0,5 кг в течение 10 дней	
27	1,0	16,7	нет	нет	Смерть на 25 минуте после отравления	

Что касается легких, то у некоторых животных наблюдалось небольшое учащение дыхания в течение 2—3 дней максимум (у 2 животных) — до 56 дыханий в 1 м., к концу периода наблюдения частота дыхания не превышала 30 дыханий в минуту. Из 12 данных животных 7 было сецировано по окончании срока наблюдения и у 6 из них была отмечена не резко выраженная гиперемия легочной ткани, а у 2 из этих 6, кроме того, небольшие геморрагические участки.

О патолого-анатомических изменениях со стороны других органов буду говорить ниже.

Должна выделить в отдельную группу 5 опытов, в которых имела место недостаточность техники введения фенола и оказания помощи.

ТАБЛИЦА 4.

№ опыта	Колич. фенола на кг веса в 1	Вес собаки	Через какое время после отравления			Исход	Примечание
			оказана помощь	появ. болев. рефл.	начала ходить		
11	0,8	22,3	10 м.	нет	нет	Смерть на 39-й минуте	4 дня тому назад была под другим тяжелым опытом
19 <sup>1</sup>	1,0	21,7	15 »	1 ч. 34 м.	4 ч. 26 м.	Смерть через 7—18 ч.	Промывания желудка не произведено. Безуары
20	1,0	19,2	15 »	46 »	2 » 35 »	Пневмония на 2 день. Потеря в весе на 2,2 кг в течение 8 дней	Секция: туберкулезная пневмония и лимфаденит
22	1,0	18,9	15 »	37 »	нет	Смерть в ночь после опыта	Секция: <sup>1</sup> типичн. септическая печень и общий сепсис
23	1,0	15,5	нет	нет	нет	Смертельный коллапс на 3-й мин. после отравлен.	Секция: typhus abdominalis

<sup>1</sup> Смотри подробное описание опыта на стр.

<sup>2</sup> Секция произведена через 1½ сутки после смерти животного (труп лежал в холодном помещении); поражает резкое разложение трупа, что противоречит данным О ж ъ е, по которым трупы животных, отравленных фенолом, резистентнее к путрификации.



Опыты 9, 12 и 15 окончились пневмониями. Случай — 9 смертельной пневмонией: случай 12 — тяжелой пневмонией с учащением дыхания до 120 в 1' на 7-й день собака убита; случай 15 — тоже тяжелая пневмония, дыхание до 140 в 1' — на 3-й день; далее — пневмонические явления начали утихать, на 10-й день — дыхание 50 в 1', собака убита.

Также отдельно приходится рассматривать группу опытов с больными животными.

Нужно отметить, что состояние здоровья животного (особенно состояния желудочно-кишечного тракта), взятого под опыт, играет большую роль в картине развития отравления, по данным Гарнака и Гильденбрандта: «Желудок нормального животного реагирует на введение яда своей секреторной и моторной функцией: желудок изливает во внутрь значительные количества воды, к ней еще присоединяется проглоченный сверху обильный жидкий секрет, далее желудок располагает кислотами и щелочами для химического связывания и отделения соответствующих веществ, и, наконец, он подвергает все время эту жидкость движению, способствуя ее распределению и удалению».

Последняя рассматриваемая нами группа опытов:

Т А Б Л И Ц А 5.

№ опыта	Кол. фенола на кг веса в 1'	Вес собаки	Через какое время после отравления			И с х о д	
			начато оказание помощи	появились болевые рефлексы	начала ходить		
24	1,0 <sup>1</sup>	12,8	15 м.	нет	нет	Смертельный коллапс	
29	1,0 <sup>2</sup>	17,9	20 »	»	»		на 16'
30	1,0 <sup>2</sup>	23,3	20 »	»	»		» 26'
							» 23'

<sup>1</sup> Фенол введен в виде 50,0 раствора.

<sup>2</sup> » » » » 25,0 »

На секции в 2 случаях легкая гиперемия легочной ткани, во всех 3 — гиперемия и набухание слизистой желудка, печень не изменена, значительная гиперемия тонких кишек, в 2 случаях — *ascaris lumbricoides*, в одном случае — темный корковый слой почек.

Эти данные секции свидетельствуют о том, что испытуемые животные до введения фенола были здоровы и что смерть последовала от паралича продолговатого мозга.

Такие громадные дозы фенола — 1 г на 1 кг, следовательно, требуют более быстрого оказания помощи нежели срок в 15 — 20'.

В заключение приведу некоторые суммированные патолого-анатомические данные наших опытов.

Из 7 случаев, проведенных без терапии или с частичной терапией при введении фенола в дозах от 0,4 г до 1 г на 1 кг, в 6 случаях смерть наступает от коллапса, без каких бы то ни было изменений со стороны легких.

Желудок: из 20 сецированных случаев лишь в 2 (в обоих оказана помощь через 15' — опыты 6 и 7) случаях слизистая оболочка желудка без изменений. В остальных — геморрагия, гиперемия в разной степени, набухание.

Тонкие кишки: из 10 исследованных случаев лишь в одном нет гиперемии двенадцатиперстной кишки и верхнего отдела тощих кишек.

Печень: из 21 случая сецированных лишь в 4 случаях гиперемия, из них в одном — геморрагические участки. Из случаев, окончившихся выздоровлением, только в 1 на секции — гиперемия печени (опыт 18).

Почки: из 21 сецированных случаев лишь в 4 случаях была макроскопически отмечена гиперемия, из них лишь в 1 случае — геморрагические участки. Из случаев, окончившихся выздоровлением, лишь в 1 была гиперемия (опыты 18).

#### Выводы.

1. Минимальная смертельная доза фенола для собак после суточного голодания = 0,4 г 2,5% раствора на кг.
2. Рвота — частое явление при остром отравлении фенолом как в случаях оказания помощи, так и без такового.

3. Антиперистальтика желудка при этом сопровождается антиперистальтикой кишек, что вызывает задержку в организме угля с адсорбированным фенолом.

4. Уголь, взятый в 4-кратном количестве относительно чистого фенола, извлекает из 2,5% раствора фенола при 2-минутном встряхивании 80% фенола.

5. Вульфова склянка, предложенная проф. Лавровым при терапии острого фенолового отравления, оказывается весьма ценной для быстрого взбалтывания, введения и выведения жидкостей и других манипуляций в желудке.

6. Количество промывной жидкости для собак при дозах от 0,4 до 1,0 г на кг должно быть достаточно велико (3—10 л).

7. Введение угля, без последующего удаления его, дает у собак, повидимому, отрицательные результаты. Необходимо быстрое удаление угля путем промывания желудка и путем введения солевых слабительных.

8. Даже при двойных смертельных дозах фенола у собак возможна успешная терапия углем через 15—20' после отравления. 2,5 смертельные дозы угрожают смертельным коллапсом и требуют оказания помощи не позднее чем через 10—15' после отравления.

9. При отравлении собак 2,5—5% раствором фенола в дозах 0,4—1,0 г на кг *per os* натошак, хорошие результаты в виде полного здоровья животного в последующие дни дает такая терапия: через 10—15' после отравления—введение 30 г угля в 1 л воды через зонд, выведение его через Вульфову склянку, снова введение и снова выведение, затем введение через зонд второй порции угля—еще 30 г, та же манипуляция, что и с первой порцией, затем быстрое промывание желудка через Вульфову склянку, до тех пор, покуда извлекаемая вода не будет свободна от угля и, наконец,—введение 20 г  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

В заключение приношу глубокую благодарность профессору Д. М. Лаврову за предложенную тему, наблюдение и руководство по ходу всей работы.

(Поступила в Редакцию 26 ноября 1928 г.).

## ЛИТЕРАТУРА.

1. Kionka. Grundriss der Toxikologie. S. 202, 1901. — 2. Husemann цит. по Heffters Handbuch der exper. Pharmak. B. 1. Phenole v. Ellenburg. S. 831. — 3. Циганів Укр. мед. арх. Т. 1, зош. 1, 1927. — 4. Гюнстер цит. по Фрайс и Вестн. хим. войны. — 5. Binz. Лекции фармакологии, стр. 674, 1887. — 6. Любенецкий русск. врач. № 12, стр. 575, 1912. — 7. Naas u. Schlesinger. Arch. exp. Path. u. Pharm. B. 104. — 8. Bijlsmā. Klin. Wschr. № 3, 1925. — 9. Rakussin. Münch. med. Wschr. № 23, 1925. — 10. Bohn. Bioch. Ztschr. B. 178. H. 1/3, S. 119. — 11. Wiechowsky. Ther. der Gegenw. S. 121, 1922. — 12. Ogier. Traité de chimie toxicologique. 1. Paris. Chapitre III Acide Phenique. 361. 1924. — 13. R. Voshimura. Maly's Jahr-Berichte. B. 40. S. 575. 1910. — 14. R. Magnus. Einfaches Pharmak. Praktikum. S. 19, 1921. — 15. E. Dingemann u. E. Laquer. Biol. Ztschr. B. 169, H. 1/3, S. 235, 1926. — 16. Eisler. M. Bioch. Ztschr. B. 172. H. 1/3, S. 154. 1926. — 17. Ogawa. Bioch. Ztschr. H. 4/6, B. 172. S. 249. — 18. H. Meyer u. R. Gottlieb. Die exper. Pharmakologie, SS. 581, 535. 1922. — 19. H. Dubin. Journ. of biol. chem. 26, 69. — 20. G. Baehr u. E. Pick. Maly's Jahr-Ber. B. 46, S. 603, 1906. — 21. D. J. Macht. Loco cito. B. 45, S. 525, 1915. — 22. Aschley Cooper. L. c. B. 43, S. 869, 1913. — 23. G. Satta. L. c. B. 38, S. 587. 1908. — 24. O. Medica. L. c. S. 1928. — 25. E. Philippi. L. c. B. 36, S. 155. — 26. Bela v. Fenywessy. L. c. S. 726, 1905. — 27. A. Chassevant u. M. Garnier. L. c., B. 33, S. 161. — 28. M. O. Moszkowski L. c. B. 30, S. 373. — 29. I. M. Uffland. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. B. 122, S. 247. — 30. Kunkel. Handbuch der Toxikologie. S. 523, 1901. — 31. R. Robert. Lehrbuch der Intoxikationen. B. II, 1906. — 32. F. Schmidt. Ausführliches Lehrbuch der Pharmazeutisch. Chemie. B. II, S. 1133, 1923. — 33. E. Harnack u. H. Hildebrandt. Arch. für exp. Path. u. Pharm. S. 246, 1908.

## LA THERAPIE A L'AIDE DU CHARBON ANIMAL DE L'INTOXICATION AIGUE PAR LE PHENOL.

Par. C. A. Lewina.

Laboratoire de pharmacologie à l'Institut de Médecine d'Odessa.

1. La dose lethale minimale pour les chiens après le jeûne de 24 heures est 0,4 g de phenol par kg dans la solution 2,5 ou 5 p. 100.
2. Le vomissement est un phenomène fréquent après l'empoisonnement avec le phenol comme dans les cas où il y avait l'intervention médicale, ainsi que dans ceux où elle manquait.
3. Les mouvements antipéristaltiques de l'estomac sont accompagnés de mêmes mouvements des intestins ce qui cause la retention du charbon animal avec du phénol dans l'organisme.



4. Le charbon animal pris en quantité quatre fois plus grande que celle de phénol extrait 80 p. 100 de phénol de la solution 2,5 p. 100 après le secouement de deux minutes.

5. Le flacon tubulé dit de Wolf (2 tubulures) proposé par le professeur D. Lavrof à l'intervention thérapeutique après l'empoisonnement avec du phénol s'est trouvé d'une grande valeur pour le secouement rapide, l'ingestion et l'expulsion des liquides et pour les autres manipulations dans l'estomac.

6. La quantité de liquide pour le lavage stomacale chez les chiens à doses de 0,4 à 1,0 g par Kilo d'animal doit être assez considérable.

7. L'introduction du charbon sans l'expulsion suivant de celui-ci, donne évidemment des résultats négatifs chez les chiens. L'expulsion rapide du charbon par le lavage stomacale et l'introduction des purgatifs salins sont nécessaires.

8. L'intervention thérapeutique à l'aide de charbon animal réussit même à doubles doses léthales chez les chiens au bout de 15—20 minutes après l'empoisonnement. Deux et demie (2½) doses léthales ne menacent pas de colapsus et exigent l'intervention médicale pas plus tard qu'au bout de 10—15 minutes après l'empoisonnement.

9. Le retablisement intégral de la santé des chiens après l'empoisonnement avec la solution 2,5—5 p. 100 de phénol à doses 0,4—1,0 g pro kg per os à jeûne est due à la therapie suivante: l'introduction par la sonde de 30 g de charbon dans 1 L. d'eau au bout de 10—15 minutes après l'empoisonnement, l'expulsion de celui-ci à l'aide du flacon tubulé dit de Wolf, l'introduction et l'expulsion pour la seconde fois de ce même mélange ensuite l'introduction par la sonde de la seconde portion de 30 g de charbon, la même manipulation qu'avec la première portion, puis le lavage stomacale rapide à l'aide du flacon tubulé jusqu'à ce que l'eau écoulée ne soit libre de charbon et enfin l'ingestion de 20 g  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

Ma témoignage de profonde reconnaissance au professeur D. M. Lavrof pour le thème et pour la direction durant tout mon travail.

## ОБ ИЗМЕНЕНИЯХ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ РВОТНОГО ЦЕНТРА ПРИ ПОВТОРНОМ ВВЕДЕНИИ АПОМОРФИНА.

Проф. В. Н. Воронцов.

Из Фармакологического института Воронежского гос. университета.

Задачей настоящей работы являлась проверка полученного мною ранее (дисс. 1910 г.) впечатления о возможном функционально кумулятивном действии апоморфина. При введении собаке апоморфина в желудок, я наблюдал, что дозы, не вызывавшие рвоты в первый раз, иногда вызывали ее при последующем введении, т. е. при повторном воздействии апоморфина возбудимость рвотного центра как бы повышалась.

Например, аморфный апоморфин Мерка, дававший рвоту через 6' в дозе 0,1 (6,6 *мг* на *кг*), давал лишь стадию предвестников в дозе 0,075 (5 *мг* на *кг*). Повторное введение последней дозы на следующий день дало рвоту через 6'. Сила действия в этом случае была одинакова с дозой 0,1, т. е. возбудимость рвотного центра была в данный момент повышена.

Кристаллический апоморфин Мерка, в дозе 0,075 (5 *мг* на *кг*), вызывал рвоту через 7', в дозе же 0,06 (4 *мг* на *кг*) — через 15'. Доза в 0,05 (3,5 *мг* на *кг*) вызывала сначала лишь рвотные движения, повторное же введение ее на следующий день вызвало двукратную рвоту через 30'. Троекратное введение потом дозы в 0,03 (2 *мг* на *кг*) в одном лишь случае дало слабую *pausea*. Дальнейшее введение дозы в 0,04 (2,6 *мг* на *кг*) вызвало рвоту через 5', тогда как раньше и доза в 0,05 действовала не сразу. Введенная затем, через 3 дня, не действовавшая ранее доза в 0,03 вызывала теперь рвоту через 10',

равняясь по силе действия, в данном случае, несомненно активной (0,075) дозе того же препарата, т. е. чувствительность рвотного центра как бы повысилась в 2,5 раза.

Эти факты и создавали впечатление, что при повторном применении апоморфина чувствительность к нему рвотного центра повышается, и он как бы длительнее переживает состояние возбуждения, так что для рвотного акта требуются в данный момент импульсы уже меньшей силы (функциональная кумуляция Левина).

Означенные факты отмечены были мною тогда лишь попутно. В виду же интереса вопроса и разноречивых литературных данных, желательно подойти несколько ближе к выяснению замеченных соотношений.

Старые опыты Зиберта и позднейшие Молитора говорят за то, что повторное, в течение 4 недель или 8—10 дней, введение собакам апоморфина не дает привыкания к нему, в смысле уменьшения активной рвотной дозы. Крылов, наоборот, отмечает появление рвоты от неактивных доз, при повторном применении их через небольшие промежутки времени. Заки и Кратинов, изучая периферическое действие апоморфина на рвотные движения кишечника, отмечают, что повторное применение апоморфина может вызывать своеобразное состояние пониженной возбудимости к апоморфину. Крылов указывает, что хроническое ежедневное применение апоморфина может вызвать у животных такое состояние, в коем рвоту вызывают малые дозы, тогда как большие не действуют.

Наши опыты поставлены были на двух собаках. Одной («Жук») апоморфин вводился в желудок, а другой («Треф») — подкожно. Опыты ставились в утренние часы, и собаки, находившиеся на свободе, наблюдались не менее часа после дачи апоморфина. Применялся препарат, полученный от АРА, напоминавший по силе действия кристаллический препарат Мерка. «Жуку» апоморфин вводился с 6 мая по 27 июня, а «Трефу» на 4 дня менее. Вес «Жука» за опытный период колебался, нарастая от 13 до 16,3 кг; вес «Трефа» держался все время около 25 кг. «Жук» был молодой, а «Треф» старый.

В табл. 1 приводятся данные опытов повторного введения апоморфина в желудок.

ТАБЛИЦА 1.

«(Жук)».

Дата	№ опыта	Доза на кг веса (в мг)	Время наступления рвоты (в минутах)	Число рвотных актов	Примечания
6/V	1	3,7	5	3	
7/V	2	2,96	6 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	2	
8/V	3	2,2	10	3	
9/V	4	1,32	0	0	Тошнотные движения
10/V	6	1,32	7	1	
Перерыв одни сутки					
12/V	8	0,71	0	0	Облизывался
13/V	9	0,73	0	0	
14/V	11	1,42	6 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	2	
15/V	13	1,42	11	1	
16/V	15	0,7	0	0	
Перерыв двое суток					
19/V	17	0,7	0	0	
20/V	19	0,7	0	0	
21/V	21	0,87	0	0	
22/V	23	0,92	8 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	1	
23/V	25	0,89	9	2	
24/V	27	0,85	11 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	2	
Перерыв одни сутки					
26/V	29	0,69	0	0	
27/V	31	0,84	0	0	
28/V	33	1,66	0	0	
29/V	35	2,1	26	2	Введено в дробн. дозах Время в среднем
30/V	37	2,05	0	0	Облизывался
31/V	39	2,46	0	0	
Перерыв одни сутки					
2/VI	41	2,66	10	1	
3/VI	43	0,85	0	0	
4/VI	45	0,9	0	0	





Дата	№ опыта	Доза на <i>кг</i> веса (в <i>мл</i> )	Время наступления рвоты (в минутах)	Число рвотных актов	Примечания
Перерыв одни сутки					
6/VI	47	1,0	0	0	
7/VI	49	1,3	10	2	
Перерыв одни сутки					
9/VI	51	1,3	9 <sup>1/2</sup>	1	
10/VI	53	1,2	0	0	
11/VI	55	1,2	0	0	
12/VI	57	1,2	0	0	
13/VI	59	1,28	14	2	
14/VI	61	1,3	15	1	
Перерыв двое суток					
17/VI	63	1,3	0	0	
18/VI	65	1,3	0	0	
19/VI	67	1,3	0	0	
20/VI	69	1,3	0	0	
Перерыв двое суток					
23 VI	71	1,3	7	1	
24/VI	73	1,3	10	3	
25/VI	75	1,3	0	0	
26/VI	77	1,3	0	0	
27/VI	79	1,4	0	0	

Приведенные опыты довольно определенно говорят за изменение функционального состояния рвотного центра при повторном действии на него апоморфина. Возбудимость центра претерпевает как бы колебательные изменения: она может быть как несколько повышенной, так и пониженной.

Повышение возбудимости рвотного центра видно из следующих соотношений. После дозы в 2,2 *мл* на *кг* (оп. 3), доза в 1,32 (оп. 4) в первый раз не дала рвоты, но на следующий день (оп. 6) вызвала рвоту через 7', т. е. скорее, чем доза в 2,2 *мл* (оп. 3). Далее, дозы в 0,71—0,73 *мл* на *кг* не давали рвоты

(оп. 8, 9); введенная же в следующие дни (оп. 11, 13) двойная доза — 1,42 *мг* на *кг* — вызывала рвоту через 6½ и 11'. В первом случае (оп. 11) сила действия этой дозы, по времени наступления и по повторности рвоты, совпадала с действием дозы в 2,96 *мг* на *кг* (оп. 2); т. е. можно говорить об усилении ее действия вдвое или о повышении вдвое, в данный момент, чувствительности или возбудимости рвотного центра. В данном случае предварительное подкрепление возбудимости рвотного центра неактивными (0,71—0,73) дозами дало, повидимому, возможность дозе 1,42, граничной с верной дозой, действовать с силой доз, вдвое ее больших (2,96). Происходит, следовательно, как бы кумуляция импульсов и последующее разряжение с большей силой.

Дальнейший пример такого кумулирования дают оп. 15, 17, 19 и 21, в которых 4-дневная подготовка рвотного центра дозами 0,7 (3 дня) и 0,87 *мг* на *кг* (1 день) настолько повысила его возбудимость, что уже дозы в 0,89—0,92 вызывали рвоту через 8½' (оп. 23) и 9' (оп. 25); в последнем случае рвота была даже повторная. Кроме того, введенная на следующий день (оп. 27) несколько меньшая — 0,85 — доза также вызвала повторную рвоту через 11½', тогда как раньше и несколько бóльшая (0,87 *мг* на *кг*) доза рвоты не давала (оп. 21); а в оп. 4 и 6 мы видели, что доза и в 1,32 *мг* на *кг* действовала лишь при повторном ее применении.

Эти примеры указывают на возможность, по крайней мере у собак, функциональной кумуляции апоморфина при повторном, длительном его применении. Возбудимость рвотного центра повышается, и реакцию начинают вызывать дозы меньшие, чем обычно.

Достигаемое повторным введением апоморфина повышение возбудимости рвотного центра непродолжительно, мало устойчиво и при продолжающемся введении апоморфина сменяется, повидимому, противоположным функциональным состоянием — пониженной возбудимостью, некоторым как бы истощением центра. Это видно из опытов 29, 31, 33, 35, где доза в 1,66 (оп. 33) рвоты не вызывала; для положительного эффекта потребовалось дробное введение дозы в 2,1 *мг* (оп. 35), т. е. в этих опытах, по сравнению с оп. 27, в котором возбудимость

центра была повышена, в оп. 33 не действовала доза двойная, а подействовала лишь доза в  $2^{1/2}$  раза большая (оп. 35). Истощение возбудимости центра, повидимому, все прогрессировало, ибо в дальнейшем (оп. 37) почти эта же доза не дает эффекта, равно не действовала (оп. 39) и еще несколько ббльшая доза в 2,46 *мг* на *кг*. По сравнению с оп. 27 чувствительность рвотного центра была понижена в этом случае в 3 раза. Для рвотного действия потребовалась (оп. 41) доза, увеличенная в 3,5 раза по сравнению с оп. 27 и на 30% по сравнению с нормальной дозой (2 *мг* на *кг*), но и в этом случае сила действия, в смысле повторности рвоты, не достигала нормальной.

В отмеченных соотношениях мы видим как бы полное замыкание цикла волнообразного изменения функционального состояния рвотного центра: подъем — падение возбудимости.

Дальнейшее введение апоморфина вызывало подобное же волнообразное колебание функционального состояния рвотного центра, только эти колебания происходили на фоне некоторой адинамичности центра, так как для рвотного акта требовались еще ббльшие дозы, чем в предшествующем периоде. Так, дозы до 1 *мг* на *кг* (оп. 43, 45, 47) не действовали, требовалась доза в 1,3 *мг*, т. е. по сравнению с оп. 41 имеется как бы усиление возбудимости, но по сравнению с оп. 27 видим продолжение адинамического состояния, ббльшую чем раньше инертность центра. Сначала (оп. 49) доза в 1,3 *мг* на *кг* дает повторную рвоту, а на следующий день (оп. 51) уже однократную. В следующие три дня близко к ней стоящие дозы (1,2 *мг*) не действуют (оп. 53, 55, 57), и лишь на 4-й день (оп. 59) получилась повторная рвота от 1,28 *мг*. На следующий день доза в 1,3 *мг* дает рвоту (оп. 61), но по сравнению с прежним своим действием в оп. 49 с запаздыванием и без повторности рвоты. Иными словами, центр несколько адинамичен, более инертен в смысле изменения своего функционального состояния в сторону повышения возбудимости. Получаемая в этих условиях функциональная кумуляция не достигает высоты, наблюдавшейся в первом периоде опытов. Чтобы вторично получить рвоту от дозы в 1,3 *мг*, потребовалось 4-дневное введение ее (оп. 63, 65, 67, 69), после чего она действовала (оп. 71) скорее и несколько (оп. 73) сильнее, чем в оп. 61. Достигнутое возбуждение вновь смени-

лось быстро истощением (оп. 75—77), так что и доза бóльшая, в 1,4 *мг* на *кг*, не вызвала рвоты.

При повторном подкожном применении апоморфина картина была та же, но лишь слабее выражена, чем при введении в желудок. Например, доза в 0,8 *мг* при первом применении рвоты не вызвала, а на следующий день дала однократную рвоту через 7½', сходно по времени с нормальной для подкожного введения дозой (1 *мг*). Вслед за ней и доза в 0,7 *мг*, ранее не дававшая эффекта, вызвала рвоту через 15'. Достигнутое повышение возбудимости и здесь не отличалось устойчивостью, ибо на следующий день эта же доза дала отрицательный результат, равно как и доза в 0,75 *мг* в дальнейшем.

Чем объясняется меньший размах колебаний возбудимости рвотного центра при подкожном введении апоморфина, по сравнению с выраженными колебаниями при введении его в желудок, сказать с уверенностью трудно. Может быть здесь имеет значение неодинаковая скорость всасывания и, следовательно, разница в продолжительности влияния апоморфина на рвотный центр. Возможно, что при более постепенном всасывании из желудка апоморфин длительнее возбуждает рвотный центр, и поэтому последний резче выводится из нормального равновесия.

#### Выводы.

1. Чувствительность рвотного центра собак к апоморфину может изменяться при длительном, повторном введении им последнего.

2. Изменение функционального состояния рвотного центра, при указанных условиях, носит характер как бы двуфазности. С одной стороны, повторное введение апоморфина повышает чувствительность рвотного центра к последнему (функциональная кумуляция), а с другой — его чувствительность, на фоне продолжающегося применения, может и понижаться (функциональная адинамия). За весь продолжительный период опыта может происходить как бы волнообразная смена таких изменений функционального состояния рвотного центра, с постепенным уменьшением общей амплитуды колебаний.

3. Продолжительное введение апоморфина собаке в желудок гораздо яснее вызывает означенные колебания возбудимости



рвотного центра, чем подкожное введение при тех же условиях.

4. Достигаемая функциональная кумуляция, в общем, не отличается особой выраженностью и устойчивостью.

5. Минимальной активной дозой апоморфина для собак, при введении в желудок, является доза не менее 2 *мг* на *кг*, а при подкожном введении — не менее 1 *мг* за раз.

(Поступила в Редакцию 2 января 1929 г.)

#### ЛИТЕРАТУРА.

1. Siebert V. Diss. Dorpat. 1871. — 2. Molitor H. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 113, 1—2. 1926. — 3. Крылов В. Русск. физиол. журн. X. 3—4, 1927. — 4. Зак и Кратинов. Журн. эксп. биол. и мед. IV, № 14, 1927.

#### ÜBER ÄNDERUNGEN DES FUNKTIONELLEN ZUSTANDES DES BRECHZENTRUMS BEI DER WIEDERHOLTEN EINFÜHRUNG VON APO MORPHIN.

Prof. W. N. Woronzow.

Aus d. Pharmakol. Institut der Staatl. Universität Woronesch.

Es wurde wiederholt Apomorphin zwei Hunden eingeführt: einem Hunde 42 mal in den Magen, dem anderen 32 mal subkutan. Jede Einführung geschah ungefähr zu derselben Zeit, nämlich am Morgen. Diese dauernde wiederholte Einführung wirkte merklich auf die Empfindlichkeit des Brechzentrums bei beiden Hunden, indem dasselbe wahrscheinlich funktionell verändert wurde. Zuerst stieg die Empfindlichkeit zu Apomorphin (funktionelle Kumulation), weiter aber bei fortgesetzter Einführung wurde dieselbe abgeschwächt (funktionelle Adynamie). Dieselbe Erscheinung wiederholte sich periodisch während der ganzen Versuchsdauer, indem die Amplituden dieser Veränderungen der Empfindlichkeit immer schwächer wurden. Die perorale Gabe wirkte stärker, als die subkutane. Funktionelle Kumulation war nicht besonders stark und dauerhaft.

## ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ВЫДЕЛЕНИЯ МОЧЕЙ ПИКРИНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ ВВЕДЕНИЯ ЖИВОТНЫМ.

*В. Ю. Лещинский.*

Из Фармакологического института Воронежского гос. университета.

Ниже приводимые опыты являются экспериментальным дополнением к известным из литературы случаям длительного выделения у человека мочей пикриновой кислоты [Кункель (3), Воронцов (5)], а также имеют и самостоятельное значение, поскольку в литературе нет систематических наблюдений в этом направлении [Фюнер (2)], несмотря на то, что с мочей выделяется обычно главное количество пикриновой кислоты [Кункель, Гефтер (Heffter)].

Определение производилось по методу Гримберта (1), дающему возможность определения также и пикраминовой кислоты.

Опыты распадаются на две группы. В первой (49 опытов, длительностью 5—10 дней каждый) — реакция проделывалась с суточным количеством мочи собак, кошек и кроликов, после введения им, в различных дозах, пикриновой кислоты в желудок, под кожу, внутривенно и внутривенно. Кроме длительности выделения, здесь имелось в виду проследить ее зависимость и от способа введения.

Во второй группе, для уточнения начала выделения пикриновой и пикраминовой кислоты, были использованы собаки с приживленными в брюшную рану отверстиями мочеточников (8 опытов). Моча исследовалась через 5—15—30-минутные промежутки.

Из сопоставления материала обеих групп получаются следующие соотношения.

При введении пикриновой кислоты через желудок, в одинаковых дозах, напр. по 0,02 на *кг*, выделение как ее, так и продукта превращения ее в организме — пикраминовой кислоты — начинается в течение первых суток. У фистульных собак, в частности, пикриновая и пикраминовая кислоты появляются в моче во втором полугодии после введения. Выделение пикриновой кислоты продолжается у собак и кошек двое суток, а у кроликов одни сутки. Выделение пикраминовой кислоты длится у собак и кошек 2 — 3 суток, а у кроликов одни сутки. Иногда у кошек выделение пикраминовой кислоты начинается только на вторые сутки, а у кроликов выделения пикраминовой кислоты иногда совсем не наблюдается. Таким образом, при данном способе введения, наименьшая продолжительность выделения наблюдалась у кроликов. К тому же у них и интенсивность реакции была заметно слабее, чем у собак и кошек.

После подкожного введения одинаковых доз, напр. 0,02 на *кг*, соотношения между началом и длительностью выделения пикриновой и пикраминовой кислот у собак и кроликов были, в общем, те же, что и при введении через желудок. При этом у кроликов также не наблюдалось иногда выделения пикраминовой кислоты. У фистульных собак выделение пикриновой кислоты начиналось через 30—60', а пикраминовой — через 1 ч. 10' или 1 ч. 40'. У кошек же при дозе 0,02 на *кг* выделение пикриновой кислоты, начинаясь в первые сутки, держалось, иногда с перерывами, до 6 дней, а пикраминовой — 5 дней. Такая длительность выделения соответствует у кошек выделению после доз 0,06—0,07 на *кг*, вводимых через желудок. У всех животных отмечено, что интенсивность реакции была менее выражена, чем после введения через желудок. Итак, после подкожного введения пикриновой кислоты выделение ее в моче дольше всего наблюдалось у кошек.

При внутривенном введении одинаковых (0,01 на *кг*) доз выделение пикриновой кислоты начиналось у всех животных в первые сутки и продолжалось у кроликов в большинстве опытов одни сутки, у собак 3 суток, у кошек до 4 суток. Выделение пикраминовой кислоты начиналось, в общем, тоже в первые сутки, но у кошек — иногда на вторые, а у кроликов, в

большинстве случаев, она не выделялась; оканчивалось выделение ее у собак и кроликов через 3 суток, а у кошек затягивалось иногда до 8 суток. У фистульных собак, в частности, выделение пикраминовой кислоты начиналось через 40' или 1 ч. 05'. Следовательно, после внутривенного введения наиболее длительное выделение отмечается у кошек, особенно, в отношении пикраминовой кислоты. У собак и кроликов отмечались еще такие особенности, что при введении первым доз в 0,005 на *кг* ни разу не было выделения пикриновой кислоты как таковой, а лишь — пикраминовой, при слабо выраженной интенсивности реакции на последнюю, у вторых же, наоборот, в большинстве случаев отсутствовало выделение пикраминовой кислоты. У одной фистульной собаки наблюдалось начало выделения пикриновой кислоты получасом позже выделения пикраминовой. Следовательно, у собак небольшие дозы пикриновой кислоты в крови, вероятно, очень быстро редуцируются в пикраминовую кислоту, у кроликов же, повидимому, эта способность выражена гораздо слабее.

Наибольшие особенности в выделении наблюдались после внутрибрюшинного введения. У собак и кошек, при дозах 0,005 *кг*, почти всегда выделялась только пикраминовая кислота, у кроликов же чаще всего отсутствовало выделение как пикриновой, так и пикраминовой кислоты, даже при дозах выше 0,005 на *кг*. У фистульных собак, в частности, выделение пикраминовой кислоты начиналось через 2 ч. 40' или позже 3 часов. Выделение пикраминовой кислоты было продолжительнее всего у кошек (до 4 суток) и короче всего у собак (в большинстве случаев 1 сутки); интенсивность реакции была, в общем, всего резче у кошек и слабее всего у кроликов. Вероятно, у кошек и собак малые дозы пикриновой кислоты, при внутрибрюшинном введении, быстро редуцируются в пикраминовую кислоту, подобно малым дозам у собак при внутривенном введении. У кроликов же происходит или прочная фиксация пикриновой кислоты, может быть ретикуло-эндотелием, или же — быстрое переведение ее в другие дериваты, о которых упоминает, напр., Валько (4), и которые не открываются примененной реакцией. Организм кроликов скорее, повидимому, производит такое превращение, чем организм собак и кошек,



при чем такое, более глубокое, превращение происходит у них наиболее быстро и совершенно (в 75% всех опытов) почему-то именно при внутрибрюшинном введении.

### Выводы.

Выделение пикриновой кислоты у животных, даже при введении им очень больших (0,1—0,15 на кг) доз, не достигало той продолжительности (несколько недель), какая отмечается токсикологической литературой в отношении человека.

Длительность выделения стоит в известной зависимости как от способа введения, так и рода животного. У собак наиболее длительные периоды выделения наблюдались после введения через желудок, у кошек — после подкожного и внутривенного введения, у кроликов, повидимому, после подкожного введения. В общем, наиболее длительные сроки выделения пикриновой и пикраминовой кислот показали кошки, а наиболее короткие — кролики.

Намечается известное различие между животными в выделении пикраминовой кислоты. Кролики наиболее часто не выделяют ее, особенно при внутривенном и внутрибрюшинном способе введения, у кошек, наоборот, она выделяется наиболее длительно. У собак и кошек, при введении первым внутривенно и внутрибрюшинно, а вторым внутрибрюшинно небольших (0,005 на кг) доз пикриновой кислоты происходит быстрое превращение ее в пикраминовую кислоту. Организм же кроликов, вероятно, переводит, особенно при внутрибрюшинном введении, пикриновую кислоту в иные чем пикраминовая кислота дериваты.

(Поступила в Редакцию 11 января 1929 г.)

### ЛИТЕРАТУРА.

1. Grimbert. Journ. de pharm. et de chem. Цит. по Фармац. журн. № 28, 1916. — 2. Fühner. Heffters Handb. d. exp. Pharm. 1, 1218, 1923. — 3. Kunkel. Handb. d. Toxikol. N. 1, 654, 1899. — 4. Walko. Arch. d. exp. Path. u. Pharm. 46, 188, 1901. — 5. Воронцов В. Изв. Самарск. гос. универс. Вып. 5, 1923.

DIE DAUER DER AUSSCHIEDUNG DER PIKRINSÄURE DURCH DEN HARN, BEI VERSCHIEDENEN ARTEN IHRER EINFÜHRUNG DEN TIEREN.

Dr. W. J. Leszczynski.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Woronesch.

Die Pikrinsäure wurde, mit Hilfe der Grimbert'schen Reaktion, in der täglichen Harnmenge der Hunde, Katzen und Kaninchen bestimmt, nachdem ihnen, in verschiedenen Dosen, Pikrinsäure in den Magen subcutan, intravenös und intraperitoneal eingeführt war (49 Versuche). Die genauere Feststellung des Anfangs der Pikrinsäureausscheidung mit dem Urin, bei den angegebenen Arten der Einführung wurde, in Weiterem, an Hunden ausgeführt, mit in die Magenwunde angeheilten Öffnungen der Harngänge (8 Versuche).

Die Ausscheidung der Pikrinsäure bei Tieren, sogar bei Einführung ihnen sehr grosser Dosen (0,1—0,15 kg), erreichte nicht eine solche Dauer (einige Wochen), welche in der toxicologischen Literatur in Bezug auf Menschen festgestellt ist.

Die Dauer der Ausscheidung steht in einer gewissen Abhängigkeit, sowohl von der Methode der Einführung, als auch von der Art der Tiere. Bei Hunden wurden die am längsten dauernden Perioden nach Einführung durch den Magen beobachtet, bei Katzen — nach subcutanen und intravenösen Einführungen, bei Kaninchen, dem Anscheine nach — nach subcutaner Einführung. Im Allgemeinen zeigten Katzen die am längsten dauernden Perioden der Ausscheidung der Pikrin- und Pikraminsäure, Kaninchen — die kürzesten.

Es macht sich ein gewisser Unterschied zwischen den Tieren bei der Ausscheidung der Pikraminsäure bemerkbar. Kaninchen scheiden sie sehr häufig gar nicht aus, besonders bei der intravenösen und intraperitonealen Einführung, bei Katzen scheidet sie sich, im Gegenteil, am langdauernden aus. Bei Hunden und Katzen, bei der Einführung, den ersteren intravenös und intraperitoneal, den anderen aber intraperitoneal, kleiner (0,005 kg) Dosen

Pikrinsäure, geht eine schnelle Verwandlung derselben in Pikraminsäure vor sich. Der Organismus der Kaninchen aber führt, wahrscheinlich, besonders bei der intraperitonealen Einführung, die Pikrinsäure in andere Derivate als die Pikraminsäure über.

## О МОЧЕГОННОМ ДЕЙСТВИИ БЕРЕЗОВЫХ ПОЧЕК И ЛИСТЬЕВ.

*И. В. Троицкий.*

Из Фармакологического института Воронежского гос. университета.  
Дир. проф. В. Н. Воронцов.

Прошло уже 30 лет со времени опубликования Винтернитцем<sup>(5)</sup> применения у нефритиков отваров березовых листьев в качестве мочегонного средства. За это время вышло несколько работ клинического характера [Дьяченко<sup>(2)</sup>, Камчатов<sup>(3)</sup>, Иенике (Jaenicke)<sup>(1)</sup>, Тарасов<sup>(4)</sup>], указывающих на пригодность березовых листьев и почек в качестве мочегонных. Рекомендация березовых препаратов вошла и в общие руководства по фармакологии. Экспериментальной же разработки вопроса за этот период почти не производилось, если не считать единичных опытов, ставившихся тем или иным автором параллельно с клиническим наблюдением. Более или менее расширенную экспериментальную постановку в этом вопросе находим лишь в работе Тарасова<sup>(4)</sup>. Поэтому весьма желательна дальнейшая проверка клинических положений в условиях опыта и притом таких, кои были бы по возможности, не так далеки от нормальных и давали бы, возможность сравнительно точного учета количеств мочи за определенный период времени. Таковым удовлетворяют животные с хроническими фистулами. Мы вели опыты на двух собаках, у коих были выведены наружу мочеточники, путем приживления в брюшную рану задней стенки мочевого пузыря, по Павлову. На таких собаках сделано 107 опытов.

Для опытов применялись чаще настои, реже — отвары листьев и почек. Листья мы различали «молодые» и «старые», —



так условно обозначались в первом случае только-что развернувшиеся, а во втором — приблизительно месячного возраста листья. Почки, только лишь начавшие разворачиваться, нами условно обозначаются как «полупочки». В опытный период собаки держались на однообразном пищевом режиме. Нормальное мочеотделение у обеих собак было довольно равномерным, как видно из рис. 1, на котором нанесены получасовые количества мочи. Водный диурез у собак, после введения  $100 \text{ см}^3$  воды в желудок, выражался, в среднем, за 4-часовой период для

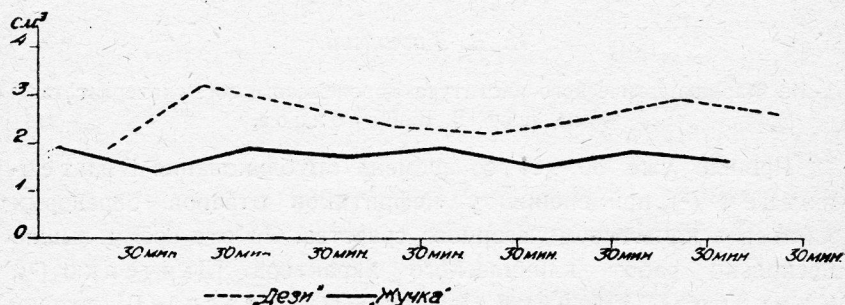


Рис. 1.

«Дези» в  $95,5 \text{ см}^3$ , а для «Жучки»  $93 \text{ см}^3$  (24 опыта). В опытах с листьями и почками результат считался положительным, если количество мочи превышало среднее количество ее при водном диурезе.

#### Опыты с полупочками.

На обеих собаках 24 опыта (11 опытов у «Дези», 13 опытов у «Жучки») с настоями полупочек. В громадном большинстве опытов полупочки вызывали ясное мочегонное действие у обеих собак (в 9 опытах у «Дези», в 11 опытах у «Жучки»). Увеличение мочеотделения за 4-часовой период достигало 28—131% у «Дези» и 38—68% у «Жучки», по сравнению с водным диурезом. В большинстве опытов увеличение мочеотделения начиналось через 30' после введения настоя полупочек, достигало максимума через 1—1½ ч. и заканчивалось через 2—3 ч.

В опытах на «Дези» наиболее выраженное мочегонное действие получалось от доз полупочек в 0,05—0,2 на *кг*.

Таким образом, только-что развертывающиеся почки березы, применяемые внутрь у здоровых собак, в форме водного настоя могут оказывать ясное, а подчас и резкое мочегонное действие. Это действие все же нельзя назвать, по крайней мере в условиях наших опытов, постоянным, так как в некоторой части опытов (около 17%) оно отсутствовало.

#### Опыты с почками.

Эти опыты были произведены, главным образом, с водными настоями почек (14 опытов у «Дези», 8 опытов у «Жучки»), с отварами же их было поставлено несколько (2 опыта у «Дези», 3 опыта у «Жучки») опытов. Действие почек было не совсем одинаково на обоих животных, — напр., положительный результат от настоев у «Дези» был в 48,8% и у «Жучки» — в 75%. В положительных опытах увеличение мочеотделения было у «Дези» на 30—83%, а у «Жучки» — на 16—75%. Среднее 4-часовое количество мочи было равно у «Дези» 140 *см*<sup>3</sup>, а у «Жучки» 135 *см*<sup>3</sup>.

Водные отвары почек дали мочегонный эффект лишь у одной собаки («Жучки»), достигавший 31—77%; среднее количество мочи за 4-часовой период равнялось в этом случае 142 *см*<sup>3</sup>.

В положительных опытах, диурез как от настоев, так и отваров начинался через полчаса после введения, достигал максимума почти во всех опытах через час и заканчивался через 1½—2—3 ч. Несомненной зависимости длительности диуреза от дозы почек не отмечается.

Наиболее сильный, по количеству мочи, диурез при применении настоев почек получался при дозах 0,2 на *кг* («Дези») и 0,5—0,75 на *кг* («Жучка»); при применении же отваров почек — при дозе 0,01 на *кг* («Жучка»); действие этой дозы отвара одинаково с действием дозы 0,75 на *кг* в форме настоя на той же собаке.

При сравнении мочегонного действия водных настоев «полупочек» и почек, действие последних слабее действия первых.

Это заметно было из опытов на «Дези», у которой как процент повышения диуреза от настоев почек не достигал степеней повышения от настоев полупочек, так и процент отрицательных опытов в первом случае был больше (50%), чем во втором (17%).

Таким образом, березовые почки, вводимые здоровым собакам в желудок как в форме водных настоев, так и отваров, могут вызывать совершенно ясное, иногда довольно резкое, повышение мочеотделения. Заметной разницы в силе действия настоев и отваров не наблюдается. Мочегонное действие березовых почек не отличается, по крайней мере в условиях наших опытов, постоянством и в известном, подчас значительном, ряде случаев может отсутствовать, независимо от формы применения.

#### Опыты с «молодыми» листьями березы.

Проделано 13 опытов на «Дези» и 11 на «Жучке» с водными настоями и по 3 опыта на каждой собаке с отварами молодых листьев.

В ряде опытов получено мочегонное действие как от настоев, так и отваров.

При применении настоев увеличение диуреза получено в 80% всех опытов. Увеличение достигало 7—205% («Дези») и 7—66% («Жучка»); наиболее частым увеличением диуреза было увеличение 20—96% («Дези») и 25—60% («Жучка»). Средние цифры количеств мочи за 4-часовой период положительных опытов были: у «Дези» 152 *см*<sup>3</sup>, а у «Жучки» 133 *см*<sup>3</sup>.

При применении отваров, отчетливое (22—66%) мочегонное действие получено во всех опытах лишь у «Жучки», у «Дези» же был незначительный (11%) диурез в одном случае. Такой результат совпадает с отмеченным выше для наших собак действием отваров березовых почек.

Увеличение мочеотделения от настоев и отваров молодых листьев начиналось почти всегда в первый полчас после введения, достигало максимума во второй полчас и заканчивалось наичаще через 1½ ч.

Что касается разницы в силе действия настоев и отваров молодых листьев, вводимых в одинаковых дозах, то у одной

собаки («Жучки») получалось более сильное действие от отваров, тогда как у другой («Дези») этого не отмечалось.

Таким образом молодые, только-что развернувшиеся, листья березы, вводимые в желудок здоровым собакам в форме водных настоев и отваров, могут вызывать ясное мочегонное действие, длящееся максимум 3 ч. Мочегонное действие не безусловно надежно, ибо в известном количестве опытов (около 20%) оно не проявлялось.

#### Опыты со «старыми» листьями.

Проведено по 11 опытов на каждой собаке с водными настоями и по 2 опыта на каждой с отварами старых листьев.

Примененные в форме настоев старые листья давали у обеих собак, в ряде опытов, заметное увеличение мочеотделения, выражавшееся в 18—75% у «Дези» и в 15—75% у «Жучки». Диурез начинался через полчаса, достигал максимума через 1 ч. и заканчивался, по большей части, через 1½ ч., а в некоторых опытах — через 2½—3 ч. В довольно большом количестве опытов (в 40%) мочегонное действие отсутствовало или было крайне незначительно.

Примененные в форме отвара, старые листья действовали мочегонно только у одной собаки, давая повышение мочеотделения на 20—74%. Сколько-нибудь заметной разницы в силе действия настоев и отваров старых листьев не имелось.

Между молодыми и старыми листьями, примененными в форме настоев, замечалась разница в силе действия. Настои молодых листьев действовали несколько сильнее настоев старых листьев; за это говорят как более высокие цифры среднего количества мочи за 4-часовой промежуток, так и меньший процент отрицательных опытов с молодыми листьями. Так, среднее количество мочи за опытный период у «Дези» от молодых листьев было в 152 см<sup>3</sup>, а от старых — в 105 см<sup>3</sup>, у «Жучки» 133 см<sup>3</sup> в первом и 126 см<sup>3</sup> во втором случае. Отрицательных опытов при молодых листьях 20%, при старых 40%.

Таким образом, вполне развернувшиеся листья березы, вводимые в желудок здоровым собакам в форме водных настоев и



отваров, могут в ряде случаев вызывать увеличение мочеотделения. Это увеличение, повидимому, несколько слабее и более непостоянно, чем от только-что развернувшихся листьев.

Результаты описанных опытов приводятся в виде кривой 2 (см. рис. 2), взятой от одной собаки («Жучки»).

В заключение было поставлено по 3 опыта на каждой собаке с диуретином в дозах 0,01 — 0,05 — 0,1 на кг. При этом только

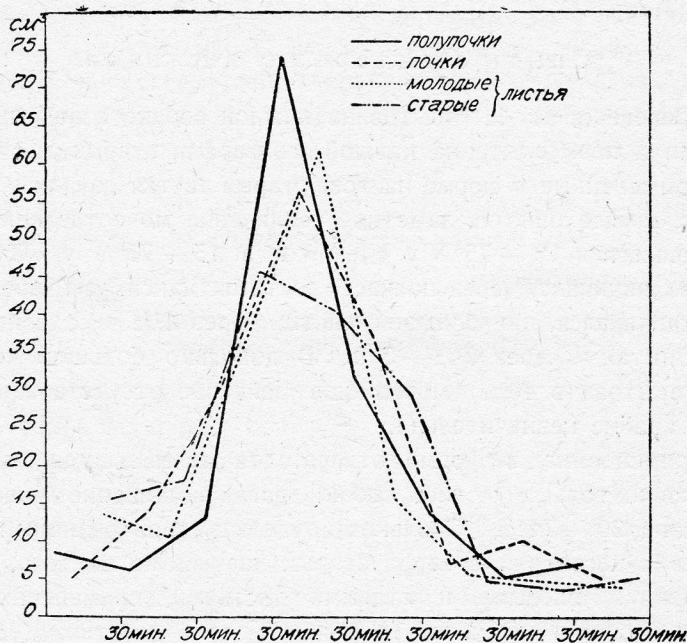


Рис. 2.

у одной собаки был получен мочегонный эффект, не превышавший диуреза от тех же доз березовых препаратов, как в смысле силы, так и продолжительности мочеотделения.

Таким образом, описанные опыты дают экспериментальное подтверждение клинического положения о мочегонном действии препаратов березы. Мочегонное действие получается при применении березовых почек и листьев как в форме водных настоев, так и отваров.

По силе действия, исследованные нами препараты березы можно расположить в такой нисходящий ряд: начинающие развертываться почки (полупочки), только-что развернувшиеся молодые листья, почки и вполне сформированные (старые) листья. Разница действия этих препаратов сказывается как по цифре среднего процента увеличения мочеотделения, так и по величине процента отрицательных опытов. Например, у «Дези» при даче настоев средний процент увеличения мочеотделения от полупочек равен 75,3<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, от молодых листьев 62,7<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, от почек 46,3<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, от старых листьев 43,3<sup>0</sup>/<sub>0</sub>; отрицательных опытов на той же собаке было при полупочках 17<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, при молодых листьях 23<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, при почках 42<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, при старых листьях 86<sup>0</sup>/<sub>0</sub>. Или, например, у «Жучки» при даче отваров, средний процент увеличения мочеотделения был при молодых листьях 57,7<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, при почках 53,4<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, при старых листьях 37,9<sup>0</sup>/<sub>0</sub>.

Заметной разницы в силе действия между настоями и отварами, на которую указывают некоторые авторы (Дьяченко, Тарасов), в наших опытах не наблюдалось.

Можно высказать предположение, что для клинического применения наиболее подходящими нужно считать или только-что начинающие раскрываться почки («полупочки») или же только-что развернувшиеся («молодые») листья, как наиболее, по видимому, активные.

Мочегонное действие всех исследованных нами березовых препаратов нельзя назвать абсолютно верным и постоянным по крайней мере в отношении здоровых животных, так как в известном количестве опытов (от 18 до 45<sup>0</sup>/<sub>0</sub>) такое действие выпадало. О непосредственной причине такого непостоянства действия судить, на основании наших опытов, пока не представляется возможным. И при клиническом применении, напр., почек, некоторые исследователи (Камчатов) не получили желаемого действия как на больных, так и на здоровых людях. Вообще же, с точки зрения современных взглядов на принципы и основы диуретического действия, можно допустить, что предопытное водно-солевое состояние собак, в случаях отрицательных опытов, не было в условиях «физиологического оптимума», а ниже его (Нонненбрух). Возможно, что от этого зависело в наших опытах и отсутствие выраженной разницы

между диурезом от березовых препаратов и диуретина, ибо для собак, при пуриновых мочегонных, особенно имеет значение предопытное соотношение водно-солевого баланса.

На вопрос, каким путем, ренальным или экстраренальным, действуют в качестве мочегонных березовые препараты, наши опыты, проведенные в силу необходимости в довольно элементарной постановке, ответа, к сожалению, не дают. Можно лишь допускать, что бетулоретиновая кислота и смолистые вещества почек и листьев, производящие раздражение почек, должны иметь известное значение в конечном эффекте. С этим допущением стоит в связи наблюдение Камчатова о раздражающем почечную ткань действии тинктур почек, по сравнению с отварами, в силу, вероятно, большего растворения в спирте смолистых составных частей почек. Что повышение кровяного давления и усиление фильтрации в почках не имеют значения при действии березовых почек и листьев, на это указывает Тарасов.

#### Выводы.

1. Препаратам из березовых почек и листьев присуща способность увеличивать мочеотделение у собак.

2. Мочегонное действие березовых почек и листьев у собак можно наблюдать как при введении их в форме водных настоев, так и в форме водных отваров.

3. Усиление мочеотделения у собак от инфузов и декоктов березовых почек и листьев начинается через 30', достигает максимума через 1 ч. и оканчивается через 1½—2—3 ч.

4. Заметной разницы в силе действия между водными настоями и отварами из березовых почек и листьев у собак не наблюдается.

5. Между различными препаратами березовых почек и листьев, независимо от формы применения, замечается известное различие в силе мочегонного действия у собак.

Наиболее сильное действие дают только-что развертывающиеся почки и только-что развернувшиеся листья; несколько слабее действуют почки и вполне зрелые листья.

(Поступила в Редакцию 11 января 1929 г.)

## ЛИТЕРАТУРА.

1. Jaenicke. Centralblatt für innere Medicin. № 13, 1904. Цит. по Jahresbericht d. Pharmaz. Bd. 39, 1904. — 2. Дьяченко И. П. Ежен. практ. мед. № 3, стр. 42, 1899. — 3. Камчатов В. И. Диссертация. СПб., 1899. — 4. Тарасов Ф. И. «Врач» № 51, стр. 1508. 1898. — 5. W. Winternitz. Blätter für klinische Hydrotherapie. Цит. по Камчатову.

## ÜBER HARTREIBENDE WIRKUNG VON BIRKEN-KNOSPEN UND BLÄTTERN.

*I. W. Troitzki.*

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Woronesch.

Präparate aus Birken-Knospen und Blättern haben die Eigenschaft die Harnabsonderung bei Hunden zu befördern.

Die harntreibende Wirkung der Birken-Knospen und Blätter bei Hunden kann man sowohl bei ihrer Einführung in Form von Infusen, als auch in Form von Decocten beobachten.

Die Zunahme der Harnabsonderung bei Hunden in Folge von Infusen und Decocten der Birken-Knospen und Blätter beginnt nach 30 Minuten, erreicht ihr Maximum nach einer Stunde und hört nach  $1\frac{1}{2}$ —2—3 Stunden auf.

Ein bemerkbarer Unterschied in der Wirkungskraft zwischen Infusen und Decocten von Birken-Knospen und Blättern wurde bei Hunden nicht beobachtet.

Zwischen verschiedenen Präparaten von Birken-Knospen und Blättern, unabhängig von der Form der Anwendung, bemerkt man einen gewissen Unterschied in der Kraft der harntreibenden Wirkung bei Hunden.

Die stärkste Wirkung bringen kaum aufgesprungene Knospen und kaum entwickelte Blätter hervor; etwas schwächer wirken Knospen und vollkommen entwickelte Blätter.



## ВЛИЯНИЕ СЕРДЕЧНЫХ СРЕДСТВ НА ДЕЙСТВИЕ СУДОРОЖНЫХ ЯДОВ.

Аспирант С. Д. Соколов.

Из Фармакологического института Воронежского гос. университета.

Наблюдение Бехтерева (1, 2) о благотворном влиянии при эпилепсии горицвета и наперстянки, в комбинации с бромидами, было подтверждено рядом авторов [Текутьев (3), Боришпольский (4), Бриани Гальбершtedт (Briand et Halberstadt) (5), Донат (Donath) (6) и др.].

Действие глюкозидов объясняли влиянием на кровераспределение и на сосуды, с точки зрения, главнейше, производимого горицветом сужения мозговых сосудов и, отсюда, устранения активной гиперемии, лежащей, как полагают, в основе эпилептических припадков.

Указанное объяснение все же является гадательным вследствие неизученности влияния адонидина на мозговое кровообращение (Кравков).

В 1926 г. опубликована работа Маслова (7), посвященная изучению действия адониса и дигиталиса на экспериментальные судороги у кроликов. В этой работе автор использовал принципы ранее (1916 г.) выработанной им, совместно с Янушке (H. Januschke) методики, комбинируя глюкозиды с ядами, действующими на определенные двигательные нервные центры. Он применял: кокаин (головной мозг), камфору (головной и продолговатый мозг), пикротоксин (продолговатый мозг и двигательные центры спинного), стрихнин (чувствительный нейрон рефлекторной дуги) и физостигмин (окончания двигательных нервов). Адонис применялся в форме водных настоев (6,0—

200,0) и в форме tinkтур; дигиталис в форме водных настоев (1,0—200,0) и в форме дигалена. Опыты показали, что адонис в больших дозах устраняет у кроликов кокаиновые, камфорные и пикротоксиновые судороги, но не действует на судороги стрихнинные и фибриллярные подергивания от физостигмина. Дигиталис не оказывал никакого действия на стрихнинные и пикротоксиновые судороги и физостигминные подергивания; только иногда, в форме дигалена, устранял или ослаблял кокаиновые или камфорные судороги. Точка приложения противосудорожного действия адониса лежит, по Маслову, в головном и продолговатом мозгу и, отчасти, спинном. Точка приложения дигиталиса, главным образом, в продолговатом и, отчасти, головном мозгу.

Исходя из клинических наблюдений и упомянутых экспериментов, нам казалось интересным проверить эти наблюдения и расширить их, испытав противосудорожное действие и других сердечных средств, — ландыша и строфанта.

Наши опыты были поставлены на белых мышах (более 200 опытов) и кроликах (100 опытов). Судорожными ядами служили: пикротоксин, стрихнин и карболовая кислота; из сердечных средств исследованы: адонис, строфант, ландыш и отчасти дигиталис.

Для каждого из судорожных ядов подбиралась минимальная ясно действующая доза, а для каждого из сердечных средств — максимальная переносимая доза.

### 1. Опыты на белых мышах.

В опытах применялись следующие дозы судорожных ядов, считая на *кг*: стрихнина 1,3—1,4 *мг*, пикротоксина 6 *мг*, фенола 300 *мг*. Дозы сердечных средств на *кг*: а) в форме водных настоев — горицвета 4,0, строфанта 0,03—0,05, ландыша 0,6; б) в форме tinkтур — горицвета 0,5, строфанта 0,22, ландыша 0,7, дигиталиса 0,5. Строфант в дозах больших, чем взятые, сам вызывает судороги. Дозы сердечных средств вычислены на сухое растительное вещество.

1. Действие водных настоев горицвета, строфанта и ландыша на пикротоксиновые судороги.

Пикротоксин как в данных, так и в других опытах вводился подкожно через 15' после предварительного, тоже подкожного, введения сердечных средств. Опыты, по сравнению с контрольными, показали следующее:

Доза пикротоксина, дававшая в большинстве (60%) контрольных опытов судороги средней силы и не вызывавшая, сама по себе, смертельного исхода, в комбинации с водным настоем горицвета вызывала сильные судороги и давала смерть у всех опытных животных.

Та же доза пикротоксина в комбинации с водным настоем строфанта также дает усиление действия (80% сильных судорог) и повышение (до 80%) смертности опытных мышей, по сравнению с контрольными.

В комбинации с водным настоем ландыша, та же доза пикротоксина не давала сколько-нибудь заметного ослабления действия.

Таким образом, горицвет, строфант и ландыш, примененные в форме водного настоя, не оказывали никакого ослабляющего действия на судороги, вызванные у белых мышей пикротоксином. Комбинация пикротоксина и сердечных средств давала не антагонистическое действие, а ясно синергетическое, значительно ухудшая переносимость мышами отравления.

Особенно это заметно в опытах с горицветом и строфантом как в отношении силы судорог, так и выживания мышей. Комбинация с ландышем если и не давала заметного усиления действия, то не производила и заметного ослабления.

2. Действие тинктур горицвета, строфанта, ландыша и дигиталиса на пикротоксиновые судороги. Результаты опытов с тинктурами сердечных средств отличаются от результатов опытов с водными настоями их. Тинктуры в известных дозах (тинктура горицвета, ландыша, дигиталиса не менее 0,25 на *кг*, тинктура строфанта не менее 0,22 на *кг*) предотвращали наступление у белых мышей судорог от заведомо действующей дозы пикротоксина.

Кроме того, все животные выживали, в противоположность комбинациям с водными настоями этих веществ. Таким образом, горицвет, строфант, ландыш и дигиталис, примененные в форме тинктур, могут, в определенных дозах, оказывать у мышей

антагонистическое, противосудорожное действие в отношении пикротоксина. Отчего зависит такая разница в действии тинктур и водных настоев сердечных средств? Нерастворимость глюкозидов здесь не имеет значения, ибо адонидин, строфантин, конваллямарин очень легко растворяются в воде. Часть глюкозидов наперстянки тоже может растворяться в воде в достаточных для действия количествах. Если присмотреться к противосудорожным дозам тинктур, то они у всех тинктур почти одинаковы, около 0,25 на *кг*. Если, далее, принять во внимание количество спирта в действующих противосудорожно дозах тинктур, то оно во всех случаях не менее 1,5 на *кг*.

Естественно предположение, что противосудорожный эффект тинктур зависит от содержащегося в них спирта. Контрольные опыты с пикротоксином и этиловым спиртом показали, что спирт, в дозах не менее 1,7 на *кг*, подавляет полностью действие заведомо судорожной для белых мышей дозы пикротоксина, т. е. действует в количествах, почти совпадающих с количествами его в тех дозах тинктур, которые действовали противосудорожно.

3. Действие водных настоев горицвета, строфанта и ландыша на стрихнинные судороги. Как в этих опытах, так и в дальнейших стрихнин вводился подкожно через 15' после подкожного введения сердечных средств. Результаты опытов этой группы были аналогичны результатам предшествующей группы.

Предварительное введение белым мышам водного настоя горицвета не препятствовало развитию стрихнинных судорог и не уменьшало их интенсивности, а, наоборот, усиливало их и в то же время ухудшало переносимость отравления. Так, очень сильные судороги наблюдались в опытах вдвое чаще, чем в контроле; смертность опытных животных была вдвое выше смертности контрольных.

Предварительное введение водного настоя строфанта несколько не ослабляло силы стрихнинных судорог, а в то же время значительно увеличивало смертность опытных мышей.

Предварительное введение водного настоя ландыша также несколько не влияло, в смысле ослабления, на последующее действие стрихнина у белых мышей.



Комбинации сердечных средств и стрихнина действовали не антагонистически, а скорее синергетически: судороги по большей части усиливались, переносимость отравления ухудшалась, смертность повышалась. Наиболее заметное усиление действия падает на опыты с горицветом и стрихнином.

Таким образом, горицвет, строфант и ландыш, примененные в форме водных настоев, не оказывали никакого ослабляющего действия на судороги, вызванные у белых мышей стрихнином.

4. Действие тинктур горицвета, строфанта, ландыша и дигиталиса на стрихниновые судороги. Данная группа опытов показала, что, с одной стороны, предварительное введение тинктур горицвета, ландыша и наперстянки всегда предупреждало развитие у белых мышей судорог от стрихнина, если в примененной дозе тинктуры содержалось спирта не менее 1,5 на *кг*, но, с другой стороны, предварительное введение тинктуры строфанта противосудорожного действия не оказывало, несмотря на содержание в примененном количестве тинктуры спирта в 1,5 на *кг*.

По аналогии с влиянием тех же тинктур на пикротоксиновые судороги, можно предполагать, что и в данных опытах противосудорожное действие можно поставить в связь с влиянием алкоголя тинктур. Контрольные опыты в этом направлении показали, что этиловый алкоголь начинает проявлять противосудорожное действие на отравленных стрихнином мышей с доз 1,0—1,3 на *кг*, т. е. почти с тех же количеств, кои содержались в дозах тинктур сердечных средств, действовавших противосудорожно. Следовательно, положительный результат опытов с тинктурами и стрихнином нужно отнести не за счет действия глюкозидов тинктур, а за счет спирта тинктур.

Отсутствие противосудорожного действия у тинктуры строфанта можно объяснить, повидимому, тем, что строфант вводимый в предельно переносимых дозах, сам повышает рефлекторную возбудимость и вызывает судороги у мышей, как показали контрольные опыты; поэтому в комбинации со стрихнином должно ожидать суммирования действия, для устранения которого примененные в тинктурах дозы спирта были уже недостаточны.

5. Действие водных настоев горицвета, строфанта и ландыша на феноловые судороги. Фенол впрыскивался через 15' после подкожного введения сердечных средств как в этих, так и в дальнейших опытах.

Опыты показали, что предварительное введение горицвета, строфанта и ландыша, в виде водных настоев, не препятствовало наступлению судорог у белых мышей при последующем отравлении их фенолом и нисколько не ослабляло силы судорог. Комбинации давали, повидимому, синергизм действия, так как переносимость их, по сравнению с контрольными опытами, значительно ухудшалась.

Таким образом, горицвет, строфант и ландыш, в форме водных настоев, не влияют ослабляющим образом на судороги, вызванные у белых мышей карболовой кислотой.

6. Действие тинктур горицвета, строфанта и ландыша на феноловые судороги. Предварительное введение указанных сердечных средств в виде тинктур также не предупреждало у мышей судорог от фенола. Тинктуры горицвета и ландыша лишь несколько ослабляли силу феноловых судорог, чего не давала тинктура строфанта. Переносимость отравления в комбинациях также ухудшалась, давая повышение смертности, по сравнению с контролем. Таким образом, горицвет, ландыш и строфант, в форме тинктур, не оказывают противосудорожного действия у мышей, отравленных фенолом.

Действие тинктур при феноловом отравлении мышей не совпадает с действием их при пикротоксинном и стрихнинном отравлении. По аналогии с последними, можно было ожидать положительного действия и в данном случае, тем более, что алкоголь вводился с тинктурами в очень больших количествах (4,0 на *кг*).

Контрольные опыты показали, что алкоголь, вводимый даже в колоссальных (до 6,0 на *кг*) дозах, не устраняет у мышей феноловых судорог, а лишь ослабляет их интенсивность; более или менее значительные ослабления начинаются с доз алкоголя в 3,0 на *кг*. Отсюда понятно ослабление судорог у феноловых мышей от тинктур горицвета и ландыша, ибо алкоголя с ними вводилось 4,0 на *кг*; в строфантовой же тинктуре алкоголя

вводилось лишь 1,5 на *кг*, а такие дозы алкоголя не ослабляют действия примененной дозы фенола.

Плохая переносимость отравления фенолом при введении тинктур, выразившаяся в увеличении смертности мышей, зависела не от комбинации фенола с большими дозами алкоголя, а, вероятно, от синергизма с глюкозидами тинктур. Это видно из сравнения данных опытов с контрольными опытами со спиртом и фенолом, где все мыши, за исключением одной из десяти, выжили, несмотря на колоссальные дозы алкоголя (5,0—6,0 на *кг*).

Наблюдавшееся нами на мышах отсутствие противосудорожного действия алкоголя по отношению к фенолу может, пожалуй, служить подтверждением взгляда, по которому основное резорбтивное действие карболовой кислоты состоит в параличе центральной нервной системы, при чем наблюдаемые судороги рассматриваются не как истинное возбуждение, а как асфиктическое состояние (Скворцов).

С этой точки зрения, введение алкоголя, тоже парализующего центральную нервную систему, не может, конечно, улучшить состояние животного.

Кроме указанных ядов, на мышах была исследована еще камфора, всprysкивавшаяся под кожу в дозах 1,5 *кг* в виде масляного раствора. Эти опыты также не дали указаний на противосудорожные действия сердечных средств при отравлении камфорой.

## II. Опыты на кроликах.

В этих опытах тинктуры сердечных средств вводились подкожно, водные же настои их или подкожно (строфант), или в желудок (горицвет, ландыш). Судорожные яды вводились внутривенно; после всех тинктур, а также после водных настоев строфанта, они всprysкивались через 30' (период наибольшего развития действия), после же водных настоев горицвета и ландыша — через 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub>—2 ч. (по Маслову).

Судорожные яды применялись в следующих дозах, считая на *кг*: пикротоксин 1,5 *мг*, азотнокислый стрихнин 0,4 *мг*, фенол 75 *мг*. Высшие переносимые кроликами дозы сердечных средств, вычисленные на сухое растительное вещество, считая на *кг* были: а) для водных настоев — горицвета 8,6, строфанта

0,005, ландыша 8,0; б) для tinkтур — горицвета 0,7, строфанта 0,05, ландыша 0,02.

В этих дозах горицвет и ландыш вызывали явления заметного угнетения, в то время как строфант — возбуждение, а в больших дозах и судороги.

1. Действие водных настоев горицвета, строфанта и ландыша на стрихнинные судороги. Произведенные в данной группе опыты показали, что предварительное введение кроликам водных настоев горицвета, строфанта и ландыша не оказывало никакого влияния, в смысле предупреждения или ослабления судорог, на последующее отравление кроликов стрихнином; наоборот, переносимость кроликами отравления, особенно при введении горицвета и строфанта, заметно ухудшалась, так как смертность увеличивалась вдвое, по сравнению с контрольными опытами. Комбинация же с ландышем если и не ухудшала, то и не улучшала переносимости, в сравнении с контролем. В этом случае опыты на кроликах совпадают по результатам с опытами на белых мышах.

Таким образом, горицвет, строфант и ландыш, вводимые в форме водных настоев, не оказывали противосудорожного действия у кроликов, отравленных стрихнином. В отношении адониса наши опыты вполне совпадают с опытами Маслова, дополняя их в том отношении, что и другие сердечные средства, как строфант и ландыш, тоже не предупреждают и не устраняют стрихнинных судорог.

2. Действие tinkтур горицвета, строфанта и ландыша на стрихнинные судороги. Эти опыты показали, что предварительное введение горицвета, строфанта и ландыша, в форме tinkтур, не влияло на последующее отравление кроликов стрихнином; лишь после горицвета отмечалось некоторое ослабление силы судорог.

Контрольные опыты со спиртом показали, что у кроликов для ослабления стрихнинных судорог требуются очень большие дозы спирта, не менее 3,0 на кг. Эти дозы предупреждают также и смерть животных от стрихнина. Так как с tinkтурами горицвета вводилось количество алкоголя, близкое к только-что указанному, то в опытах и было заметно ослабле-



ние судорог; с тинктурами же строфанта и ландыша алкоголя вводилось значительно менее указанного, почему и не было заметно никакого действия. Интересно, что доза алкоголя в примененном количестве тинктур горицвета, равная противосудорожной дозе алкоголя в контрольных опытах, не уменьшала смертности кроликов. Подобное же соотношение встречалось и в опытах с фенолом на мышах.

Более слабое противосудорожное действие спирта в отношении стрихнина при опытах на кроликах, по сравнению с опытами на мышах, зависит, по видимому, от того, что для полного выключения возбуждения спинного мозга требуются у кроликов гораздо большие дозы, чем примененные в наших опытах (т. е. большие 5,0 на *кг*).

3. Действие водных настоев горицвета, строфанта и ландыша на пикротоксиновые судороги. Опыты с водными настоями показали, что ни горицвет, ни строфант, ни ландыш не оказывали противосудорожного действия у кроликов, отравленных пикротоксином. Судороги были одинаковой силы с контрольными; переносимость отравления, особенно в комбинации со строфантом, значительно ухудшалась. В отношении адониса наши опыты расходятся с опытами Маслова, получившего у кроликов от водных настоев горицвета противосудорожное действие в отношении пикротоксина.

4. Действие тинктур горицвета, строфанта и ландыша на пикротоксиновые судороги. Эти опыты показали, что тинктуры строфанта и ландыша не влияют противосудорожно у кроликов, отравленных пикротоксином. Тинктура же горицвета, наоборот, или ослабляла силу судорог, или совершенно их предотвращала. Контрольные опыты показали далее, что дозы алкоголя не менее 2,0—5,0 на *кг* заметно ослабляют силу пикротоксиновых судорог у кроликов, а дозы бóльшие — совершенно их предотвращают. При тех количествах тинктур горицвета, с коими алкоголя вводилось более 3,0 на *кг*, судороги отсутствовали, при тех же количествах, с коими вводилось алкоголя 2—2,5 на *кг*, замечалось лишь ослабление судорог.

В опытах с тинктурами строфанта и ландыша применялось такое количество их, с коим вводилось алкоголя лишь 0,14 —

0,35 мг; поэтому и противосудорожного эффекта в этих случаях не было. Следовательно, положительный эффект опытов с тинктурой горицвета надо отнести не за счет самого глюкозида тинктуры, а ее спирта.

5. Действие водных настоев горицвета, строфанта и ландыша на феноловые судороги. В этой группе опытов водные настои горицвета, строфанта и ландыша не предупреждали и не ослабляли последующего судорожного действия фенола у кроликов; ухудшалась даже переносимость ими этого отравления, что видно из гибели всех опытных животных, по сравнению с выжившими контрольными.

6. Действие тинктур горицвета, строфанта и ландыша на феноловые судороги. Опыты показали, что противосудорожного действия тинктуры горицвета, строфанта и ландыша не оказывали, подобно водным настоям этих средств, ибо интенсивность судорог была одинакова с контролем. Некоторую разницу между водными настоями и тинктурами можно усмотреть лишь в том, что смертность при тинктурах адониса и строфанта была меньше, чем при водных настоях этих средств, а при тинктурах ландыша все кролики остались живы. Небольшое уменьшение силы судорог давали тинктуры горицвета; это можно свести на действие довольно значительных количеств спирта, вводимых с этими тинктурами. Контрольные опыты с алкоголем показали, что он даже в очень больших, предельно переносимых кроликами, дозах (5,0 на мг) только ослабляет феноловые судороги, но не устраняет.

#### Заключение.

Рассмотренные опыты показывают, что ни адонис, ни строфант, ни ландыш не в состоянии действовать противосудорожно — устраняя или ослабляя судороги — при отравлении белых мышей и кроликов пикротоксином, стрихнином и карболовой кислотой. В тех случаях, когда при введении упомянутых средств, а также и наперстянки, в форме тинктур, имелся положительный, противосудорожный эффект, последний нужно отнести за счет действия не самих сердечных средств, а лишь спирта их тинктур. Это видно как из контрольных опытов со

спиртом, так и из комбинационных опытов, где тинктуры вводились с различным содержанием алкоголя, в примененной дозе тинктур. Далее, в некоторых опытах, где доза тинктуры давала противосудорожный эффект, повторение опыта с этой же дозой после предварительной отгонки из нее алкоголя и замены его водой, давало отрицательные результаты.

Поэтому нет оснований приписывать горицвету, строфанту, ландышу и наперстянке противосудорожное действие в условиях эксперимента, в отношении, по крайней мере, исследованных нами животных и ядов.

Кроме того, комбинации сердечных средств с судорожными ядами ухудшали во всех почти группах опытов переносимость животными отравления, что выражалось в увеличении смертности, по сравнению с контролем. Картина отравления указывала в этих случаях не на антагонистическое соотношение между судорожными ядами и сердечными средствами, а, наоборот, на синергетическое. Комбинационные опыты со строфантом указывают, повидимому, даже на потенцированное действие этих комбинаций, ибо строфант сам может вызывать судороги при введении его как в форме водного настоя, так и в форме тинктуры. Наши опыты не дают подтверждения, сколько-нибудь ясного, предположению, высказанному Янушке в послесловии к работе Маслова, что глюкозиды со слабым сердечным действием (например ландыш) может быть должны, по аналогии с горицветом, обладать более выраженным нервным действием.

Наши данные стоят в противоречии с экспериментами Маслова в отношении адониса. Расхождение легко объяснить для сердечных средств, применявшихся Масловым в форме тинктур (горицвет, наперстянка), ибо вводимые им количества тинктур содержали алкоголь в дозах, достаточных для устранения пикротоксиновых судорог. Маслов отвергает это объяснение на основании лишь положительных результатов своих опытов с водными настоями, не приводя контрольных опытов со спиртом.

Труднее объяснить расхождение наших опытов и опытов Маслова в отношении действия водных настоев, например, горицвета, ибо условия наших опытов, казалось, должны были

бы быть более выгодными, так как мы часто применяли бóльшие дозы горицвета и меньшие пикротоксина и стрихнина, чем в опытах Маслова. Вопрос этот приходится пока оставить открытым.

Действие алкоголя в наших опытах было неодинаково в отношении примененных судорожных ядов. Так пикротоксиновые судороги нацело устранялись алкоголем как у мышей, так и у кроликов. Стрихнинные же судороги устранялись лишь у мышей, у кроликов же замечалось ослабление силы судорог. Фенольные судороги не устранялись алкоголем ни у мышей, ни у кроликов. Замечалось лишь ослабление силы судорог.

Эту неодинаковость можно поставить в связь с различными точками приложения действия разбираемых веществ, с одной стороны, и — степенью захвата алкоголем различных отделов центральной нервной системы, с другой. Главнейшей точкой приложения действия пикротоксина являются центры продолговатого мозга и, пожалуй, менее — спинной мозг; алкоголь сначала парализует головной и отчасти продолговатый мозг, а поэтому легко может устранить пикротоксиновые судороги. Стрихнин, повышающий главнейше возбудимость спинного мозга и, в частности, чувствительных рецепторов рефлекторных путей, может не подпадать под влияние алкоголя, вводимого не до полной прострации. У мелких животных, как у мышей в наших опытах, при меньшей массе их центральной нервной системы и бóльшем поэтому захвате ее, в части спинномозговой, алкоголем, можно наблюдать устранение и стрихнинных судорог, что не всегда можно видеть на более крупных животных, как например кролики. Некоторым подтверждением такого допущения может служить отсутствие влияния алкоголя на стрихнинные судороги и у мелких животных, если действие стрихнина сочетается с действием сердечного средства, повышающего в свою очередь рефлекторную возбудимость, как это видно из наших опытов на мышах со стрихнином и тинктурой строфанта.

Отсутствие влияния алкоголя на фенольные судороги как у мышей, так и у кроликов объясняется тем, что фенол не может быть рассматриваем как истинный судорожный яд.



## Выводы.

При экспериментальных судорогах у белых мышей и кроликов, вызываемых введением пикротоксина, стрихнина и фенола, не удастся получить противосудорожного действия от горичвета, строфанта и ландыша, применяемых в форме водных настоев.

Противосудорожное действие, наблюдающееся от tinkтур перечисленных веществ, зависит не от действия их глюкозидов, а от спирта tinkтур.

Спирт в известных дозах обнаруживает противосудорожное влияние при экспериментальном отравлении мышей и кроликов пикротоксином, фенолом и стрихнином.

(Поступила в Редакцию 11 января 1929 г.)

## ЛИТЕРАТУРА.

1. «Неврологич. Вестн.», т. II, вып. 3, стр. 101 — 108, 1894. — 2. «Обозр. психиатр., неврол. и эксп. психол.», стр. 679, 1898. — 3. Там же, стр. 187. — 4. Там же, стр. 300. — 5. «Arch. génér. de médéc.», № 18, p. 1122 — 1126, цит. по «Обозр. психиатр.», 1905, № 4. — 6. Bestrebungen u. Fortschritte der Behandl. d. Epilepsie». Halle. 1896 — 1900. (Цит. по «Обозр. психиатр.», № 8, 1900.) — 7. «Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol.», Bd. 111, H. 1/2, 1926.

## DER EINFLUSS DER HERZMITTEL AUF DIE WIRKUNG DER KRAMPFGIFTE.

D-r. S. D. Sokoloff.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Woronesch.

Die Aufgabe besteht darin, den Einfluss des vorhergehenden Einführens von maximalen Dosen Adonis, Strophantus und Conval-laria in Form von Infusen und Tincturen, welche ohne bemerkbare Kennzeichen von Vergiftung ertragen werden, bei Kaninchen (des Infus-per os, die Tinctur-subcutan) und weissen Mäusen (nur subcutan) auf das Verlaufen der nachfolgenden Vergiftung dieser Tiere mit Pikrotoxin, Strychnin und Carbolsäure, welche in minimalen krampfwirkenden Dosen angewandt wurden, aufzuklären.



Wir hatten die Absicht auf diese Weise uns experimentell der Bechterewschen Methode der Behandlung der Epilepsie (Combination von Bromiden mit Adonis) zu nähern, wie dies theilweise schon vor einiger Zeit von Masslow gemacht wurde.

Die Infusen der von uns angewandten Herzmittel ergaben keine krampfstillende Wirkung, im Gegenteil, es wurde eine Verschlechterung der Fähigkeit die Vergiftung durch Krampfgifte zu ertragen, beobachtet. Der durch Tincturen hervorgerufene krampfstillende Effekt hängt nicht von Herzmittel, sondern von dem in der Tinctur enthaltenen Alkohol ab. Darauf weisen die Kontrollversuche mit Alkohol hin. Mit Alkohol wurde erreicht: die Beseitigung von Picrotoxinkrämpfen bei Mäusen und bei Kaninchen, die Beseitigung der Strychninkrämpfe bei Mäusen und eine Abschwächung derselben bei Kaninchen, eine Abschwächung der Stärke der durch Calborsäure hervorgerufenen Krämpfe bei Mäusen und Kaninchen. Die krampfstillende Wirkung der Tincturen geht Parallel dem Inhalt des Alkohol in der eingeführten Dosis.

---

## УСЛОВНЫЕ РЕФЛЕКСЫ У ЛЯГУШЕК НОРМАЛЬНЫХ И ЛИШЕННЫХ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА.

*Сообщение I.*

*К. М. Леутский.*

Из физиологической лаборатории Одесского института народного образования. Завед. проф. Е. И. Синельников.

Возможность образования условных рефлексов у лягушек видна уже из работы Йеркса (Yerkes), изучавшего поведение их по объективному методу с помощью простого лабиринта, а также Шиманского.

У Шеффера лягушки избегали волосатых гусениц уже через 4—7 опытов. Что же касается лягушек, лишенных обоих полушарий головного мозга, то здесь имеется давнишняя работа Шрадера из лаборатории Гольца.

Удаляя большие полушария, как только возможно щадя thalami optici, в хорошо удавшихся случаях он наблюдал, что такие лягушки самостоятельно принимают пищу, — ловят мух, наравне с нормальными чередуют время пребывания на суше и в воде, с наступлением зимних холодов, как и нормальные, зарываются в песок и т. д. Однако позже Монаков оспаривал произвольное принятие ими пищи.

Бёрнетт (Burnett) наблюдал, что лягушки с удаленными полушариями, находившиеся в террариуме вместе с нормальными, явно уступают последним в ловле мух.

С другой стороны, анатомическое строение мозга амфибий показывает, что у них впервые на филогенетической лестнице появляется кора, ее старый плащ — Archipallium (Смит), связанный с обонятельными и осязательно-вкусовыми подкорко-

выми центрами и представляющий собой небольшие скопления клеточных масс. Однако амфибии лишены *Neopallium*'а (Смит), зачатки которого впервые появляются у рептилий. Как раз из этой части больших полушарий и возникают в дальнейшем все другие отделы плаща: корковые центры зрительного, слухового и кожно-мышечного анализаторов и лобные доли.

Таким образом, большие полушария амфибий лишены анатомического субстрата, функцией которого могла бы быть условно-рефлекторная деятельность, хотя бы в отношении оптических, акустических и кожно-мышечных раздражений. Очевидно, на этой стадии развития коры такая деятельность есть преимущество субкортикальных центров.

Уже это дает повод а priori высказаться за возможность образования у лягушек, лишенных больших полушарий мозга, условных рефлексов, световых, звуковых и других. Особенно световых, так как трудно еще говорить о строгой локализации оптических функций у лягушек (Паркер).

Целью настоящей работы и является попытка выяснения роли больших полушарий в индивидуальной жизни лягушки, с помощью метода условных рефлексов и метода экстирпации.

Наша методика заключалась в следующем: вырабатывались условные рефлексы на свет, время и звук. Безусловным раздражителем служил электрический удар. Лягушки помещались в ящик в 38 см длиной, 14 — шириной, 16 — высотой; поперек ящик разделен деревянной стенкой на две равные половины, сообщающиеся отверстием, сквозь которое могла бы свободно проникать лягушка. Дно одной из половин (исходной) устлано идущими зигзагообразно, параллельно друг другу, двумя медными проволоками, концы которых, выходя из ящика, соединяются с катушкой Дюбуа Раймона, а последняя — с ключом и аккумулятором. Исходная половина ящика сверху изолирована стеклом, вторая половина — дощечкой. При работе со световым условным раздражителем над исходной половиной ящика помещалась электрическая лампочка. Она вместе с ящиком покрывалась большим покрывалом, или же комната, в которой находился ящик, оставалась неосвещенной. При освещении сильным светом (эл. ламп 120 свечей), во избе-



жание колебаний в температуре, лампочка помещалась выше, и ящик сверху изолировался стеклом более 2 см толщиной, чего вполне было достаточно, чтобы избежать указанных колебаний в температуре. Дно ящика поддерживалось влажным. Задача сводилась к тому, чтобы на условный раздражитель лягушка перешла из одной половины ящика в другую; при световом раздражителе — из освещенной половины в затемненную. Опыт длился от 20 до 90'. Ежедневно производилось от 5 до 12<sup>а</sup> раздражений с интервалами в 2—15'. Продолжительность действия условного раздражителя равнялась 30". Показателем состояния условной связи служила величина латентного периода (время от подачи раздражения до перехода во вторую половину ящика).

Работа начата была на летних лягушках в 1927 г. Первые оперированные лягушки гибли от воспаления мозга при явлении общих судорог. В дальнейшем операции велись со строгим соблюдением правил асептики и антисептики. Указанных явлений больше не наблюдалось. Попыты начинались через две недели после операции.

В реакциях на пищу лягушки с экстирпированными полушариями ничем не отличались от нормальных: с одинаковым успехом они ловили мух и дождевых червей, как и нормальные, зарывались в песок, переходили на сушу и обратно в воду. Одни и те же объекты подвергались систематическому наблюдению около года.

Однако и среди, казалось, удачно оперированных попадались объекты, несколько уступающие в ловле червей нормальным и указанным выше оперированным. Нами это относилось исключительно за счет дефектов операции. Из 120 оперированных лягушек вполне пригодными для наших опытов оказались 10.

У лягушек с хорошо удавшейся экстирпацией полушарий, после необходимого количества экспериментов, последующими вскрытиями проверялась тщательность удаления полушарий. Вскрытия показали полное удаление полушарий вместе с *lobus olfactorius*, *Thalami optici*, *chiasma* и вообще весь промежуточный мозг сохранялись, и при микроскопическом исследовании никаких повреждений их не было отмечено.

Исследование велось на *Rana ridibunda*. При работе с условными рефлексам на свет продолжительное время испытывалось отношение лягушек к свету. Такие испытания показали, что очень многие молодые *R. ridibunda* имеют индивидуально приобретенный условный рефлекс на свет. У взрослых его совершенно не наблюдалось.

На табл. I приведен соответствующий первый опыт с молодой *R. ridibunda*.

Т А Б Л И Ц А 1.

№	Время раздражения	Величина латентного периода	Раздражи- тель
1	7 ч. 47 м.	120 с	Свет
2	7 » 49 »	45 »	»
3	7 » 54 »	35 »	»
4	8 » 3 »	12 »	»
5	8 » 10 »	12 »	»

Большой латентный период вначале есть результат влияния ориентировочной реакции. Скорость падения его величины варьирует в зависимости от индивидуальных особенностей лягушек.

Объектами для наших исследований со световыми условными раздражителями служили те *R. ridibunda*, у которых натурального условного рефлекса на свет не обнаружено. У большинства из них свет вначале вызывает легкую ориентировочную реакцию. После ее угашения начиналась выработка условных рефлексов.

Опыты со световыми условными рефлексам велась на нескольких десятках нормальных и на 10 лягушках с экстирпированными полушариями.

Искусственные условные рефлекс на свет обычно образуются уже на второй-третий опытный день как у нормальных, так и у лягушек с экстирпированными полушариями, для чего достаточно 10 — 20 подкреплений. При перерывах в работе на

месяц условные рефлексy не исчезали и оставались столь же прочны.

Если лягушку возвращать в исходную половину ящика каждый раз через равный промежуток времени после рефлекторной реакции, то спустя непродолжительное время (20—25 подкреплений) она сама возвращается в исходную половину через этот же промежуток: образуется условный рефлекс на время. Таким образом, вслед за условным рефлексом на свет следовал условный рефлекс на время. Он наблюдался у нормальных и у оперированных лягушек, без сколько-нибудь заметных различий.

В дальнейшем решено было произвести наблюдения над явлением внутреннего торможения — угасанием и дифференцировкой у нормальных и оперированных лягушек. Как у первых, так и у вторых имелись прочные условные рефлексy на сильный свет электрической лампочки в 120 свечей.

То обстоятельство, что критерием состояния условной связи служил латентный период, вынуждало допустить некоторую особенность. Так, время раздражения угашаемым и отдифференцируемым световыми раздражителями длилось до появления реакции, а если последняя отсутствовала, то, по истечении 10' от начала действия, условный раздражитель прекращался.

Угасание. Промежуток времени между окончанием предыдущего условного раздражения и подачей последующего равнялся 2'. Полное угасание условных рефлексов удается получить у нормальных и у оперированных лягушек. Но и тем и другим оно дается с трудом. Первое отсутствие реакции достигается сравнительно быстро: уже на первый, чаще второй день, однако на один из следующих дней необходимо начинать угасание сначала и т. д. Процесс носит волнообразный характер.

Лягушка № 10. *R. ridibunda*. Нормальная. Самец. Прочный условный рефлекс на свет. Производится угасание условного рефлекса. Первое отсутствие реакции достигнуто на 5-й день, полное угашение условного рефлекса достигнуто к 24-му опытному дню.

Лягушка № 8. *R. ridibunda*. Самец. Полушария экстирпированы. Имеет прочный условный рефлекс на свет (7 мес.). Первое отсутствие реакции достигнуто на 17-м применении угашаемого условного раздражителя (свет), т. е. на второй день. На третий день достаточно было двух

применений условного раздражителя, чтобы получить полное угасание, зато на четвертый день отсутствия реакции (нуля) не было и к концу дня. Для полного угасания условного рефлекса понадобилось 18 опытных

ТАБЛИЦА 2.

Протоколы опытов с лягушкой № 10.

Месяц и число	№	Время раздражения	Латентный период в минутах	Раздражитель
6 ноября . . .	1	3 ч. 44 м.	2 м. —	Свет
	2	» 48 »	» 35 с.	»
	3	» 50 » 35 с.	» 20 »	»
	4	» 52 » 55 »	» 5 »	»
	5	» 56 » — »	1 м. 5 »	»
	6	» 59 » 5 »	0	»
10 ноября . . .	1	» 57 » — »	» 15 »	»
	2	» 59 » 15 »	» 20 »	»
	3	» 1 » 35 »	» 55 »	»
	4	» 4 » 30 »	» 30 »	»
	5	» 7 » — »	» 15 »	»
	6	» 10 » 15 »	» 25 »	»
	7	» 13 » 40 »	2 м. 15 »	»
	8	» 17 » 55 »	1 м. 45 »	»
19 ноября . . .	1	5 ч. 5 » — »	» 35 »	»
	2	» 8 » 35 »	4 м. — »	»
	3	» 14 » 35 »	3 м. 30 »	»
	4	» 20 » 5 »	4 м. 10 »	»
	5	» 26 » 15 »	0	»
	6	» 38 » 15 »	» 10 »	»
	7	» 44 » 25 »	» — »	»
	8	» 50 » 25 »	0	»
	9	6 ч. 2 » 25 »	» — »	»

дней. В течение этого времени волнообразность процесса угасания выражалась в том, что дни с полным угашением рефлекса сменялись днями, в течение которых угашение не могло быть достигнуто.



Также параллельно вырабатывалась и дифференцировка у нормальных и у лишенных больших полушарий мозга лягушек. У них имелся прочный условный рефлекс на сильный свет (эл. ламп. 120 свечей). Отдифференцировывался слабый свет

Т А Б Л И Ц А 3.

Протоколы опытов с лягушкой № 8.

Месяц и число	№	Время раздражения	Латентный период в минутах	Раздражитель
19 ноября . .	1	6 ч. 8 м. —	35 с.	Свет
	2	» 10 » 35 с.	45 »	»
	3	» 13 » 20 »	1 м. 30 »	»
	4	» 16 » 50 »	2 » 10 »	»
	5	» 21 » — »	5 » 20 »	»
	6	» 28 » 20 »	4 » 40 »	»
	7	» 35 » — »	0	»
	8	» 47 » — »	2 » 30 »	»
	9	» 51 » 30 »	0	»
21 ноября . .	1	» 1 » — »	1 » — »	»
	2	» 4 » — »	5 » — »	»
	3	» 19 » — »	0	»
	4	» 31 » — »	0	»
	5	» 43 » — »	0	»
	6	» 55 » — »	0	»
22 ноября . .	1	» 39 » — »	1 » 10 »	»
	2	» 42 » 10 »	1 » 20 »	»
	3	» 45 » 30 »	2 » — »	»
	4	» 49 » 30 »	6 » — »	»
	5	» 57 » 30 »	0	»
	6	7 ч. 9 » 30 »	0	»

электрической лампочки в 10 свечей. На каждое применение слабого света приходилось 2—5—сильного. Процесс дифференцирования у нормальных и оперированных лягушек имеет волнообразный характер, как и угасание. Что же касается раз-

личий в образовании внутреннего торможения у тех и у других, то они являются предметом дальнейшего исследования, как и другие виды внутреннего торможения (условный тормоз).

Т А Б Л И Ц А 4.

Протоколы опытов с лягушкой № 9.

Месяц и число	№	Время раздражения	Латентный период в минутах	Раздражитель	Примечание
18 ноября .	93	10 ч. 3 м.	27 с.	Сильн. свет	Подкрепл.
	94	» 8 »	35 »	» »	»
	95	» 18 »	45 »	» »	»
	39	» 30 »	0 »	Слабый свет	—
	96	» 42 »	5 м. 15 с.	Сильн. свет	Подкрепл.
	97	» 55 »	1 » 45 »	» »	»
	40	11 ч. 2 »	0	Слабый свет	—
	98	» 13 » 30 с.	2 » 30 »	Сильн. свет	Подкрепл.
20 ноября .	42	6 ч. 28 »	2 » 30 »	Слабый свет	—
	106	» 36 »	1 » 30 »	Сильн. свет	Подкрепл.
	107	» 45 »	— » 50 »	» »	»
	108	» 51 »	— » 50 »	» »	»
	5 с. . .	43	7 ч. 3 м.	0	Слабый свет
109		» 13 » 5 с.	4 » 5 »	Сильн. свет	—
110		» 28 »	2 » 30 »	» »	Подкрепл.
21 ноября .	112	» 2 »	— » 25 »	» »	»
	113	» 8 »	— » 25 »	» »	»
	114	» 13 »	— » 35 »	» »	»
	44	» 25 »	7 » — »	Слабый свет	—
	115	» 39 »	1 » — »	Сильн. свет	Подкрепл.
	116	» 49 »	— » 45 »	» »	»
	117	» 54 »	0	Слабый свет	—

Лягушка № 9. *R. ridibunda*. Нормальная, самец. Первое отсутствие реакции появилось на 11-м применении дифференцировочного агента. Полной дифференцировки достигнуто к 58 применению его.

Лягушка № 7. *R. ridibunda*. Самец. Полушария удалены. Полная дифференцировка достигнута после 45 применений слабого света. Первое отсутствие реакции появилось на 7-м применении дифференцировочного агента. При дальнейших применениях его, нули чередуются с наличием реакции: процесс волнообразный, свидетельствующий о трудности торможения.

ТАБЛИЦА 5.

Протоколы опытов с лягушкой № 7.

Месяц и число	№	Время раздражения	Латентный период в минутах	Раздражитель	Примечание
18 октября .	20	7 ч. 37 м.	1 м. — с.	Слабый свет	—
	73	» 51 »	20 »	Сильный свет	Подкрепл.
	74	» 55 »	25 »	» »	»
	75	8 ч. 5 »	45 »	» »	»
	21	» 10 »	4 м. 15 »	Слабый свет	—
	76	» 20 »	30 »	Сильный свет	Подкрепл.
25 октября .	37	4 ч. 22 »	2 м. 45 »	Слабый свет	—
	121	» 37 »	40 »	Сильный свет	Подкрепл.
	38	» 51 »	0	Слабый свет	—
	122	5 ч. 4 »	20 »	Сильный свет	Подкрепл.
	123	» 12 »	1 м. 10 »	» »	»
	124	» 20 »	50 »	» »	»
30 октября .	148	9 ч. 40 »	1 м. 20 »	Сильный свет	Подкрепл.
	45	» 50 »	0	Слабый свет	—
	149	10 ч. 4 »	1 м. 30 »	Сильный свет	Подкрепл.
	150	» 10 »	2 » 5 »	» »	»
	151	» 19 »	1 » 40 »	» »	»
	152	» 29 »	1 » 55 »	» »	»
	153	» 35 »	1 » 45 »	» »	»

Обычно латентный период при безусловной реакции у оперированных летних лягушек равнялся 1—2'', а у нормальных — в пределах 5'' (у зимних он больше). При условной реакции у тех и других латентный период несколько больше. С выработкой дифференцировки заметно общее повышение величины латент-

ного периода, как условного так и безусловного. Как у нормальных, так и у оперированных наблюдалось последовательное торможение активного раздражителя, примененного после дифференцировочного агента, как это ясно видно из протокола от 20 ноября у нормальной и от 25 октября у оперированной.

ТАБЛИЦА 6.

Протоколы опытов с лягушкой № 50.

Месяц и число	№	Время раздражения	Величина латентного периода	Раздражитель	Примечание
3 сентября	20	7 ч. 53 м. 20 с.	20 с.	Свет	
	21	» 55 » —»	15 »	»	
	22	» 57 » —»	15 »	»	
	23	» 59 » —»	15 »	»	
	24	8 ч. 1 » —»	25 »	»	
	25	» 3 » —»	10 »	»	
	26	» 5 » —»	35 »	»	
	27	—	—	Раздражит. светом не производ.	Через 1 м. 50 с. ушла во 2-ю половину ящика
	28	—	—	»	Через 2 м. 10 с.
4 сентября	29	—	—	»	» 1 » 50 »
	30	—	—	»	» 2 » 10 »
	31	—	—	»	» 1 » 55 »
	32	—	—	»	» 2 » 5 »
	33	—	—	»	» 2 » 10 »
	34	—	—	»	» 2 » 15 »

Итак, особенностью указанных видов торможения для таких низко стоящих позвоночных, как лягушки, является трудность их образования, в отличие от высших позвоночных. Для рыб это показано Фроловым.

При экспериментах с угасанием условных рефлексов было замечено, что если условный раздражитель (свет) повторять



через строго равные промежутки времени, независимо от времени реакции, то у нормальных и у оперированных скоро образуется условный рефлекс на время второго порядка.

Лягушка № 50. Нормальная. Прочный условный рефлекс на свет. Условный рефлекс на время второго порядка отчетливо появился на третий день после 26 подкреплений. Интервалы между отдельными раздражениями равнялись 2'.

До сих пор эксперименты производились со световыми раздражителями. Несколько сложнее дело обстоит со звуковыми условными рефлексам. Что лягушки слышат, это было показано Йерксом. Он же показал, что ни на какие звуки — высокие и низкие, тихие и резкие — лягушки никогда не давали двигательной реакции. Если быть скрытым от лягушки, то ни свист, ни выстрел не вызывали двигательной реакции. Нам уже во время работы с приведенными выше условными рефлексам приходилось считаться с необычными звуковыми раздражителями, так как всякий раз они вызывали ориентировочную реакцию, производя, таким образом, на условные реакции тормозящее, а при выработке торможения — растормаживающее действие.

Однако условных рефлексов на акустические раздражители нам пока не удалось получить. Очевидно, условия наших опытов с этими раздражителями не благоприятствовали тому.

#### Выводы.

1. Лягушки, лишенные больших полушарий мозга, не теряют способности к произвольным движениям, самостоятельному принятию пищи и к образованию условных рефлексов на свет и на время.

2. Условные рефлекс на свет и на время у нормальных и у лишенных больших полушарий лягушек образуются легко.

3. Прежде чем вырабатывать условные рефлекс на свет, необходимо предварительно испытывать отношение лягушек к раздражению светом, так как у некоторых молодых *Rana ridibunda* мы обнаружили натуральный условный рефлекс на свет.

4. Как у нормальных, так и у лягушек с экстирпированными полушариями можно создать внутреннее торможение: дости-

гается полное угасание условных рефлексов и дифференцировка, но они даются лягушкам с трудом, носят ясно выраженный волнообразный характер.

5. Вслед за дифференцировочным агентом наблюдалось последовательное торможение у нормальных и у оперированных лягушек.

6. Как у тех, так и у других образуются условные рефлексы на время второго порядка.

В заключение считаю своим приятным долгом выразить искреннюю благодарность моему учителю проф. Е. И. Синельникову за данную тему и руководство.

(Поступила в Редакцию 11 января 1929 г.)

---

#### ЛИТЕРАТУРА.

1. Burnett. Цит. по Höber, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 1922. — 2. Froloff I. P. Bedingte Reflexe bei Fischen. Pflügers Archiv, Bd. 208, H. 2, 1925. — 3. Yerkes R. M. The instinct, habits, and reactions of the frog I. Associative processes of the green frog. Harvard Psych. Studies. I. 1903. — 4. C. von Monakow. Gehirnpathologie. 1897. — 5. Parker G. H. The skin and the Eyes as Receptive Organs in the Reactions of Frogs to Light. American Journal Physiology V. X., № 1, 1903. — 6. Schaeffer A. A. Habit formation in frog. Journal Animal behavior. V. 1, № 5, 1911. — 7. Schrader M. Zur Physiologie des Froschgehirns. Pflügers Archiv, Bd. 41, 1887. — 8. Szymanski S. Beiträge zur Lehre von der Entstehung neuer Gewohnheiten bei den Tieren. Pflügers Archiv, Bd. 173, 1919. — 9. Yerkes R. M. The instinct, habits and reactions of the frog III. Auditory reactions of frogs. Harvard Psych. Studies, 1903. — 10. Yerkes R. M. The sense of hearing in frogs. Journal Comp. Neurolog. and Psych. XVI, 1905. — 11. Yerkes R. M. Bahnung und Hemmung der Reactionen auf tactile Reize durch acustische Reize beim Frosche. Pflügers Archiv, Bd. 107, 1905. — 12. Froloff. Bedingte Reflexe bei Fischen. Bd. 220, H. 3, 1928.

## BEDINGTE REFLEXE BEI NORMALEN FRÖSCHEN UND BEI FRÖSCHEN MIT ENTFERNTEN GROSSHIRNHEMISPHERÄN.

Von D-r. *K. M. Leutsky.*

Aus dem physiologischen Laboratorium des Instituts für Volksbildung in Odessa. Vorstand Prof. E. I. Sinelnikow.

1. Frösche, denen die Grosshirnhemisphären entfernt wurden, büssen die Fähigkeit zu willkürlichen Bewegungen, zu selbständiger Nahrungsaufnahme und zur Ausbildung bedingter Reflexe auf Licht und auf Zeit nicht ein.

2. Die bedingten Reflexe auf Licht und auf Zeit bilden sich leicht bei normalen Fröschen aus und auch bei Fröschen mit entfernten Grosshirnhemisphären.

3. Bevor man die bedingten Reflexe auf Licht ausarbeitet, muss vorläufig das Verhalten der Frösche auf Lichtreize geprüft werden, da wir bei einigen jungen *Rana ridibunda* einen natürlichen bedingten Reflex auf Licht konstatieren.

4. Sowohl bei normalen Fröschen, als auch bei Fröschen, denen die Grosshirnhemisphären entfernt wurden, kann eine innere Hemmung entwickelt werden: man bekommt ein völliges Auslöschen der bedingten Reflexe, auch eine Differenzierung derselben, jedoch wird dieses bei Fröschen mit Mühe erzielt und trägt einen deutlich ausgesprochenen wellenartigen Charakter.

5. Nach dem differenzierenden Agens wurde eine nachfolgende Hemmung bei normalen und bei operierten Fröschen beobachtet.

6. Sowohl bei den einen Fröschen, als auch bei den anderen, bilden sich bedingte Reflexe zweiter Ordnung auf Zeit aus.

---

ОПТИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ НАД КЛЕТКОЙ ПИГМЕНТНОГО  
ЭПИТЕЛИЯ СЕТЧАТКИ.

Прив.-доц. К. И. Цыкуленко.

Из лаборатории глазной клиники Одесского медицинского института.  
Завед. проф. В. П. Филатов.

Разрабатывая теорию пространственного зрения на основании гипотезы «пигментной призмы»<sup>1</sup> я показал, что объект, оптическое изображение которого занимает на глазном дне не более одной клетки (призмы) пигментного эпителия сетчатки<sup>2</sup> кажется глазу наблюдателя точкой независимо от того, какую форму имеет объект<sup>(3)</sup>.

Если, не сдвигая с места объект, изменять его положение в плоскости перпендикулярной к зрительной линии, то наблюдатель не замечает этих изменений<sup>(4)</sup>. Оптические изображения двух объектов разной величины, но одинаковой яркости, из которых каждое помещается на одной клетке пигментного эпителия, кажутся наблюдателю точками разной яркости. Это происходит потому, что в пределах одной пигментной клетки произведение яркости на величину — постоянно<sup>(5)</sup>. Поэтому объект большей величины, но меньшей яркости, и объект меньшей величины, но соответственно большей яркости, кажутся наблюдателю точками одинаковой яркости, *resp.* величины.

<sup>1</sup> Гистологические измерения показали, что поперечник пигментной призмы в области *fovea centralis* 0,009 до 0,013 *мм.*

<sup>2</sup> Предложенная мной гипотеза «пигментной призмы»<sup>(2)</sup> является дальнейшим развитием гипотезы пигментного эпителия сетчатки [Шанц (Schanz)<sup>(1)</sup>], по которой первичным стадием зрительного акта является фотохимический процесс в пигментном эпителии сетчатки, а раздражение колбочек и палочек продуктами этого процесса есть вторичный процесс.



Объект в виде полосы, оптическое изображение которого занимает в ширину одну клетку пигментного эпителия сетчатки, а в длину 2—3 таких клетки, кажется короткой линией.

Оптическое изображение треугольника, занимающее в ширину одну клетку, а в длину 2—3 клетки, кажется треугольником только потому, что каждая из этих клеток получает в определенном отношении уменьшающееся количество световой энергии, которая вызывает различной силы фотохимический процесс в каждой из клеток и, таким образом, различной силы раздражение сетчатковых элементов — колбочек и палочек.

Естественно поэтому ожидать, что, напр., белый треугольник на черном фоне, освещенный сильнее у вершины, если его оптическое изображение попадает на 2—3 рядом расположенные призмы, покажется не треугольником, а прямоугольником.

Также и белый прямоугольник на черном фоне, затемненный у одного конца, покажется треугольником.

Для проверки этого теоретического следствия из гипотезы мною были поставлены опыты в следующем виде:

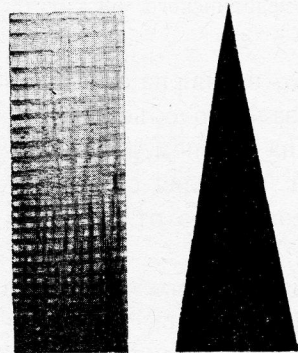


Рис. 1.

На белом картоне были вычерчены черный треугольник и заштрихованный прямоугольник, как показано на рисунке.

Основание треугольника и короткая сторона прямоугольника равны каждая 6 мм (с точностью до 0,1 мм), а высота треугольника и длинная сторона прямоугольника равны каждая 18 мм. Этот картон можно было передвигать по миллиметровой линейке (с точностью до 1 мм). В конце линейки укреплена линза в 80,0 диоптрий (Ortoscop — Ocular F = 12,5 мм из офтальмоскопа Гульштранда (Gullstrand)). При помощи линзы получались уменьшенные воздушные изображения объектов, величину которых можно легко вычислить. Наблюдатель рассматривал воздушные изображения через трубку на постоянном расстоянии 500 мм.

Из отношения:

$$\frac{B}{A} = \frac{L}{F},$$

где  $B$  — длина короткой стороны прямоугольника или длина основания треугольника,  $A$  — расстояние объекта от линзы,  $L$  — воздушное изображение  $B$  и  $F$  — фокусное расстояние линзы, имеем:

$$L = \frac{75}{A}.$$

Из отношения:

$$\frac{L}{500} = \frac{O}{K},$$

где  $O$  — оптическое изображение на глазном дне, а  $K$  — расстояние от узловой точки глаза до сетчатки (17 мм), имеем:

$$O = \frac{LK}{500} = 2,55A.$$

Таким образом, чтобы узнать величину оптического изображения объектов на глазном дне наблюдателя во время опытов, надо было 2,55 делить на соответствующее расстояние объектов от линзы.

Задача наблюдателя состояла в том, чтобы он, предварительно, не зная действительного вида объектов, определял их вид по мере приближения объектов к линзе, т. е. при постепенном увеличении их оптических изображений на глазном дне наблюдателя.

При отдаленном положении объектов (напр. 350—400 мм) все испытуемые видели две черные полосы, не отличающиеся друг от друга. По мере приближения объектов они казались двумя треугольниками, и только на определенном расстоянии объектов от линзы наблюдатель замечал их действительную форму. Соответственно этому расстоянию вычислялась величина оптического изображения на глазном дне. У этих же испытуемых измерялась, предложенным мной способом, величина пигментной призмы.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Способ (<sup>2</sup>) состоит в оптическом измерении величины иррадиации по предложенной мной формуле:  $P = J + O$ , где  $P$  — величина пигментной призмы,  $J$  — величина иррадиации,  $O$  — величина объекта.

В табл. 1 приведены результаты опытов над 8 врачами:

Т А Б Л И Ц А 1.

Наблюдатель	Величина пигментн. призмы ( $P = I + O$ )	Видит действительную форму объектов при величине оптич. изобр. на глазном дне.
1	0,0118	0,0123
2	0,0102	0,0111
3	0,0100	0,0106
4	0,0092	0,0097
5	0,0101	0,0108
6	0,0090	0,0091
7	0,0120	0,0134
8	0,0120	0,0121

Таким образом (в пределах допустимых ошибок наблюдения) результаты опытов дают, мне кажется, возможность сделать вывод, что элементарное восприятие формы есть восприятие только отношений количеств световой энергии, попадающей на соседние пигментные призмы.

## Л И Т Е Р А Т У Р А.

1. Schanz. Eine neue Theorie des Sehens. Zeitschr. f. Sinnesphysiol. II. Abt., Bd. H. 2/3.—2. Zikulenko. Über die Rolle des Pigmentepithels der Netzhaut im Sehakt. Arch. f. Augenheilk., Bd. 97, H. 2.—3. Цыкуленко. Восприятие точки. Русск. офт. журн., № 2., 1926.—4. Он же. Восприятие движения. Русск. офт. журн., № 3, 1926.—5. Он же. Острота зрения в свете гипотезы «пигментной призмы». Русск. офт. журн., т. IX, № 2.

## OPTISCHE BEOBACHTUNGEN ÜBER DIE ZELLEN DES PIGMENTEPITHELIS DER NETZHAUT.

*K. J. Zikulenko.*

Die Theorie des Raumsehens auf Grund der Hypothese des Pigmentepithels ausarbeitend, machte der Verfasser Versuche, welche ihm folgende Resultate gegeben haben: Das optische Bild eines schwarzen Dreiecks, welches auf drei, in einer Reihe stehenden Zellen des Pigmentepithels der Netzhaut liegt und das optische Bild eines Vierecks, ein Randteil dessen mit Strichen bedeckt ist, aber auch drei der Reihe nachstehende Zellen einnimmt— beide scheinen Dreiecke zu sein. Bei geringer Vergrößerung dieser optischen Bilder können sie untereinander unterschieden werden. In den Resultaten dieser Versuche sieht der Verfasser noch einen Beweis für die Richtigkeit seiner Theorie des Raumsehens, nach welcher die Pigmentzelle des Netzhautepithels nur ein Registrator der Menge der Lichtenergie ist, welche auf dieselbe fällt. Die Arbeit ist die Fortsetzung einer Reihe auf diesem Gebiete veröffentlichter Untersuchungen.

---



*Памяти учителя  
проф. Д. М. ЛАВРОВА.*

## К ВОПРОСУ О ДЕЙСТВИИ МАГНЕЗИАЛЬНЫХ СОЛЕЙ.

*С. В. Цыганов.*

Из фармакол. лаборатории Одесского госуд. медицинского института.

### *Сообщение 1.*

О взаимоотношении ионов магния и некоторых веществ, действующих депрессивно на центральную нервную систему.

В 1905 г. Мельцер и Ауэр <sup>(1)</sup>, впрыскивая растворимые соли магния животным, нашли, что ионы магния, будучи введены параэнтерально, вызывают своеобразное состояние, похожее на то, какое бывает при применении известных наркотических веществ. Этот так называемый «магнезиальный наркоз» получил в дальнейшем и практическое применение. Это не есть наркоз в обычном смысле этого слова, так как под наркотическими веществами мы подразумеваем такие, которые по теории Овертон-Мейера, будучи липоидо-растворимыми, могут, растворяясь в липоидной мембране клеток, проникать в последнее. При этом у таких веществ свойство вызывать наркоз возрастает параллельно повышению растворимости в масле и понижается параллельно увеличению растворимости в воде (В. Линдемман) <sup>(2)</sup>. По отношению ионов магния живая клетка является мало проницаемой. Здесь, следовательно, мы имеем, главным образом, обогащение веществом жидкости, омывающей клетки. При полном магнезиальном наркозе животного, в случае однократной инъекции магнезиальной соли, в мозгу находятся только следы магния (Шутц) <sup>(3)</sup>. Техническое неудобство пользоваться для целей общего наркоза только одними магнезиальными солями (введение больших количеств

соли у человека) побудили Мельцера и Ауэра практически испытать для общего наркоза у человека соли магния в комбинации с другими наркотическими веществами (хлороформ, эфир), что и было успешно выполнено под их руководством Эльзбергом и Пеком (4) в большом количестве случаев. Гуотмэй (5) в 1925 г. опытами над животными установил синергизм действия морфия и солей магнезии и предложил такую комбинацию, как существенный момент общего обезболивания при родах, — метод, получивший широкое применение в акушерстве. Так как, с одной стороны, экспериментальных работ по этому вопросу вообще очень мало, а, с другой стороны, те, которые есть, оспариваются, новое выяснение этого вопроса нам казалось далеко не лишним.

В качестве веществ, депрессивно действующих на нервную систему, нами были взяты: этиловый алкоголь, как тип наркотического вещества, морфий — анальгетик и бромистый натрий — как *sedativum*.

Опыты ставились на белых крысах собственной выводки от родителей, доставленных нам из-за границы. Крысы получали *ad libitum* белый моченый хлеб, овес, ячмень, подсолнухи, овощи и 1—2 раза в неделю немного вареного мяса и молока.

Способ введения был подкожный. При этом магнезия (серноокислая) вводилась под кожу одного бедра, а испытуемое вещество одновременно под кожу другого. Препараты сернокислой магнезии и NaBr были фирмы Кальбаума, первый *pro analysi*, второй химически чистый. Спирт употреблялся ректифицированный государственного завода, а солянокислый морфий фирмы Мерка.

Протокольные данные 30 опытов, касающихся выяснения токсичности сернокислой магнезии для наших крыс, будут приведены нами в другом сообщении. Здесь укажем только, что дозы  $MgSO_4$ , введенной подкожно, 0,2 на 1 кг веса животного вызывали лишь замедление дыхания, без каких-либо других объективных изменений. Дозы 0,4 — 0,7 на 1 кг давали помимо замедления дыхания еще и ослабление или исчезновение всех рефлексов и расслабление поперечно-полосатой мускулатуры. Налицо была картина общего наркоза животного

с угнетением всей центральной нервной системы, при чем животное лежало в течение *circa*  $\frac{1}{2}$  ч. При дозах 0,8—1,0 на 1 *кг* наркоз длился около 1 ч., а при 1,2—1,5 на 1 *кг* — 2—3 ч. Дозы 1,2—1,5 на 1 *кг* были условно токсичными, так как при них иногда бывала смерть животного от первичной остановки дыхания при еще сокращающемся некоторое время сердце. Магnezия вводилась при дозах 0,2—0,6 в виде 5% раствора, а при больших — в виде 10<sup>0</sup>/<sub>0</sub>.

#### I. Опыты с серноокислой магnezией и этиловым алкогoлем.

Относительно взаимодействия этилового алкогoля и солей магnezии данных в литературе не имеется. Зато имеются данные Мельцера и Ауэра<sup>(6)</sup>, Гуотмея<sup>(5)</sup>, Бекмана<sup>(7)</sup> о взаимодействии  $MgSO_4$  и эфира. Мельцер и Ауэр опытами на животных показали, что при комбинированном введении  $MgSO_4$  и эфира имеет место синергизм действия обоих компонентов; то же подтвердил и Гуотмей. Эльзберг и Пек<sup>(4)</sup> при общем комбинированном эфирно-магnezиальном наркозе на людях нашли, что при дозах 0,5—0,6 на 1 *кг* веса  $MgSO_4$  количество эфира, необходимое для наркоза, уменьшалось на 20—40<sup>0</sup>/<sub>0</sub>. Бекман<sup>(7)</sup> при своих опытах на собаках пришел к совершенно противоположным результатам.

Мы, работая на крысах, вместо эфира взяли этиловый алкогoль из тех соображений, что его, с одной стороны, значительно легче дозировать, а с другой — потому, что относительно него нет никаких данных в литературе. Между тем как фармакодинамика этилового алкогoля мало чем отличается от таковой же эфира.

Опыт № 133. 20/XII 1927. Белая крыса., самец, вес 165, дыхание 104  
12 ч. 14' — под кожу бедра  $C_2H_5OH$  1,155 в 40<sup>0</sup>/<sub>0</sub> растворе (7,0 на 1 *кг*).

12 ч. 25' — возбужден, бегаёт из угла в угол.

12 ч. 40' — возбуждение меньше, легкая вялость мышц, дыхание 124.

1 ч. 10' — прилег к тарелке головкой, при дотрагивании вскакивает, дыхание 100.

2 ч. — сидит опустив голову вниз, мышцы вялы, при дотрагивании оживает, дыхание 104.

2 ч. 30' — сидит нормально, ест, небольшая слабость мышц, дыхание 120.

Опыт № 274. 23/IV 1928. Белая крыса, самец, вес 100,0, дыхание 84-11 ч. 18' — подкожно  $MgSO_4$  0,06 (0,6 на 1 кг).

Т А Б Л И Ц А 1.

Белые крысы. Этиловый алкоголь.  
Этиловый алкоголь в 40% растворе под кожу.

№ опыта	Время	Вес	Пол	$C_2H_5OH$ на 1 кг	Дыхание до опыта	Максим. измен. дыхания	Симптомы	Результат
125	15 XII 1927	130,0	♀	2,0	96	120	Общее легкое возбуждение	Выжила
127	16 XII 1927	140,0	♀	4,0	100	104 - 96	Общее легкое возбуждение	Выжила
129	17 XII 1927	140,0	♂	6,0	128	100	Сперва легкое возбуждение, затем небольшая вялость	Выжила
133	20 XII 1927	165,0	♂	7,0	104	124—100	Сперва общее возбуждение, затем вялость, на бок не клалась	Выжила
276	23 IV 1928	100,0	♂	7,0	96	120—80	Сперва возбуждение, затем вялость, на бок не клалась	Выжила
131	19 XII 1927	150,0	♂	8,0	100	80	Возбуждения не было, вялость. Лежала около 15—20 ч., рефлексы abs.	Выжила

11 ч. 18,5' — подкожно  $C_2H_5OH$  0,7 в 40% растворе (7,0 на 1 кг).

11 ч. 25' — легкая вялость мышц, дыхание 76.

11 ч. 31' — кладется на бок, но перевортывается, дыхание 48.

11 ч. 50' — расстройство координации движений, помочился, дыхание 52.



ТАБЛИЦА 2.  
Белые крысы.  $MgSO_4$  и этиловый алкоголь.

№ опыта	Время	Вес	Пол	$C_2H_5OH$ на 1 кг	$MgSO_4$ на 1 кг	Дыхание до опыта	Максим. изм. дыхан.	Симптомы	Результат
124	15/XII 1927	120,0	♀	2,0	0,3	108	88	Некоторая вялость, отсутствие произ- вольных движений, возбуждения не было	Выжила
126	16/XII 1927	110,0	♀	4,0	0,5	100	72	Лежала 1 ч. 4 м., рефлексы ослабле- ны, возбуждения не было	Выжила
128	17/XII 1927	140,0	♀	6,0	0,5	118	32	Лежала 40 м., реф- лексы ослаблены, возбуждения не было	Выжила
132	20/XII 1927	165,0	♂	7,0	0,5	104	52	Лежала 1 ч. 50 м., рефлексы abs., воз- буждения не было	Выжила
130	19/XII 1927	150,0	♂	8,0	0,5	120	20	Лежала 48 ч., рефлексы abs., че- рез 48 ч. 5 м. mor. Возбуждения не было	†
274	23/IV 1928	100,0	♂	7,0	0,6	84	40	Лежала 15 — 18 ч., рефлексы abs., воз- буждения не было	Выжила
275	23/IV 1928	105,0	♂	7,0	0,8	92	64	Лежала 18 — 20 ч., рефлексы abs., воз- буждения не было	Выжила
277	23/IV 1928	80,0	♂	6,0	1,0	96	40	Лежала 24 ч. 34 м., рефлексы abs., воз- буждения не было	Выжила

12 ч. 10' — Status idem, дыхание 64.

12 ч. 50' — общее состояние тяжелое, лежит, встает, падает на бок, дыхание 60.

2 ч. — лежит, рефлексы сильно ослаблены, не встает.

4 ч. — лежит, дыхание 40.

12 ч. вечера — лежит, рефлексы abs.

24/IV 9 ч. утра — сел, слегка дрожит, очень слаб, дыхание 68.

4 ч. дня — легкая вялость, ест. К вечеру оправился.

Выжил.

Из табл. 1 и 2 и приведенных опытов можно видеть, что этиловый алкоголь в дозе 2,0 на 1 *кг* вызывает у крыс общее возбуждение всей центральной нервной системы, при дозе 4,0 на 1 *кг* наблюдается последующее замедление дыхания, при дозах 6,0 — 7,0 на 1 *кг* после первоначального возбуждения всей центральной нервной системы наступает угнетение ее и, наконец, дозы 8,0 на 1 *кг* возбуждения уже не дают, прямо наступает угнетение и наркоз животного, длящийся 15 — 20 ч.

При одновременном введении крысам  $C_2H_5OH$  и  $MgSO_4$  мы не наблюдаем совершенно периода возбуждения от алкоголя, что сказывается и на дыхании, учащения которого при этом не наблюдалось, период же угнетения удлинялся как по интенсивности, так и по продолжительности. Дозы алкоголя 6,0 — 7,0 на 1 *кг* веса давали при этом длительный общий наркоз, а доза 8,0 на 1 *кг* была уже смертельной. При введении обоих компонентов вместе было таким образом не простое суммирование эффекта действия, но потенцирование ионами магния действия этилового алкоголя, без усиления, однако, токсичности по отношению к существенно важному для нас в данном случае дыхательному центру. Таким образом, по отношению к этиловому алкоголю и сернокислой магнезии мы можем сказать то же, что Мельцер, Ауэр и Гуотмэй нашли по отношению к эфиру и хлороформу. Быстро наступающее действие сернокислой магнезии может явиться для нас очень ценным в первой стадии наркоза, при возбуждении, особенно принимая во внимание способность магнезиальных солей скоро выделяться из организма с мочей и не вызывать те или иные стойкие патологические изменения во внутренних органах.

## II. Серноокислая магнезия и морфия.

По вопросу о взаимодействии ионов магния и морфия имеются экспериментальные работы Гуотмэя<sup>(5)</sup> и Бекмана<sup>(7)</sup>. Гуотмэй экспериментально изучал действие  $MgSO_4$  и морфия на крысах, кошках, собаках и человеке и нашел, что между этими двумя веществами имеется синергизм действия. Так, напр., 8 *мг* морфия, растворенные в 2 *см*<sup>3</sup> 50%  $MgSO_4$  и введенные подкожно, действуют на 50—100% сильнее, чем та же доза одного морфия, действие которого при этом заметно удлиняется. Опыты на крысах показали, что прибавление самой по себе недействительной дозы морфия усиливает наркотическое действие  $MgSO_4$  на 20%. У кошек благодаря  $MgSO_4$  возбуждающее действие морфия понижается или переходит в наркотическое. При внутривенной инъекции действие еще более отчетливое. Опыты Гуотмэя на самом себе показали также, что 5—10 *мг* морфия в 2 *см*<sup>3</sup> 25%  $MgSO_4$  подкожно действуют во много раз интенсивней и длительней, чем та же доза одного морфия. При потенцировании действия, по автору, токсичность смеси не усиливается. Гуотмэй считает, что прибавление  $MgSO_4$  к морфию усиливает эффект последнего, обуславливая более длительную фиксацию морфия в нервной ткани. Ректор<sup>(8)</sup> полагает, что примесь  $MgSO_4$  повышает адсорбцию морфия и задерживает его окисление. Гуотмэй рекомендует при эфирном наркозе per rectum комбинировать его с инъекциями морфия и серноокислой магнезии. При этом легче получается глубокий наркоз и устраняются некоторые побочные явления, как рвота. Этот так называемый синергетический наркоз был применен Гуотмэем при родах более чем в 2000 случаях с хорошими результатами и получил в дальнейшем всеобщее распространение. [Фогт<sup>(9)</sup>, Экке и Таубер<sup>(10)</sup>, Гаррар<sup>(13)</sup>, Панков<sup>(11)</sup>, Шифман и Зайферт<sup>(12)</sup>, Нахимсон<sup>(21)</sup>, Рабинович<sup>(22)</sup> и многие другие]. Е. Каһн<sup>(14)</sup>, на основании клинических данных, отрицает способность  $MgSO_4$  усиливать действие морфия, а Иссекутц (B. V. Issekutz)<sup>(15)</sup> предостерегает от одновременного применения у больных  $MgSO_4$  и морфия, так как морфий усиливает токсичность  $MgSO_4$ . Бекман<sup>(7)</sup> на основании своих опытов на собаках (произ-

водство ляпаротомий под наркозом) пришел к совершенно противоположным Гуотмэю данным. Критически относясь к данным, полученным другими авторами, Бекман абсолютно

Т А Б Л И Ц А 3.

Белые крысы.

Солянокислый морфий под кожу бедра в 2% растворе.

№ опыта	Время	Вес	Пол	Морфий на 1 кг	Дыхание до опыта	Максим. измен. дыхания	Симптомы	Результат
72	18/XI 1927	100,0	♀	25 мг	88	100—80	Легкая вялость	Выжила
75	19/XI 1927	90,0	♀	50 мг	90	104	Легкая вялость	Выжила
79	21/XI 1927	100,0	♂	100 мг	120	88	Легкая вялость, катаlepsия	Выжила
81	22/XI 1927	135,0	♀	200 мг	120	80	Общая вялость, катаlepsия	Выжила
85	23/XI 1927	125,0	♀	200 мг	100	88	Общая вялость, катаlepsия	Выжила
89	25/XI 1927	125,0	♂	300 мг	120	60	Лежит 2 ч. 45', после чего повыш. тонуса мышц	Выжила
87	24/XI 1927	105,0	♀	400 мг	108	20	Лежит, через 3 ч. судороги, при до-трагивании tetanus. Mors через 3 ч. 30'	+

отвергает какой-либо синергизм между  $MgSO_4$  и морфием, называя его мнимым, и не считает целесообразным употребление такой смеси. Гуотмэй, оспаривая результаты Бекмана,



полагает, что последний работал со слишком большими дозами, при которых трудно уловить синергизм действия обоих компонентов.

Наши предварительные опыты с морфием на крысах (табл. 3) показали, что при дозах солянокислого морфия 20—50 *мг* на 1 *кг*, вводимого в 2% растворе под кожу, наступает легкая вялость и учащение дыхания. При дозах 100—200 *мг* на 1 *кг* дыхание замедляется, наступает легкая вялость мышц и каталептическое состояние, рефлексy при этом не понижены. При 300 *мг* на 1 *кг* крыса лежит 2 ч. 45', затем наступает повышение мышечного тонуса, и, наконец, при 400 *мг* на 1 *кг* первоначальное угнетение переходит в судороги тетанического характера, при которых наступает смерть во время одного из припадков тетануса. Указанные явления вполне согласуются с данными, полученными Басфордом (Bashford) (16), Рюбзаменом (Rübsamen) (17) и Мавроянисом (Mavrojannis) (18).

Опыт № 81. 22/XI 1927. Белая крыса, самка, вес 135,0, дыхание 120.

11 ч. 38' — подкожно морфия, 27 *мг* (200 *мг* на 1 *кг*) в 2% растворе.

11 ч. 53' — дыхание 88, в остальном N.

12 ч. — дыхание 104, бегаеt.

1 ч. — легкая вялость, на бок не кладется, дыхание 80.

2 ч. 15' — сидит нормально, дыхание 104, перевернутая осторожно на спину лежит (каталепсия), потревоженная бегаеt, лапки слабоваты, посаженная на халат отвесно падаеt.

3 ч. Оправилась, дыхание 110.

Выжила.

Опыты с морфием и серноокислой магнезией, вводимыми одновременно под кожу бедер, представлены на табл. 4.

Опыт № 84. 23/XI 1927. Белая крыса, самка, вес 125,0, дыхание 124.

11 ч. 45' — Morphii muriatici 25 *мг* под кожу бедра (200 *мг* на 1 *кг*).

11 ч. 45,5' — MgSO<sub>4</sub> 0,05 под кожу другого бедра (0,4 на 1 *кг*).

12 ч. 10' — вялость мышц, дыхание 88.

12 ч. 18' — кладется на бок, но переворачивается.

12 ч. 40' — лежит на боку, не перевортывается, на прокол кожи булавкой не реагирует, но реагирует на звук и свет, тонус мышц ослаблен, дыхание 40—44.

2 ч. — лежит, дыхание 60.

2 ч. 15' — перевернулась, села, вяловата, дыхание 88.

3 ч. — еле заметная вялость мышц, дыхание 100.

Выжила.

Т А Б Л И Ц А 4.

Белые крысы.  $MgSO_4$  и морфий.

№ опыта	Время	Вес	Пол	Морфий на 1 кг	$MgSO_4$ на 1 кг	Дыхание до опыта	Максим. из- мен. дыхан.	Симптомы	Результат
71	18 XI 1927	100,0	♀	25 мг	0,2	80	48	Небольшое рас- слабление мышц	Выжила
74	19 XI 1927	90,0	♀	50 мг	0,4	120	36	Лежит 1 ч. 15', рефлексы пони- жены	Выжила
78	21 XI 1927	105,0	♀	50 мг	0,5	120	44	Лежит 1 ч. 15', рефлексы пони- жены	Выжила
80	22 XI 1927	130,0	♂	100 мг	0,7	120	12	Лежит, протрация, рефл. abs. Mors че- рез 20 ч. при оста- новке дыхания	+
88	25 XI 1927	125,0	♂	150 мг	0,4	118	44	Лежит 1 ч. 15', протрация, затем усиление тонуса мышц	Выжила
84	23 XI 1927	125,0	♀	200 мг	0,4	124	40	Лежит 1 ч. 35', ослабление рефле- ксов, вялость мышц	Выжила
86	24 XI 1927	107,0	♀	200 мг	0,4	104	36	Лежит 1 ч. 20', ослабление ре- флексов, вялость мышц	Выжила

Из сравнения тех и других опытов можно видеть, что при одновременном введении морфия и  $MgSO_4$  имеет место не

только сложение эффекта обоих компонентов, но и потенцирование их действия в 4 — 5 раз.

Магнезия, повидимому, также ослабляет возбуждающее действие морфия на спинной мозг. Влияния магнезии и морфия на дыхательный центр суммируются, вследствие чего токсический эффект смеси также усиливается (см. оп. 80).

Наши опыты подтверждают, таким образом, данные Г у о т м э я за исключением его указаний на то, что токсичность смеси не усиливается.

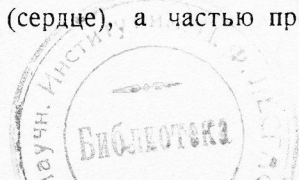
Прибавление сернокислой магнезии к морфию во многих случаях терапевтического вмешательства, особенно при общих наркозах, позволит значительно уменьшить дозы вводимого морфия. Кроме того еще хотелось бы указать на возможность применения морфия в смеси с сернокислой магнезией при лечении хронического морфинизма. Можно было бы попытаться, уменьшая больному вводимую дозу морфия, увеличивать дозу  $MgSO_4$ . Вероятно явления абстиненции при этом были бы значительно слабее.

### III. Сернокислая магнезия и бромистый натрий.

Ионы брома принадлежат к той группе фармакологических веществ, которые называются *sedativa*.

Они понижают возбудимость, главным образом, головного мозга тогда, когда она в силу каких-либо причин была ненормально повышена. И только в очень больших дозах да и то не у всех животных соединения брома могут вызвать сон. Влияния на периферическую нервную систему ионы брома при этом не оказывают.

Из работ Янушке (19) мы знаем, что при введении животным бромистой магнезии наступает такой же магнезиальный наркоз, как и после введения сернокислой и хлористой магнезии. Действие ионов магния перевешивает и покрывает действие ионов брома. Других работ о взаимодействии ионов брома и магния в литературе мы не нашли. Работая с  $NaBr$ , мы должны были учитывать два приводящих обстоятельства. Это, во-первых, действие вводимых ионов натрия, влияющих частью аналогично (сердце), а частью противоположно (нерв-



ная система) ионам магния, и, во-вторых, гипертонии вводимого раствора NaBr (5%).

Предварительные опыты с введением крысам 0,5—1,0 NaBr на 1 кг веса подкожно показали, что такие дозы переносятся крысами легко, без каких-либо заметных признаков отравления.

Т А Б Л И Ц А 5.

Белые крысы. Natrium bromatum.

№ опыта	Время	Вес	Пол	NaBr на 1 кг	Дыхание до опыта	Максим. измен. дыхания	Симптомы	Результат
255	9 IV 1928	170,0	♀	0,5	80	80	Никаких объективных изменений общего состояния	Выжила
271	12 IV 1928	133,0	♂	1,0	100	110—92	То же	Выжила

При одновременном введении тех же доз NaBr с различными дозами сернокислой магнезии оказалось, что наркотический эффект MgSO<sub>4</sub> не только не усиливался, но, в большинстве случаев, значительно ослаблялся.

Опыт № 247. 6/IV 1928 г. Белая крыса, вес 145, самка, дыхание 120.

12 ч. 27' — введено под кожу бедра MgSO<sub>4</sub> 0,217 (1,5 на 1 кг) в 10% растворе.

12 ч. 27,5' — введено под кожу другого бедра 0,08 NaBr (0,55 на 1 кг) в 5% растворе.

12 ч. 30' — дыхание 108.

12 ч. 40' — легкая вялость мышц, дыхание 84.

12 ч. 50' — лежит на боку, рефлексы слегка понижены, дыхание 68, мочится.

1 ч. 5' — состояние то же, дыхание 60.

1 ч. 30' — рефлексы лучше, пытается подняться, дыхание 76.

1 ч. 44' — перевернулась, села, дыхание 80.

2 ч. 30' — тонус мышц нормален, дыхание 120.

3 ч. 30' — нормальна.

Выжила.



Этот факт нас заинтересовал и заставил проверить его на лягушках. Полученные данные (см. табл. 7) в общем подтвер-

Т А Б Л И Ц А 6.

Белые крысы.  $MgSO_4$  и Natrium bromatum.

№ опыта	Время	Вес	Пол	NaBr на 1 кг	$MgSO_4$ на 1 кг	Дыхание до опыта	Макс. изм. дыхания	Симптомы	Результаты
243	2/IV 1928	220,0	♂	0,25	0,5	100	72	Легкая вялость мышц, не лежала	Выжила
246	6/IV 1928	160,0	♀	0,5	0,8	88	72	То же	Выжила
301	4/V 1928	170,0	♀	1,0	1,0	80	60	То же	Выжила
335	15/V 1928	70,0	♂	1,0	1,0	96	32	Лежала 38 м.	Выжила
336	15/V 1928	90,0	♂	1,0	1,0	96	60	Легкая вялость, не лежала	Выжила
252	9/IV 1928	107,0	♂	0,5	1,2	102	96	То же, обильно мочится	Выжила
251	9/IV 1928	110,0	♂	0,5	1,5	96	32	Лежала 1 ч. 20 м., обильно мочится	Выжила
247	6/IV 1928	145,0	♀	0,55	1,5	120	60	Лежала 54 м.	Выжила
337	15/V 1928	70,0	♀	1,0	1,5	96	20	Лежала 2 ч. 10 м.	Выжила

дили результаты, полученные на крысах. Очень рельефно это сказалось в обоих случаях на дыхании,

ТАБЛИЦА 7.

Ranae esculentae MgSO<sub>4</sub> и NaBr.

MgSO<sub>4</sub> вводился в 10% растворе в спинной лимфатический мешок.  
NaBr вводился в 5% растворе в брюшной лимфатический мешок одновременно.

№ опыта	Время	Вес	Пол	MgSO <sub>4</sub> на 1 кг	NaBr на 1 кг	Дыхание до опыта	Максим. измен. ды- хания	Симптомы	Резуль- таты
260	9/IV 1928	125,0	♀	2,0	—	56	1—2	Лежит > 24 ч., ре- флексы слабы, на другой день вя- лость	Выжила
261	10/IV 1928	80,0	♀	2,0	—	68	abs	Лежит 6 ч., ре- флексы слабы, на другой день вя- лость	Выжила
266	11/IV 1928	90,0	♂	2,0	—	44	10—5	Лежит 5 ч., ре- флексы слабы, на другой день вя- лость	Выжила
265	10/IV 1928	110,0	♀	2,0	0,5	16	44	Легкая вялость, не лежала	Выжила
267	11/IV 1928	77,0	♀	2,0	0,5	40	52	Лежала 3 ч., на другой день нор- мальна	Выжила
268	11/IV 1928	70,0	♂	2,0	0,25	68	60	Лежала 4 ч., ре- флексы ослаблены, на другой день нормальна	Выжила
269	11/IV 1928	87,0	♀	2,0	0,4	80	36	Лежала 4 ч., реф- лексы ослаблены, на другой день нормальна	Выжила

Дабы исключить действие указанных выше двух факторов, гипертонии и ионов Na, нами были проделаны опыты с одновременным введением крысам и лягушкам NaCl и MgSO<sub>4</sub>. И несмотря на то, что NaCl вводился почти в вдвое более осмотически крепких растворах, он не оказывал почти никакого влияния на течение магниального наркоза. Данные последних опытов будут сообщены в другом месте, при разборе взаимоотношения ионов магния с другими катионами.

Таким образом, мы должны предположить, что ионы брома не являются синергетически действующими с ионами магния, возможно вследствие того, что ионы брома, вступая в организме на место ионов хлора, создают условия, неблагоприятные для проявления угнетающего действия ионов магния, как это имеет место по отношению возбуждающих веществ.

Этот факт при дальнейшем подтверждении может иметь и известное практическое значение. Так, напр., на основании теоретически возможного синергизма действия ионов Mg и Br, без достаточных для того экспериментальных обоснований Брюкком (20) был введен в терапию для лечения кожного зуда препарат Magnobrol, представляющий комбинацию магния и брома.

(Поступила в Редакцию 22 января 1929 г.)

#### ЛИТЕРАТУРА.

1. Meltzer a. Auer. Amer. Journ. of physiol. 14, 15, 16, 1905—6. —
2. В. Линдеман. Токсикология химических боевых веществ. Стр. 47, 1928. — 3 I. Schutz. Wien. klin. Wochenschrift, S. 745, 1913. — 4. Elsberg a. Peck. Цит. по Meltzer, Ztbl. f. Physiol., B. 27, S. 632, 1913. —
5. I. Gwathmey a. C. Hooper. Journ. of laborat. a. cl. med. по Ber. üb. d. g. Physiol., B. 32, S. 671, 1925. — 6. Meltzer a. Auer. Ztbl. f. Physiol., B. 27, S. 632, 1913. — 7. H. Beckman. Journ. of the Amer. Medic Assoc. V. 85, № 5, S. 632, 1925. — 8. Vogt. Ztbl. f. Gynecol. № 2, S. 65, 1926. —
9. Рector. Цит. по М. Гринберг. Обезболивание при родах. Стр. 28, 1927. — 10. Ecke u. Tauber. Zbl. f. Gynec., S. 1111, 1926 — 27. —
11. O. Pankow. D. med. Wochenschr., 39, S. 1640, 1926. — 12. I. Schiffmann u. W. Seyfert. Wien. kl. Woch. № 5, 1926. — 13. Harrar. Peф. Zbl. f. Gynec., № 2, S. 65, 1926. — 14. E. Kahn. Ztbl. f. Gynec. № 35, S. 2226, 1927. — 15. B. V. Issekutz. Ztbl. f. Chir. Peф. № 49, 1915. —
16. B. Ashford. Arch. ntern. d. pharmakodyn., 8, 311, 1901. — 17. Rüksamen.

Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. B. 59, S. 227, 1908. — 18. Mavrojanis. Цит. по Heffters Handb. d. Pharmak., B. 2, H. 2, S. 871. — 19. H. Januschke. Zeitsch. f. d. g. exp. Mediz. B. 6, S. 16, 1918. — 20. C. Bruck. Deutsch. med. Woch. № 34, S. 1431, 1927. — 21. Нахимсон. Гинекология и акушерство. № 2, 1927. — 22. Рабинович. Гинекология и акушерство № 2, 1927.

---

## ZUR FRAGE ÜBER DEN EINFLUSS DER MAGNESIUMSALZE AUF MORPHIN - ALKOHOLVERGIFTUNG.

Von S. W. Ziganow.

Aus dem pharmakologischen Laboratorium des Staatlichen Medizinischen Instituts in Odessa.

1. Bei gleichzeitiger Einverleibung von Magnesiumsulfat und Äthylalkohol oder Morphium den Ratten wurde eine Potenzierung der Wirkung von Alkohol und Morphium durch die Mg-Ionen hinsichtlich des narkotischen Effekts beobachtet.

2. Bei gleichzeitiger Einverleibung von Magnesiumsulfat und Morphium fand in derselben Weise eine Summation der toxischen Wirkung beider Komponente auch gegenüber dem Atemzentrum statt, was nach  $MgSO_4$ -und Alkoholinjektionen jedoch nicht der Fall war.

---



## О ПОДКОЖНОМ И ВНУТРИВЕННОМ ПРИМЕНЕНИИ РАСТВОРОВ $KALII\ HYPERMANGANICI$ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ МОРФИЕМ.

С. В. Цианов.

Из фармакологической лаборатории Одесского гос. медицин. института.

В 1893 г. Муром (O. Moog) <sup>(1)</sup> для лечения отравления морфием был предложен *kalium hypermanganicum*. В самом деле раствор марганцевокислого калия почти мгновенно окисляет морфий, переводя его в неядовитое для организма соединение — псевдоморфин (оксидиморфин).

Раствор марганцевокислого калия обычно применяют путем дачи его *per os* и промывания желудка, что делается и в том случае, если морфий введен под кожу, так как известно, что морфий, поступивший каким бы то ни было путем в организм, выделяется до 50% в желудок [Гитциг <sup>(2)</sup>, Мур]. Помимо этого Муром было предложено также подкожное и внутривенное введение этого противоядия. Но если относительно действительности марганцевокислого калия, вводимого в желудок, сомнений нет, то касательно параэнтерального его введения в литературе имеются противоречия, и целесообразность таких мероприятий подвергалась неоднократно большому сомнению.

В 1924 г. появилось в печати последнее нам известное сообщение по этому поводу А. Бернштейна <sup>(3)</sup>, снова рекомендующего подкожное и внутривенное введение  $KMnO_4$  при отравлении морфием.

В виду имеющихся по этому поводу разноречивых мнений, мы решили экспериментально, на животных проверить этот вопрос. Тем более, что в литературе помимо единственного опыта Мура с кроликом, имеется только одна эксперименталь-

ная работа Торнтон и Гольдера (4), посвященная этому вопросу. Указанные авторы, проверяя данные Мура на собаках, отравленных морфием, получили при подкожном введении *Kalii hypermanganici* абсолютно отрицательные результаты.

Прежде всего необходимо остановиться на теоретических предпосылках этого способа применения.

Мур, предлагая подкожное и внутривенное введение  $KMnO_4$  при отравлении морфием, исходил из следующих данных. При добавлении раствора  $KMnO_4$  к белку, кровяной сыворотке и цельной крови не получается осадка, но цвет раствора марганцевокислого калия изменяется, и получается какое-то новое соединение. По Мали (5) при действии  $KMnO_4$  на белок получается в первую очередь оксипротеиновая кислота, которая по Муру соединяется с освободившейся  $MnO_2$  и дает *Manganoxurot*. Вещество это, дающее с водой желтовато-бурые растворы, может *in vitro* окислять морфий, причем выпадает осадок. Морфий при этом теряет свои ядовитые свойства. Это соединение (*Manganoxurot*) по Муру образуется и в организме при подкожном и внутривенном введении  $KMnO_4$ , разносится с кровью повсюду и обезвреживает циркулирующий в крови и тканях морфий, чем и объясняются хорошие терапевтические результаты, получаемые некоторыми клиницистами. В доказательство Мур приводит один опыт с двумя кроликами. Одному из них морфий был введен в вену (контроль), а другому морфий и  $KMnO_4$  под кожу, причем изменений со стороны дыхания, характерных для морфия, у второго кролика не было.

В литературе нам удалось найти следующие случаи отравления морфием, леченные подкожными введениями  $KMnO_4$ , которые мы для ясности сгруппировали в таблицу (см. табл. 1).

Рассматривая приведенные случаи отравлений препаратами морфия, мы видим, что изо всех шести случаев только в одном (Финкельштейна) больной был лечен исключительно подкожным введением марганцевокислого калия, да и то на 1,0 принятого морфия было введено 0,08  $KMnO_4$ , что, согласно данным Мура, могло окислить только  $< 1/10$  принятого яда. Весьма возможно, что здесь было просто принято морфия значительно меньше, чем 1 г, так как вообще определение количе-

ТАБЛИЦА 1.

№	Возраст	Что принято per os.	Сколько принято	Оказанная помощь	Результат	Автор
1	Взросл. женщ.	Т-га ориі	75,0	Искусств. дыхан., промывание желудка, атропин, $\text{KMnO}_4$ под кожу $11 \text{ см}^3$ полунасыщ. раствора	Выздоровление	С. Грег и Е. Мореланд <sup>(6)</sup> 1894
2	Ребенок $2\frac{1}{2}$ л.	Т-га ориі	25 — 50 капель	Per os $\text{KMnO}_4$ чайными ложками, $\text{KMnO}_4$ под кожу $1 \text{ см}^3$ 10% раствора	»	Вутзетич <sup>(7)</sup> 1896
3	Взросл. женщ.	Морфий	0,4 - 0,5	Промывание желудка, $\text{KMnO}_4$ под кожу $1 \text{ см}^3$ насыщ. раствора	»	Кёрнер <sup>(8)</sup> 1897
4	28 л.	Т-га ориі	$1\frac{1}{2}$ ложки	Per os $\text{KMnO}_4$ 300,0 1% раствора, $\text{KMnO}_4$ под кожу $1 \text{ см}^3$ 2% раствора	»	Шварц <sup>(9)</sup> 1900
5	Взросл. женщ.	Морфий	1,0	$\text{KMnO}_4$ под кожу $2 \text{ см}^3$ 4% раствора	»	Финкельштейн <sup>(10)</sup> 1903
6	18 л. женщ.	15пилюль опия + Т-га ориі	180,0	Промывание желудка, фарадизация, камфора, кофеин 0,45, кислород, атропин 1 м, $\text{KMnO}_4$ под кожу $2 \text{ см}^3$ 1% + $6 \text{ см}^3$ 3%, $\text{KMnO}_4$ в вену $2 \text{ см}^3$ 3%. На другой день еще $\text{KMnO}_4$ под кожу $2 \text{ см}^3$ 3%.	»	А. Бернштейн <sup>(3)</sup> 1924

ства принятого яда при отравлении представляет большие трудности и является далеко не точным.

Во всех же остальных случаях одновременно были применены и другие меры, и что здесь приписать им, а что подкожно введенному  $\text{KMnO}_4$  — сказать положительно нельзя.

Единственный опыт Мура с 2 кроликами недоказателен, так как он произведен не *ceteris paribus*. Одному кролику морфия введен в вену, а другому подкожно, да и введенные дозы морфия (0,06) для кролика невелики.  $\text{KMnO}_4$ , впрыснутый под кожу, вызывает резкую боль и может оказать, конечно, рефлекторный эффект, особенно по отношению к дыхательному центру, который у кроликов является очень возбудимым.

Опыты же Торнтонна и Гельдера с собаками, как было указано выше, дали отрицательные данные.

Кравков <sup>(11)</sup> относится отрицательно к подкожным введениям марганцевокислого калия при отравлении морфием, «так как он на месте впрыскивания редуцируется тканями, и кроме того на месте впрыскивания получаются явления сильного раздражения».

Кункель <sup>(12)</sup> также считает такой метод лечения сомнительным, и помимо этого, говорит он, на месте введения наблюдались абсцессы.

О местном раздражении, доходящем до абсцессов, пишет и Мур, а потому он советует применять только  $1/20\%$  растворы, впрыскивая в одно место не более  $5 \text{ см}^3$  и исходя из расчета  $1,0 \text{ KMnO}_4$  на  $1,0$  морфия.

Крамер <sup>(13)</sup> советует применять  $1\%$  раствор, Бернштейн <sup>(3)</sup> впрыскивал у своей больной  $3\%$  раствор, Финкельштейн <sup>(10)</sup> рекомендует  $4\%$ , Грег и Мореленд <sup>(6)</sup> вводили полунасыщенный раствор, а Кернер <sup>(8)</sup> даже насыщенный. Таким образом последователи Мура далеко не придерживались его указаний в отношении крепости раствора, да и количество введенного  $\text{KMnO}_4$  никогда не отвечало соотношению грамм на грамм, которое рекомендовал Мур.

Прежде всего мы проверили опыты Мура с  $\text{KMnO}_4$ , морфием и желатиной, сывороткой и кровью, и мы можем вполне подтвердить данные Мура, что белок, смешанный с раствором марганцевокислого калия, действительно дает прозрачные рас-



творы, из которых при прибавлении морфия выпадает осадок. Но может ли такой *manganohydrogrot* циркулировать по организму в сколько-нибудь значительном количестве — сомнительно, так как при вскрытии крыс, которым вводился под кожу  $\text{KMnO}_4$ , мы всегда находили чернобурое окрашивание подкожной клетчатки и прилегающих мышц. Большая часть введенного под кожу марганца повидимому оставалась на месте впрыскивания. Да и если, как говорит Мур, *manganohydrogrot* дает осадок с морфием в крови, то это будет далеко не безразлично для организма, вследствие могущих быть эмболий, что в действительности и наблюдалось нами при введении раствора  $\text{KMnO}_4$  в вену собакам (см. ниже). Таким образом и клинические данные, и теоретические обоснования едва ли могут убедить в целесообразности подкожного или внутривенного введения растворов  $\text{KMnO}_4$ .

Переходим к нашим опытам на животных.

Опыты ставились на собаках и белых крысах. После опытов все животные вскрывались и органы исследовались макроскопически.

Опыты на собаках производились таким образом, что животным под кожу вводился солянокислый морфий в разных дозах, а затем через полчаса или час  $\text{KMnO}_4$  в разных растворах *per os*, подкожно и внутривенно. Все собаки были свежие, здоровые и выдерживались предварительно в лаборатории 7—10 дней.

Результаты в извлечении представлены на таблице 2. Два опыта приводятся полностью.

Примечание.  $\text{KMnO}_4$  под кожу вводился по 5 *см*<sup>3</sup> в одно место.

Опыт 4. Собака, самец, вес 13 *кг*. Дыхание 30, *pls.* 120.

10. XII. 1928. 10 ч. 15' подкожно введено *Morphii muriatici* 0,78 в 5 *см*<sup>3</sup> воды.

10 ч. 25' — прилегла, мышцы расслаблены, слюнотечение. Д. 18, *pls.* 92.

10 ч. 40' — лежит, каталепсия, зрачки сужены, на прижатие лапки не реагирует, рогов. рефлекс есть, на стук реагирует слабо. Д. 16, *pls.* 74.

11 ч. 30' — состояние то же, испражняется, дыхание 14—16, *pls.* 78.

2 ч. — состояние то же, рогов. рефлекс ослаблены. Д. 14, *pls.* 76.

ТАБЛИЦА 2.  
Собаки.

№	Вес кило	Мор- фия на 1 г <sub>2</sub>	Ф- Фер- С	Что сделано	До опыта		Макс. изменения после морфия		Течение отравления, осложнения	Исход	Примечание
					Дых.	Pis.	Дых.	Pis.			
1	2,5	0,02	0,05	Контроль	42	108	20	80	Лежала около 6 ч. На дру- гой день нормальна	Выжила	
2	6,2	0,04	0,25	»	36	92	12	62	Лежала около 6—7 ч. На другой день нормальна	»	
3	3,5	0,06	0,21	»	32	110	16	72	Лежала 7 ч. На другой день нормальна	»	
4	13,0	0,06	0,78	»	30	120	16	74	Лежала > 10 ч. На дру- гой день нормальна	»	
5	20,0	0,02	0,4	Через 1 ч. после отравл. в вену 20 с.м <sup>3</sup> 4 <sup>0</sup> / <sub>10</sub> КМпО <sub>4</sub>	38	88	12	60	Лежала > 8 ч. На другой день вялость. Бронхо- пневм. Перерожд. печени	»	Улучш. कांगо- либо симпт. отр. сравн с контро- лем не было
6	10,7	0,04	0,43	Через 1 ч. после отравл.: 1) в вену 20 с.м <sup>3</sup> 3% КМпО <sub>4</sub> , 2) под кожу 15 с.м <sup>3</sup> 3 <sup>0</sup> / <sub>10</sub> , КМпО <sub>4</sub> , 3) per os зондом 150 с.м <sup>3</sup> 4 <sup>0</sup> / <sub>10</sub> КМпО <sub>4</sub>	36	120	8	60	Лежала около 6 ч. На дру- гой день вялость. Абсцессы под кожей, где введен КМпО <sub>4</sub>	»	»
7	12,0	0,04	0,48	Через 1 ч. после отравл.: 1) в вену 10 с.м <sup>3</sup> 4 <sup>0</sup> / <sub>10</sub> КМпО <sub>4</sub> , 2) под кожу 10 с.м <sup>3</sup> 4 <sup>0</sup> / <sub>10</sub> , 3) per os зондом 150 с.м <sup>3</sup> 1 <sup>0</sup> / <sub>10</sub> КМпО <sub>4</sub>	60	120	12	60	Лежала > 8 ч. На другой день вялость. Осложне- ний не было.	»	»
8	13,0	0,06	0,78	Через 30 м. после отравл.: 1) в вену 20 с.м <sup>3</sup> 4 <sup>0</sup> / <sub>10</sub> КМпО <sub>4</sub> , 2) под кожу 20 с.м <sup>3</sup> 4 <sup>0</sup> / <sub>10</sub> КМпО <sub>4</sub> , 3) per os зондом 150 с.м <sup>3</sup> 1 <sup>0</sup> / <sub>10</sub> КМпО <sub>4</sub>	32	100	16	72	Лежала > 8 ч. На другой день вялость. Абсцессы под кожей. Гнезда пневмонии в легких	»	»

4 ч. — состояние то же, поднятая падает, погружается в сон. Д. 16, pls. 82.

6 ч. — лежит, спит, на стук приподнимает голову и засыпает, слюнотечение, на прижатие лапки не реагирует. Д. 20, pls. 92.

8 ч. — состояние то же, дыхание 20 — 24, pls. 84.

На другой день нормальна, ест хорошо.

Опыт 8. Собака дворняга, самец, вес 13 кг. Дыхание 32, pls. 100.

15. XII 1928. 12 ч. 10' — под кожу введено Morphii muriatici 0,78 в 5 см<sup>3</sup> воды.

12 ч. 13' — прилегла, общая вялость, испражняется, слюнотечение.

12 ч. 18' — лежит, зрачки сужены, каталепсия, дыхание 16, pls. 84.

12 ч. 35' — лежит, спит, зрачки очень узки, рефлексy на пощипывание abs., роговичные есть, ослаблены.

12 ч. 40' — в вену ноги введено 20 см<sup>3</sup> 1/20/0 раствора КМnO<sub>4</sub>.

12 ч. 42' — под кожу боков введено в 4 места 20 см<sup>3</sup> 1/20/0 раствора КМnO<sub>4</sub>.

12 ч. 45' — зондом введено в желудок 150 см<sup>3</sup> 10/0 раствора КМnO<sub>4</sub>.

1 ч. — состояние прежнее, дыхание 28, pls. 76.

1 ч. 30' — зрачки несколько расширились, дыхание 20, pls. 72.

2 ч. — состояние то же, дыхание 16, pls. 72, рефл. на пощипывание abs.

3 ч. 50' — поднятая упала. спит, каталепсия, дыхание 16, pls. 72.

6 ч. — состояние то же, лежит, спит, дыхание 20, pls. 68 — 70.

8 ч. — состояние то же.

На другой день легкая сонливость, ест вяло,

18. XII. Вес 12 кг. Припухлость на местах впрыскивания КМnO<sub>4</sub>.

19. XII. Вес 12 кг. Абсцессы величиной с кулак, сильная флюктуация.

Кашляет.

20. XI!. Собака убита. В абсцессах прозрачная желтоватая жидкость, со свертками. В легких отдельные темные, величиной с горошины, пневмонические очаги. Печень кое-где желтовата.

Из опытов видно, что марганцевокислый калий, введенный собакам, когда уже развилась полная картина действия яда, не оказал абсолютно никакого благоприятного влияния на течение морфийного отравления. Помимо этого у леченных собак наблюдались токсические абсцессы под кожей на месте впрыскивания даже от 1/2% раствора КМnO<sub>4</sub>, и бронхпневмонии, происшедшие повидимому на почве эмболий продуктами раскисления КМnO<sub>4</sub>.

Наши опыты вполне подтверждают таким образом результаты, полученные Торнтонoм и Гольдером.

Опыты с белыми крысами собственной выводки вполне здоровыми представлены на таблице 3.

ТАБЛИЦА 3.  
Белые крысы.

№	Вес	Пол	Морфин на 100,0	Дыхание до опыта	Изменение дыхания после морфия	Течение отравления	Результат	Что сделано
1	110,0	♂	0,045	110	62	Каталепсия около 24 ч.	Выжила	Контроль
2	155,0	♂	0,05	110	72	Каталепсия около 36 ч.	»	»
3	125,0	♀	0,05	100	72	Каталепсия, затем тетанические судороги	Mors через 4 ч. 55 м.	»
4	120,0	♂	0,06	120	22	Каталепсия > 8 ч.	Ночью mors	»
5	110,0	♂	0,06	120	120—30	Каталепсия > 8 ч. Легкое перерождение печени	»	»
6	140,0	♂	0,045	120	80	Каталепсия около 24 ч.	Выжила	1 см <sup>3</sup> 1% KMnO <sub>4</sub> одновременно с морфием в разные места
7	145,0	♂	0,045	100	40	Каталепсия около 26 ч.	»	1/2 см <sup>3</sup> 1% KMnO <sub>4</sub> одновременно с морфием в разные места
8	150,0	♂	0,05	100	70	Каталепсия около 48 ч. Перерождение печени	»	1 см <sup>3</sup> 1/2% KMnO <sub>4</sub> одновременно с морфием в разные места
9	165,0	♂	0,05	88	70	Каталепсия около 42 ч. Кровь в моче	»	2 см <sup>3</sup> 1/2% KMnO <sub>4</sub> одновременно с морфием в разные места
10	135,0	♀	0,05	96	48	Каталепсия, судороги. Перерождение печени	Mors через 4 ч. 50 м.	2 см <sup>3</sup> 1% KMnO <sub>4</sub> одновременно с морфием в разные места
11	125	♂	0,06	96	120—32	Каталепсия > 8 ч. Эритроциты в моче. Резкое перерождение печени	Mors ночью	1 см <sup>3</sup> 2% KMnO <sub>4</sub> через 1 ч. после морфия
12	105	♀	0,06	110	160—20	Каталепсия > 8 ч. Резкое перерождение печени	»	1 см <sup>3</sup> 2% KMnO <sub>4</sub> через 1 ч. после морфия



Здесь опыты видоизменялись помимо количества морфия (в 5% растворе) еще и тем, что противоядие вводилось только под кожу через один час или в одно время с морфием, но в разные места тела.

Опыт 4. 20. XII. 1928. Белая крыса, самец. Вес 120,0 кг, дыхание 120. (Контроль.)

12 ч. 34' — под кожу бедра *Morphii muriatici* 0,072 в 5% растворе.

12 ч. 39' — слегка возбуждена, дыхание 120.

12 ч. 55' — легкое напряжение мышц, дыхание 104, поверхностное.

1 ч. 30' — лежит протянув задние лапки, голова опущена вниз, произвольных движений не делает, каталепсия, рефлексy на стук слабы, на придавливание лапки не реагирует, дыхание 80.

2 ч. 30' — состояние то же, каталепсия, дыхание 68.

3 ч. — слюнотечение, в легких хрипы (повидимому, усиленное выделение слизи).

3 ч. 30' — реакция роговиц очень слаба, дыхание 52.

5 ч. — состояние то же, дыхание 40.

8 ч. — лежит, мышцы напряжены, при дотрогивании тонические судороги, дыхание 22, очень поверхностное. Ночью *mors*.

Вскрытие: печень несколько бледнее чем в норме, других изменений нет.

Опыт 11. 20. XII. 1928. Белая крыса, самец. Вес 125,0 кг, дыхание 96.

12 ч. 34,5' — под кожу бедра *Morphii muriatici* 0,075 в 5% растворе.

12 ч. 39' — дыхание 100, возбуждена.

12 ч. 55' — дыхание 120.

1 ч. 20' — произвольных движений не делает, рефлексy слабы, каталепсия, дыхание 80, поверхностное.

1 ч. 34' — состояние то же, слюнотечение, дыхание 60.

1 ч. 35' — под кожу другого бедра введен 1 см<sup>3</sup> 2% раствора  $KMnO_4$ .

2 ч. — состояние то же, дыхание 68, каталепсия.

2 ч. 45' — дыхание 64, в легких хрипы, состояние то же.

3 ч. 30' — дыхание 52, напряжение мышц, каталепсия.

6 ч. — состояние то же, роговичные рефлексy *abs.*, дыхание 40.

8 ч. — состояние то же, дыхание 32, очень поверхностное.

Ночью *mors*.

Вскрытие: пузырь содержит мочу красного цвета, под микроскопом обильное количество эритроцитов, печень резко изменена — грифельного цвета, на месте впрыскивания  $KMnO_4$  под кожей обильный бурый осадок, прилежащие мышцы окрашены в темнoбурый цвет.

Как видно из приведенных опытов, результаты при подкожном введении марганцевокислого калия, в смысле воздействия на морфийное отравление, получились вполне отрицательные, согласные с опытами на собаках.

Абсцессов на месте введения  $\text{KMnO}_4$  у крыс не получалось.

Их подкожная клетчатка вообще является довольно резистентной по отношению к вводимым едким веществам.

У большинства леченных крыс наблюдались резкие изменения печени, у некоторых была кровь в моче. Возможно, что при гистологическом исследовании органов были бы найдены и другие изменения во внутренних органах, но так как изучение действия  $\text{KMnO}_4$  самого по себе не входило в нашу задачу, то это и не производилось.

Результаты опытов на собаках и крысах одинаково показали нецелесообразность подкожного и внутривенного введения раствора марганцевокислого калия при отравлении морфием.

На основании наших опытов мы разрешаем себе сделать следующие выводы.

1.  $\text{KMnO}_4$ , введенный подкожно или внутривенно в растворе, не оказывает никакого ослабляющего действия на течение морфийного отравления.

2. Подкожное и внутривенное введение растворов  $\text{KMnO}_4$  не безопасно для организма, в виду возможного возникновения абсцессов на месте введения и эмболий в капиллярах легких.

(Поступила в Редакцию 10 февраля 1929 г.)

#### ЛИТЕРАТУРА.

1. O. Moor. Therap. Monatsheft. S. 562. 1903 Brit. Med. Journ. 22. VI. 1893, Medical Record 17. II. 1894 и 2 III. 95. — 2. Hitzig. Berl. Klin. Wochenschr. S. 560. 1884. — 3. А. Бернштейн. Врач. дело. № 4. 1924. — 4. E. Tornton a. Ch. Holder. Therap. Gazette. Jan. 1898. — 5. Maly. Цит. по № 1. Moor. — 6. C. Gregg a. E. Moreland. Med. News. 5. V. 1894. — 7. W. Wutsetitsch. Wien. med. Wochenschr. 1896. — 8. B. Körner. Deutsch. med. Wochenschr. 1897. — 9. B. Schwarz. Therap. Monatshefte. S. 336. 1910. — 10. С. А. Финкельштейн. Врач. № 1. 1903. — 11. Н. П. Кравков. Основы фармакологии. Стр. 264. 1925. — 12. A. Kupke l. Hand. d. Toxikologie H. II. S. 810. 1901. — 13. A. Kramer. Ther. Monatshefte. 323. 1904.

## ÜBER SUBKUTANE UND INTRAVENÖSE ANWENDUNG VON KALIUMPERMANGANATLÖSUNGEN BEI MORPHIUM-VERGIFTUNG.

Von S. W. Zyganow.

Aus dem pharmakologischen Laboratorium des Staatlichen Medizinischen Instituts in Odessa.

Der Verfasser hat sich die Aufgabe gestellt die Wirkung der subkutan und intravenös eingeführten Kaliumpermanganatlösungen bei Morphinumvergiftung experimentell nachzuprüfen.

Die Versuche wurden an Hunden und weissen Ratten angestellt. Alle Tiere wurden seziert und ihre Organe makroskopisch untersucht.

Gesunden Hunden wurde salzsaueres Morphinum in verschiedenen Dosen subkutan eingeführt und  $\frac{1}{2}$  — 1 Stunde darauf  $\text{KMnO}_4$  in verschiedenen Konzentrationen per os, subkutan und intravenös eingeführt. Diese Versuche haben gezeigt, dass bei eingetretener Giftwirkung  $\text{KMnO}_4$  keinen günstigen Effekt auf die Vergiftungserscheinungen auslöst. Ausserdem konnten bei so behandelten Hunden Abszesse an der Injektionsstelle und Bronchopneumonien beobachtet werden.

Weissen Ratten wurde Kaliumpermanganat nur subkutan eingeführt und zwar eine Stunde nach der Morphininjektion oder gleichzeitig mit derselben. Auch hier konnte keine günstige Wirkung verzeichnet werden.

### Schlussfolgerungen.

1.  $\text{KMnO}_4$  subkutan oder intravenös eingeführt übt keine abschwächende Wirkung auf den Gang der Morphinumvergiftung aus.

2. Subkutane und intravenöse Einführung von  $\text{KMnO}_4$ -Lösungen ist für den Organismus nicht ungefährlich, wegen der möglichen Abszessbildung an der Injektionsstelle und Embolie der Lungenkapillaren.

## К ВОПРОСУ О ВЛИЯНИИ ЛЕЦИТИНОВ НА ОТРАВЛЕНИЕ ФОСФОРОМ.

*М. Л. Клистер и М. А. Смирнитская.*

Из фармакологической лаборатории Одесского гос. мединститута.

Важное биологическое значение лецитинов, впервые изученное А. Я. Данилевским (1), послужило толчком для целого ряда работ по изучению их фармакодинамики. Так В. Я. Данилевский (2) в 1895—96 годах констатировал непосредственное оживляющее влияние лецитинов на вырезанное сердце хладно- и теплокровных животных, на кроветворные органы.

Д. М. Лавров в целом ряде работ изучал влияние лецитинов на действие лекарственных веществ госр. ядов. Он установил, что это влияние находится в зависимости от: 1) дозы лецитинов, 2) химической природы применяемого при отравлении яда, 3) интенсивности отравления, 4) состояния упитанности отравляемого животного, 5) способа введения лецитинов.

Вообще по вопросу о влиянии лецитинов на действие различных лекарственных веществ имеется значительная литература, приведенная весьма полно у Э. Ганшмидта и Д. М. Лаврова.

В частности по вопросу о влиянии лецитинов на отравление фосфором имеются работы Д. М. Лаврова (4) и Э. Ганшмидта (3).

Д. М. Лавров (4), изучая влияние лецитинов на отравление лягушек (*rana temporaria*) фосфором, нашел, что лецитины усиливают токсическое действие фосфора, будучи введены как в малых дозах (0,0025 г лецитинов на лягушку), так и в больших (0,04 г лецитинов на лягушку).



Эти опыты были поставлены на небольшом числе лягушек, зимующих в лаборатории. Э. Ганшмидт производил свои опыты на кроликах. Влияние лецитинов при отравлении кроликов желтым фосфором проявлялось различно в зависимости от дозы: относительно малые дозы лецитинов (0,2 г на 1 кг веса животного) ослабляли действие фосфора; относительно большие дозы (1 г на 1 кг веса животного) резко усиливали действие фосфора.

По предложению проф. Д. М. Лаврова мы занялись вопросом о влиянии лецитинов на отравление лягушек фосфором. Мы вели работу на лягушках (*Rana esculenta*) двоякого рода: 1) свежих и 2) зимовавших. Лягушки, числом по 200, были размещены в двух лоханях и помечены различными перевязками, в зависимости от введенной дозы лецитинов.

Предварительными опытами была установлена доза фосфора в 0,0005 г для лягушки весом 35 — 40 г, как смертельная.

Фосфор вводился в виде *olei phosphorati* (всегда в количестве 1 см<sup>3</sup>, содержащего 0,0005 г фосфора) в спинной лимфатический мешок, по возможности в одно и то же место, одним и тем же лицом. Проф. Д. М. Лавров предоставил нам лецитины, полученные им из яичного желтка. Эти лецитины сохранялись в виде эфирного раствора. Перед опытом эфир отгонялся из этого раствора на водяной бане; лецитины растирались в фарфоровой ступке с 0,6% раствором NaCl до получения тонкой эмульсии. Эмульсия приготавливалась таким образом, чтобы ее 1 см<sup>3</sup> содержал нужную дозу лецитинов.

Лецитины впрыскивались в брюшной лимфатический мешок, по возможности в одно и то же место, через 3 — 4 часа после введения фосфора.

Число умерших отравленных животных ежедневно регистрировались.

Каждая умершая лягушка вскрывалась, и отмечалось, насколько резко выявилась картина отравления. Именно, обращалось внимание, насколько резко выражалось жировое перерождение почек и печени, а также гиперемия и кровоизлияния в желудочно-кишечном тракте. Лягушкам вводились как фосфор, так и лецитины сообразно следующей схеме:

## Схема опытов.

№№ групп	Число лягушек	Доза Ph.	Доза Lecit.
Контроль	40	0,0005	
I	20	0,0005	0,0005
II	»	»	0,001
III	»	»	0,025
IV	»	»	0,005
V	»	»	0,01
VI	»	»	0,02
VII	»	»	0,05
VIII	»	»	0,1

Опыт 1. Для первого опыта было взято 200 свежих лягушек (*Rana esculenta*). 40 контрольным лягушкам вводился только фосфор (0,0005 г). Остальным лягушкам (8 групп по 20 в каждой) вводились как фосфор, так и лецитины согласно схеме опытов. Начало опыта 7/XI 1925 г.

Смерть лягушек регистрировалась ежедневно, но в таблице приведена в сокращенном виде (см. табл. 1).

ТАБЛИЦА 1.

Смертность свежих лягушек по дням.

Дни опыта	Контр.	I гр.	II гр.	III гр.	IV гр.	V гр.	VI гр.	VII гр.	VIII гр.
	в п р о ц е н т а х								
4	35	25	30	20	15	10	5	5	10
8	100	65	75	55	50	75	45	50	50

Из этой таблицы мы видим, что лецитины у свежих лягушек заметно ослабляют действие фосфора как при введении малых доз, так и больших приблизительно на 8-й день. Так смертность контрольных лягушек, получивших 0,0005 г фосфора, достигла 100% на 8-й день. При вскрытии явления были одина-

ково резки у всех лягушек как в случае одного Ph, так и в случае Ph + Lec.

Опыт 2. Второй опыт был поставлен на 200 зимовавших лягушках (*Rana esculenta*) весом 35—40 г; 40 контрольным лягушкам вводился только фосфор (0,0005 г). Остальным лягушкам (8 групп по 20 в каждой) вводились как фосфор, так и лецитины по прилагаемой схеме опытов (см. табл. 2).

ТАБЛИЦА 2.

Смертность зимовавших лягушек по дням.

Дни опыта	Контр.	I гр.	II гр.	III гр.	IV гр.	V гр.	VI гр.	VII гр.	VIII гр.
	в п р о ц е н т а х								
10	10	10	25	5	15	10	5	15	25
15	15	15	45	10	35	35	5	20	35
20	15	45	65	10	40	60	30	45	50
25	25	45	70	10	40	75	70	60	65
30	35	65	75	15	40	75	80	75	75
35	50	80	75	25	40	85	90	80	85
40	60	95	85	30	40	90	100	95	95

Из этой таблицы мы видим, что лецитины резко усиливают действие фосфора на зимовавших лягушек, при чем в равной мере как в малых, так и в больших дозах.

Только дозы 0,005 г лецитинов, особенно резко 0,0025 г, являются повидимому терапевтическими дозами.

Отравление протекало медленнее, чем то, какое наблюдалось у свежих лягушек, так что мы закончили опыт лишь к 40-му дню. Вскрытия дали те же результаты, что в опыте 1.

Надо заметить, что зимующие лягушки постепенно утрачивают свой запас фосфатидов, и общая упитанность их постепенно уменьшается, на что указывает проф. Д. М. Лавров (?).

Из наших опытов видно, что запас фосфатидов (resp. содержание их в организме) оказывает известное влияние на действие фосфора. Подобный же результат получил Д. М. Лавров в опытах с рицином.

Таким образом можно предположить, что уменьшение количества фосфатидов в организме ослабляет действие фосфора.

На основании наших опытов приходим к следующим выводам:

1. Свежие лягушки более резко реагируют на отравление фосфором, чем зимовавшие.

2. Лецитины, вводимые свежим лягушкам, несколько ослабляют действие фосфора как в малых дозах, так и в больших.

3. Лецитины, вводимые зимовавшим лягушкам, усиливают действие фосфора как в малых дозах, так и в больших.

4. Дозы в 0,005 г. и 0,0025 г. лецитинов являются повидимому у зимовавших лягушек терапевтическими.

(Поступила в редакцию 18 февраля 1929 г.)

#### ЛИТЕРАТУРА.

1. А. Я. Данилевский. Вопросы питания и пластики. Физиологический сборник. II, 1891. Стр. 189. — 2. В. Я. Данилевский. Опыты над влиянием лецитинов на деятельность сердца. Харьковский Медицинский журнал. I. 1906. Стр. 273. — 3. Э. Р. Ганшмидт. Материалы к вопросу о влиянии лецитинов на действие лекарственных веществ у теплокровных. (Диссертация.) Юрьев, 1914. — 4. Д. М. Лавров. К вопросу о влиянии лецитинов на действие лекарственных веществ. Юрьев. 1911. (1-е сообщение.) — 5. D. M. Lawrow. Zur Frage nach der Beeinflussung der Wirkung von Medikamenten durch Lecithine. V. Biochem. Zeitschrift. Bd. 150. Heft 3. — 4. 1924. — 6. Д. М. Лавров. К вопросу о влиянии лецитинов на действие лекарственных веществ. Юрьев. 1913. — 7. D. M. Lawrow. Zur Frage des Gehaltes an Phosphatiden bei Rana temporaria unter dem Einfluss von äusseren Einwirkungen und Vergiftungen. Biochem. Zeitschrift. Bd. 54.



## ZUR FRAGE DER WIRKUNG VON LECITHINEN AUF DIE PHOSPHORVERGIFTUNG.

Von *M. A. Kłister* und *M. A. Smirnitckaja*.

Aus dem pharmakologischen Laboratorium des Staatlichen Medizinischen Institututs in Odessa.

Frisch gefangene Frösche reagieren stärker auf die Phosphorvergiftung als diejenigen, welche überwintert haben.

Eine Einführung von Lecithinen frisch gefangenen Fröschen schwächt die Wirkung so wie kleiner als auch grösser Dosen von Phosphor ab.

Eine Einführung von Lecithinen denjenigen Fröschen, welche überwintert haben, steigert die Wirkung kleiner und grosser Dosen von Phosphor.

Dosen von 0,005 g Lecithine scheinen für diejenigen Frösche, welche überwintert haben, therapeutische Dosen zu sein.

---

## О ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ SCLEROTINIAE LIBERTIANAЕ.

Аспирант С. Д. Соколов.

Из фармакологического института Воронежского гос. университета.

*Sclerotinia Libertiana*, грибок из порядка *Discomycetales*, паразитирует на подсолнечнике, картофеле, свекле, моркови, горохе, огурцах, дынях и обуславливает загнивание некоторых овощей. От других грибов, входящих в порядок *Discomycetales*, род *Sclerotinia* отличается тем, что апотеции образуются у него из склероция, а этот последний является конечным этапом развития вегетативной стадии. От других видов *Sclerotinia*, напр. *Sclerotinia Fuckeliana*, *Sclerotinia Libertiana* отличается отсутствием конидиальной стадии.

Склероции с поверхности черного цвета, весьма неправильной формы и различной величины. Свежесобранные они довольно тверды, а полежавшие с трудом режутся ножом и совершенно не дробятся в ступке. Поверхность разреза их белого цвета.

Этот грибок обратил наше внимание по двум причинам: во-первых, он часто встречается в Центральной черноземной области, паразитируя на культурах подсолнечника; во-вторых, в литературе нет исследований этого грибка с фармакологической точки зрения.

Такое исследование представляет известный интерес, в виду близости *Sclerotiniaе Libert.* к другому грибку, из класса аскомицетов, *Claviceps purpurea*. На этом основании мы и ввели в план работы сравнение фармакологических свойств *Sclerotiniaе Libert.* с таковыми спорыньи.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.

Согласно произведенным нами определениям, склероции, служившие для наших опытов, содержали жира 1,8—1,5% (экстрагирование серным и петролейным эфиром), воды 4—6%, золы 2,6—2,8%. Таким образом, *Sclerotinia Libertiana* значительно беднее спорыньи как золой, так, особенно, жирным маслом (для спорыньи зола = 3,3—5%, жирное масло 18,3—39,6%).<sup>1</sup>

По методу Сабаличка<sup>2</sup> были произведены реакции на алкалоиды спорыньи как в склероции, так и в нашем препарате спорыньи. При этом оказалось, что с хлорным железом и серной кислотой, а также с перекисью водорода и серной кислотой, спорынья давала типичные цветные (фиолетовые в первом и синие во втором случае) кольца, тогда как склероция давала лишь с первым реактивом красновато-бурое окрашивание. Следовательно, по качественным пробам на алкалоиды имеется различие между склероцией и спорыньей. Детального исследования склероции на алкалоиды нами не производилось.

## I. Общая токсичность склероции.

Токсичность определялась на белых мышах и лягушках, отчасти и на кроликах. Животным вводились инфузы и экстракты склероции, изготовленные по предписанию Государственной фармакопеи (7-е изд.) в отношении спорыньи. Инфузы готовились 10%, а экстракты готовились так, что 1 см<sup>3</sup> их соответствовал 1,0 сухой склероции. Лягушкам и белым мышам вещество вводилось подкожно, а кроликам — в желудок. Параллельно ставились опыты и с аналогично приготовленными инфузами и экстрактами спорыньи.

Эти опыты показывают, что между склероцией и спорыньей, особенно в форме инфуза, наблюдалась значительная разница в отношении смертельной дозы для указанных животных, а именно: дозы склероции почти в 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub>—3 раза боль-

<sup>1</sup> Кальнинг. Комментарий к 5 изд. Гос. Фармак. 1905., стр. 1564. Hagers Handb. d. Pharmac. Praxis. III. Abdruck. 1903. Bd. II. S. 873.

<sup>2</sup> Сабаличка Ф. Химич. открытие ядов. 1926, стр. 66 и сл.

ше смертельных доз спорыньи переносились животными без заметного вреда. При введении экстракта значительная разница в действии склероцинии и спорыньи наблюдалась только на лягушках, у коих склероциния действовала почти в 6 раз слабее спорыньи. Что же касается мышей, то смертельные дозы экстрактов склероцинии и спорыньи были почти равные.

В отношении смертельных доз экстракта склероцинии, вводимого подкожно, отмечается, что лягушки приблизительно в два раза резистентнее белых мышей. Таким образом, склероциния, при введении ее подкожно белым мышам и лягушкам, не является для них безразличной и может вызывать смертельное отравление; но в общем токсичность склероцинии по видимому значительно уступает токсичности спорыньи, при аналогичных способах и формах введения. Общая картина течения отравления у мышей, при введении экстракта склероцинии подкожно, наблюдалась такая: через 20—30' после инъекции 10—13 г на 1 кг мышшь сидит ничком, дрожит всем телом, дыхание заметно учащено и порывисто. Подобное состояние длится 3—5 часов, постепенно слабея, и в дальнейшем мышшь оправляется. Дозы же меньшие 10—13 г на 1 кг видимого действия не оказывают. При смертельных дозах (от 18,2 г на кг) картина отравления начинается с тех же явлений, но они продолжают большее время (часов 10—12), при чем замечается значительная вялость и апатия животного, переходящая в прострацию, в которой мышшь и умирает спустя 20—24 часа после инъекции. Иногда замечается как бы оправление животного, остается лишь небольшая вялость, но потом опять наступает быстро прогрессирующая прострация и смерть.

У лягушек от смертельных доз (от 40 г на 1 кг) вначале иногда учащается дыхание, развивается постепенно нарастающая вялость, далее теряются рефлексы и наступает смерть приблизительно через сутки после инъекции. На вскрытии как у мышей, так и у лягушек замечалась лишь диастолическая остановка сердца, которое переполнено кровью, и краснота, а иногда и инфильтрат на месте впрыскивания.

Нескольким кроликам склероциния вводилась в желудок в форме инфуза, при чем сколько-нибудь резкого действия не было получено ни при хроническом, ни при остром введении.



## II. Опыты на изолированных сосудах.

### А. Опыты на сосудах уха кролика.

Как на сосудах уха кролика, так и других сосудах применялись инфузы и экстракты склероцинии и спорыньи. Инфузы и экстракты, имевшие обычно кислую (на лакмус) реакцию, — перед опытом нейтрализовались двууглекислым натром до нейтральной (по лакмусу) реакции.

На сосудах уха кролика как инфузы, так и экстракты склероцинии вызывали только сосудорасширение, начиная с одинаковых почти концентраций (1:500 для инфуза и 1:600 для экстракта). Расширение сосудов в этих случаях нарастает постепенно и, достигнув максимума (в 4,5 — 35%), держится на нем все время пропускания.

Отмывание чистым Рингером постепенно устраняет это расширение, и число капель устанавливается на первоначальной величине. Инфуз же нашего препарата спорыньи давал то сужение, то расширение, тогда как экстракт ее — только сужение. На ухе кролика сосудорасширяющее действие склероцинии, в общем, выражено не особенно резко; инфузы 1:100 дают расширение не более 35%, а экстракты 1:100 — в 16%. Если по наступлении расширения сосудов пропускать вместе с склероцинией адреналин, то он суживает сосуды так же как и без склероцинии.

Можно поэтому предположить, что расширение сосудов от склероцинии зависит не от паралича сосудосуживающих волокон. Расширение сосудов, получавшееся в наших опытах от инфуза спорыньи, зависело повидимому от паралича сосудосуживающих волокон, ибо пропускание адреналина в таких случаях не вызывало сужения или давало лишь очень слабое сужение.

На основании указанных соотношений можно предположить, что в склероцинии не имеется, повидимому, веществ, кои действовали бы на сосуды уха кролика по типу эрготоксина. Действие склероцинии на эти сосуды отличается от действия спорыньи как меньшей интенсивностью, так часто и другим характером.

Б. Опыты на сосудах конечностей и печени лягушки. Опыты на сосудах конечностях лягушки производились по методу Тренделенбурга в модификации Писемского.

Инфуз склероцинии оказывал на сосуды конечностей действие начиная с концентрации 0,04% и выше. Действие было не одинаково и не постоянно. Иногда было сужение, а чаще—расширение сосудов, а иногда действие на сосуды отсутствовало даже при очень значительных (3%) концентрациях.

14/II 1928 г. Ухо кролика.

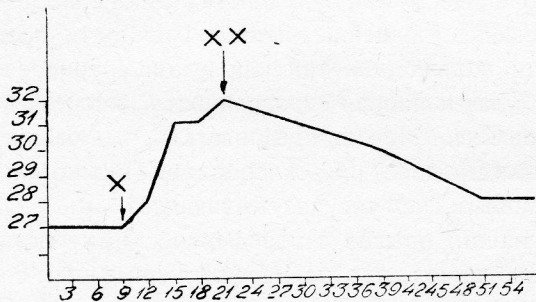


Рис. 1. Смена чистого Рингеровского раствора на экстр. склероц. 1:400. Смена раствора экстракта на чистый Рингеровский раствор. На ординате число капель. На абсциссе время в минутах.

Действие крепких (1 — 5%) экстрактов склероцинии было более однообразно, проявляясь в расширении сосудов конечностей. Изменение просвета сосудов конечностей достигает максимума, в среднем, через 8—12' от начала пропускания. Расширение от экстрактов быстро проходит при отмывании сосудов чистым Рингеровским раствором, при чем число капель возвращается к первоначальной норме; иногда же просвет сосудов по отмывании становится немного уже нормы. Отмывание же суженных от инфуза склероцинии сосудов никогда не давало полного восстановления первоначального просвета сосудов.

Инфузы и экстракты спорыньи вызывали на конечностях лягушки расширение сосудов, в общем, более интенсивное, чем склероциния в тех же дозах.

На сосудах печени лягушки опыты производились по методу Березина. Применялись инфузы и экстракты склеро-

ции и спорыньи. Склероциния, в противоположность спорынье, оказывала неодинаковое действие на сосуды печени, в зависимости от формы применения. Инфузы склероцинии, в концентрации от 0,1 до 10<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, вызывали всегда сужение на 18 — 33<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, а экстракты в концентрации от 1 до 5<sup>0</sup>/<sub>0</sub> — расширение на 6 — 21<sup>0</sup>/<sub>0</sub>.

Отмывание Рингером суженных склероцинией печеночных сосудов никогда не сопровождалось полным устранением сужения, а лишь уменьшением его. В данном случае наблюдается аналогия с отмыванием суженных сосудов конечностей.

Вероятно и здесь, как и в опытах с конечностями, сужение сосудов зависело, главнейше, или от отечности препарата, или от закупорки капилляров, так как в концентрированных инфузах всегда была неполная прозрачность, несмотря на повторное фильтрование. Можно предполагать, что расширяющее печеночные сосуды действие склероцинии нужно считать более для нее типичным, чем сосудосуживающее.

Из всех наших опытов с периферическими сосудами можно сделать общий вывод, что на перечисленные виды сосудов склероциния действует, главнейше, расширяющим образом.

### III. Опыты на вырезанных рогах матки морских свинок.

Опыты с экстрактами склероцинии и спорыньи производились по методу, принятому Государственной фармакопеей (7-е изд.) для валоризации спорыньи. Объем жидкости стаканчика, в котором находился рог матки, был равен 100 *см*<sup>3</sup>. В стаканчик прибавлялись определенные количества экстракта исследуемых веществ. Отмывание состояло в четырех- или пятикратной смене жидкости стаканчика. Применялись рога маток как девственных, так и рожавших свинок. Склероциния действует на матку свинок, начиная с концентрации в 0,2<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, а спорынья 0,1<sup>0</sup>/<sub>0</sub>.

Действие склероцинии на матку свинок походит на действие спорыньи. Она быстро вызывает тоническое сокращение девственной матки, находящейся в покое, и повышает тонус матки рожавшей, сокращающейся самостоятельно.

Тоническое сокращение матки от склероцинии, достигнув быстро максимума, довольно скоро начинает постепенно ослабевать. Отмывание Рингером способствует более быстрому устранению сокращения. В качестве примера описанного действия склероцинии приводится рис. 2 (рог девственной матки).

По силе действия на матку склероциния уступает спорынье; экстракт последней действует в меньших концентрациях, а при одинаковых со склероцинией концентрациях, сокращения матки гораздо выраженнее и длительнее.

Таким образом, склероциния действует на изолированные рога матки морских свинок качественно подобно спорынье, но количественно слабее.

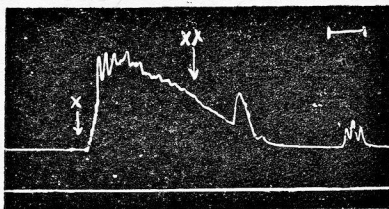


Рис. 2. X — 0,2 экстракт склероцинии. XX — отмывание. Масштаб = одной минуте как в данной, так и в дальнейших кривых.

#### IV. Опыты на изолированных отрезках тонких кишек кроликов и кошек.

Опыты по методике Магнуса. Склероциния, а параллельно и спорынья, применялись как в форме инфузов (кишки кроликов и кошек), так и в форме экстрактов (кишки кошек). Как инфуз, так и экстракт склероцинии действует угнетающе на перистальтику изолированной кишки. Это действие обнаруживается через 10 — 15 секунд. Перистальтика или прекращается, или значительно ослабевает. Остановка перистальтики быстро прекращается самостоятельно или после отмывания чистым Рингеровским раствором. При применении инфуза склероцинии отмечалось более слабое действие на изолированную кишку кроликов, чем на кишку кошек. Остановка движений кроличьей кишки очень непродолжительна и быстро проходит, тогда как восстановление первоначальных движений кошачьей кишки требовало, по большей части, отмывания Рингеровским раствором.

В качестве примера действия на кишку кролика приводится рис. 3.



Указанное действие склероцинии наступало ясно при концентрациях 0,02—0,5% инфуза и 0,3—0,4% экстракта. Спорынья действовала на изолированную кишку аналогично склероцинии, но значительно сильнее. Остановка перистальтики кишечника и расслабление кишечной мускулатуры от склероцинии и спорыньи до-

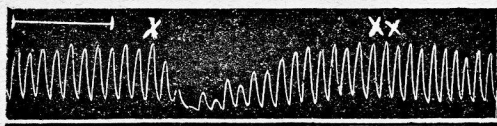


Рис. 3. X — 5 см<sup>3</sup> 10% инфуза склероцинии, инфуз амфотерной реакции. XX — отмывание.

вольно быстро устраняется пилокарпином (0,3 мг солянокислого пилокарпина), дающим сокращения с повышением тонуса. С другой стороны заме-

чалось, что после предварительного воздействия пилокарпина, дозы склероцинии, превышающие вдвое обычно активные, уже не дают расслабления кишечника, или же только мимолетное.

Из этих соотношений можно предварительно предположить, в общем, что ослабление склероцинией перистальтики кишечника происходит от действия ее на нервный двигательный прибор кишечника.

#### V. Опыты с сердцем лягушки.

В этих опытах применялся только экстракт склероцинии. Опыты производились по двум методам: 1) над изолированным по Березину сердцем и 2) на сердце *in situ*, когда приводящая канюля вставлялась в брюшную вену, а жидкость вытекала из перерезанной аорты. Оба метода дали одинаковые результаты; только при втором методе, для одинаковых с первым количественных результатов требовались большие концентрации экстракта, что зависело, по видимому, от прохождения раствора через печень.

Заметные изменения в работе сердца лягушки от склероцинии начинались с концентрации экстракта в 0,4%.

С этих концентраций склероциния, спустя 5' от начала пропускания, урежает ритм сердца, около 30%. С концентрации же в 0,5% и выше начинает проявляться своеобразное действие склероцинии на сердце, сказывающееся и на ритме и на то-

ничности, а также и на возбудимости сердечной мышцы. Наблюдается, в общем, следующая картина: вначале наступает или постепенное счижение амплитуды сокращений, или же — некоторое увеличение; все это сменяется потом заметным урежением ритма, переходящим в диастолическую остановку. Остановка наступает или быстро, через 1 — 2', или медленно, через 25 — 28' от начала пропускания. Эта остановка длится максимум 1 — 2' и при продолжающемся пропускании склероцинии сменяется рядом своеобразных изменений в работе сердца. Оно вновь начинает сокращаться, амплитуда сокращений делается значительно выше нормы, при крайне иррегулярном и, большей частью, замедленном ритме; отмечается неравномерность и силы сокращений. Такая работа сердца может продолжаться 1½ — 2 часа, а иногда и больше. В большинстве случаев за этим периодом наступает, при продолжающемся пропускании склероцинии, длительная диастолическая остановка сердца; она, в свою очередь, очень быстро, через 1 — 1½', устраняется отмыванием сердца чистым Локковским раствором.

Возобновившиеся после отмывания сокращения бывают большей, чем в норме, силы и постепенно переходят на ритм и амплитуду, бывшие до пропускания склероцинии.

Примером описанной картины может служить рис. 4 (стр. 298 — 299).

Аналогичные изменения происходят и при более высоких (1 — 2%) концентрациях экстракта, но остановка сердца в этих случаях наступает гораздо скорее.

При очень высоких концентрациях, например при впрыскивании в приводящую трубку 0,2 см<sup>3</sup> экстракта склероцинии, остановка сердца наступает тотчас же, но сердце все же постепенно оправляется в дальнейшем.

Для ориентировочного выяснения механизма действия склероцинии на сердце лягушки, были поставлены комбинированные опыты с атропином, пилокарпином, физостигмином, никотином, адреналином, кофеином и склероцинией. Предварительное 10' пропускание серноокислого атропина (1:4000) нисколько не изменяло характера последующего действия 2% экстракта склероцинии; больше того, остановленное склероцинией сердце так же легко отмывается указанным раствором атропина и

быстро начинает сокращаться, как и под влиянием чистого Рингеровского раствора. Повидимому, склероциния замедляет ритм сердца и производит остановку его не через возбуждение тормозящих волокон блуждающего нерва. Точно также не сказывалось на последующем действии склероцинии и предвари-

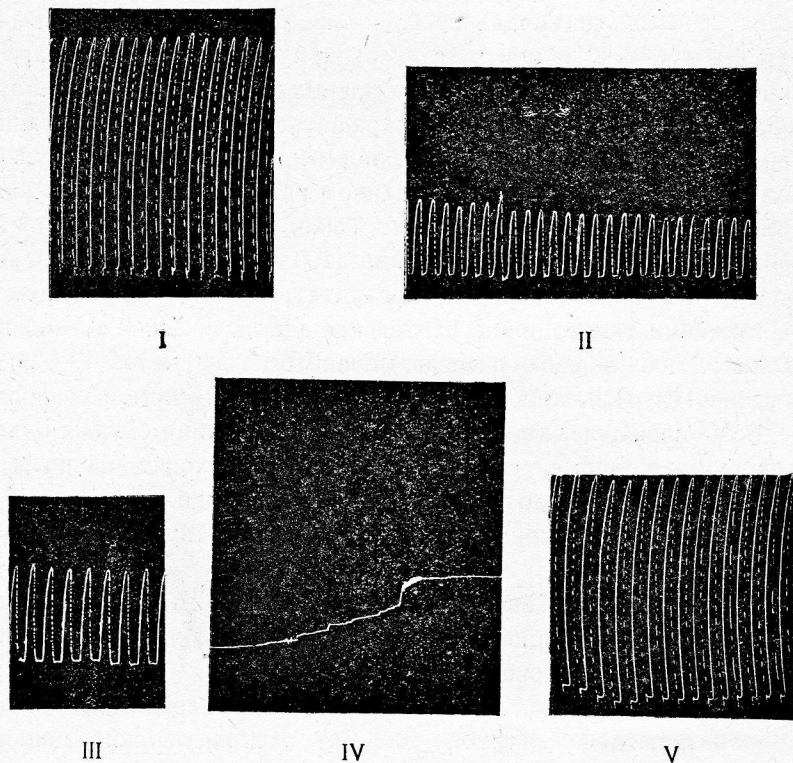


Рис. 4. I—норма; II—через 2' от начала пропускания 0,5% экстр. склероцинии; III—через 20'; IV—через 23'; V—через 27'.

тельная пилокарпинизация сердца (пилокарпин 1:10,000). Аналогичная картина получалась и в опытах с физостигмином и никотином.

Из этих комбинаций склероцинии с парасимпатикотропными как парализующими, так и возбуждающими веществами можно предполагать, что точка приложения действия склероцинии на сердце лягушки лежит не в приборе блуждающего нерва.

Предварительная адренализация сердца также несколько не сказывается на последующем действии склероцинии. С другой стороны, адреналин, примененный в заведомо активных для сердца дозах, не в состоянии, при продолжающемся пропусканьи склероцинии, устранить остановку сердца от крепких рас-

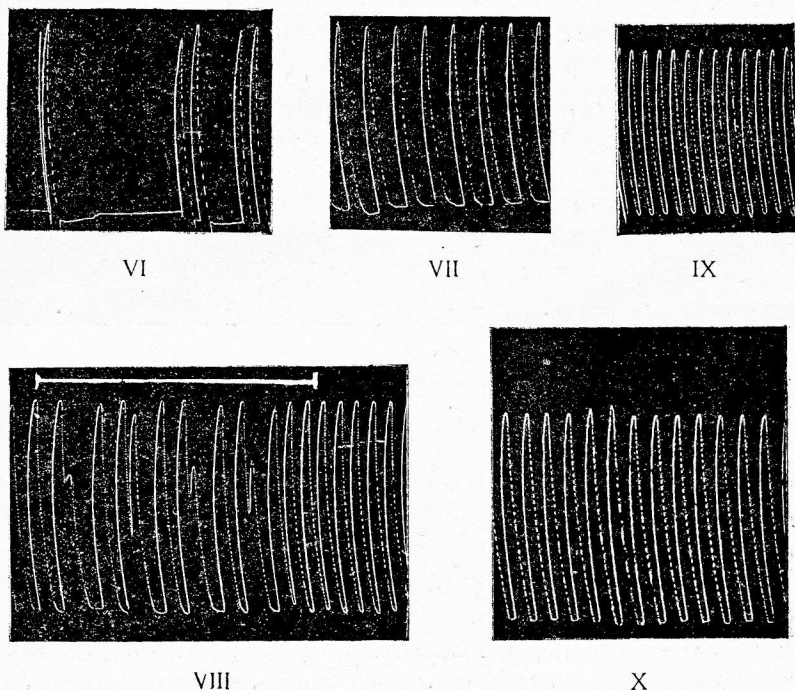


Рис. 4 (продолж.). VI — через 45'; VII — через 2 ч.; VIII — через 1' от начала отмывания; IX — через 10 и X — через 50'.

творов экстракта, в то время как отмывание чистым Рингеровским раствором быстро восстанавливает работу сердца. В противоположность адреналину, указанную остановку сердца от склероцинии удастся временно устранить кофеином, что видно из рис. 5 (стр. 300).

На основании указанных опытов можно выставить такие предположения относительно механизма действия склероцинии на сердце лягушки:



а) Склероциния угнетает симпатические нервы сердца или понижает их возбудимость (отсутствие действия адреналина), а это ведет к перевесу парасимпатического тонуса, в смысле торможения сердца (замедление ритма, понижение амплитуды, диастолическая остановка); торможение тем сильнее, чем выше концентрация (иррегулярный пульс перед остановкой от слабых и быстрая диастолическая остановка от крепких растворов); с этой точки зрения понятно, до известной степени, восстановление работы сердца при отмывании его атропином.

б) Склероциния действует на сердечную мышцу, понижая ее возбудимость. Прямые опыты показали, что остановившееся от крепких (2%) растворов экстракта склероцинии сердце ста-



Рис. 5. Сердце остановлено 2% экстр. склероцинии. При X через 20' от начала пропускания склероцинии введен в трубку 1 см<sup>3</sup> 1% раствора чистого кофеина.

новится невозбудимым к раздражению электрическим током как со стороны предсердий, так и желудочка, что видно из рис. 6.

Сердце остается невозбудимым все время, пока через него протекает склероциния; при смене же ее на чистый Рингеровский раствор сердце, приблизительно уже через минуту, начинает отвечать на каждое раздражение предсердий или желудочка отдельными сокращениями, а при дальнейшем отмывании начинает и самостоятельно сокращаться. Положительный результат от кофеина (рис. 5) говорит, повидимому, тоже за устранение возбудимости сердца.

Из полученных соотношений мы, не предпринимая вопроса, на что требуются дальнейшие опыты, допускаем, как более вероятное, второе предположение о механизме действия склероцинии на сердце лягушки.

Для приблизительного, ориентировочного, выяснения характера действующих составных частей склероцинии, хотя бы в отношении сердца, были поставлены следующие опыты. Холод-

ный 3<sup>0</sup>/<sub>0</sub> настоек склероцинии на рингеровском растворе (настаивалось 24 ч.) вызывал лишь замедление сердечного ритма, без остановки и описанных характерных изменений. 1<sup>0</sup>/<sub>0</sub> спиртовой экстракт быстро вызывал лишь резкое увеличение амплитуды сокращений и небольшое учащение ритма, сменявшееся в дальнейшем замедлением. Экстракт склероцинии, обработанный уксуснокислым свинцом, тоже вызывал лишь небольшое увеличение амплитуды сокращений и урежение ритма сердца. Можно заключить, что действующие на сердце лягушки вещества извлекаются из склероцинии гораздо полнее горячей водой, чем при экстракции ее холодным Рингером или горячим спиртом. Не исключена возможность наличия в склероцинии и нескольких фармакодинамически активных веществ.

#### VI. Опыты с кровяным давлением.

Опыты производились главнейше на кошках и отчасти на собаках, только с экстрактом склероциний. Животные усыплялись уретаном (1,5 г на 1 кг) внутривенно. Давление измерялось в сонной артерии. Экстракт вводился в бедреную вену.

У кошек, начиная с 0,15 г на 1 кг экстракта склероцинии, а у собак с 0,4 на 1 кг наблюдалось заметное падение общего кровяного давления почти сейчас же по введению, и постепенное возвращение его к норме; у кошек, напри-

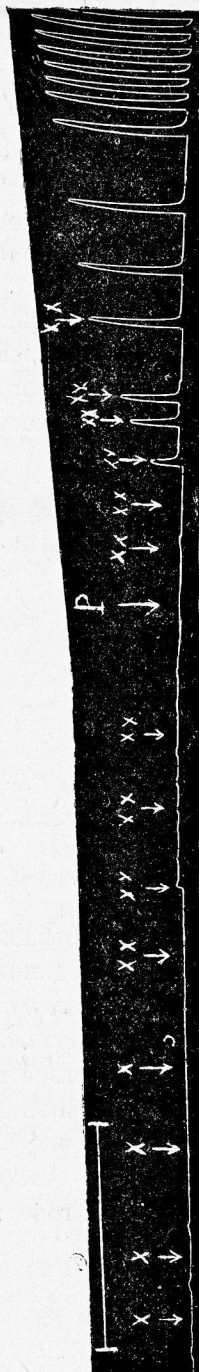


Рис. 6. Сердце остановлено 2<sup>0</sup>/<sub>0</sub> экстр. склероц. 12--16 я мин. прохождения экстр. склероц., X — раздражение желудочка, XX — раздражение предсердий. При P — отмывание Рингеровским раствором.

мер, при дозах 0,5 — 1,0 на 1 кг, давление выравнивалось приблизительно через  $1\frac{1}{2}$  — 2'. На кимограмме замечалось также увеличение амплитуды пульсовых волн.

Для иллюстрации приводится рис. 7.

При введении кошкам смертельных доз склероцинии, например 4 — 4,5 г на 1 кг, кровяное давление быстро и резко падает; сердце делает несколько более сильных, чем в норме, сокращений и останавливается; дыхание прекращается через некоторое время после остановки сердца.

Падение кровяного давления надо отнести, повидимому, за счет периферического действия склероцинии, за что говорят

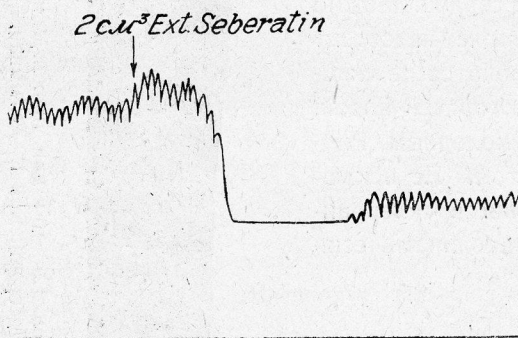


Рис. 7

вышеописанные опыты на изолированных сосудах, где склероциния действовала сосудорасширяюще. Предварительное и одновременное со склероцинией внутривенное введение хлористого бария (1 мг на 1 кг), например, кошкам значительно ослабляло понижение кровяного давления от

склероцинии. Адреналин быстро устранил понижение кровяного давления от склероцинии. Одновременное введение экстракта склероцинии и адреналина в дозах, дающих одинаковый по величине, хотя и противоположный эффект, несколько не ослабляло первоначального действия адреналина. Из этих соотношений можно допустить, что вызываемое склероцинией падение кровяного давления зависит не от паралича сосудосуживающих нервов, а, повидимому, от ослабления тонуса мышечных волокон сосудов, за что отчасти говорят опыты с хлористым барием.

## VII. Влияние склероцинии на дыхание.

Так как при изучении общего действия склероцинии всегда замечались, особенно у мышей, изменения со стороны дыхания,

то и были поставлены специальные опыты на кроликах, мышях и лягушках, для ближайшего изучения этих изменений.

У кроликов, под уретановым наркозом, дыхательные движения записывались воздушной капсулой; склероциния вводилась им в ушную вену. Кроме того, у них производилось также измерение дыхательного объема газовыми часами. У мышей, наркотизированных хлорал-гидратом, или же децеребрированных, дыхательные движения записывались рычажком, зацепленным за кожу груди. Склероциния вводилась или подкожно, или в вену хвоста. У лягушек, обездвиженных сернокислой магnezией, рычажок зацеплялся за кожу дна рта; склероциния вводилась подкожно.

Только в опытах на кроликах были получены определенные, однообразные результаты, выразившиеся в учащении дыхания, сопровождавшемся снижением амплитуды дыхательных движений и небольшим уменьшением минутного объема вдыхаемого воздуха.

Изменения дыхания особенно сильно выступали при применении относительно больших доз склероцинии. Эти явления стояли, по видимому, в связи с угнетающим действием склероцинии на центральную нервную систему.

У мышей же и лягушек наблюдалась весьма непостоянная и неправильная картина.

#### Выводы.

1. *Sclerotinia Libertiana* не является вполне индифферентной для животного организма. Кроме общей токсичности, она обладает и рядом «системных» действий.

2. Общая токсичность склероцинии значительно уступает токсичности спорыньи, хотя бы в отношении белых мышей и лягушек, при применении ее в форме инфуза.

3. Лягушки более резистентны к склероцинии, чем белые мыши.

4. На изолированных сосудах уха кролика, конечностей и печени лягушки склероциния, в форме экстракта, вызывает расширение; в форме же инфуза действует неодинаково: сосуды уха расширяет, сосуды конечностей то расширяет, то



суживает, сосуды печени — суживает. Типичным для склероцинии нужно, повидимому, считать расширение периферических сосудов.

5. На изолированных рогах матки морской свинки склероциния вызывает тетанические сокращения, напоминающие сокращения от спорыньи, но уступающие последней по силе действия.

6. На изолированных кишках кроликов и кошек склероциния вызывает временное ослабление и — остановку перистальтики.

7. На сердце лягушки склероциния дает довольно сложную, пока трудно объяснимую картину действия, выражающуюся главнейше в ослаблении амплитуды сокращений и замедлении ритма, а также в остановке сердца, легко устранимой отмытием, и в потере возбудимости сердечной мышцы к раздражению током. На фоне указанных изменений выступают также и периоды усиленной и учащенной сердечной работы. Склероциния действует, повидимому, главным образом непосредственно на сердечную мышцу, ослабляя ее возбудимость, а может быть и затрудняя проводимость.

8. Общее кровяное давление при внутривенном введении склероцинии понижается от ослабления, повидимому, тонуса мышц сосудов.

9. Склероциния изменяет дыхание, вызывая (у кроликов) учащение дыхания, снижение амплитуды дыхательных движений и уменьшение дыхательного объема. Действие, повидимому, центральное.

10. Желательно дальнейшее изучение *Sclerotinia Libertianae* как с фармакодинамической, так и с химической стороны.

(Поступила в Редакцию 23 февраля 1929 г.)

ÜBER DIE PHARMAKOLOGISCHEN EIGENSCHAFTEN DER  
*SCLEROTINIA* LIBERTIANA.

*S. D. Sokolow.*

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Woronesch.

Der Pilz der *Sclerotinia Libertiana* ist nicht ganz indifferent gegenüber dem tierischen Organismus. Die allgemeine Toxicität der *Sclerotinia* ist bedeutend geringer als die des Mutterkorns. Frösche sind mehr widerstandsfähig gegen die *Sclerotinia* als weisse Mäuse. Auf isolierten Gefässen des Kaninchenohrs und der Froschbeine und der Froschleber ruft *Sclerotinia*, in Form eines Extractes, Erweiterung hervor; in Form eines Aufgusses aber wirkt sie verschieden.

Als typische Wirkung auf die peripheren Gefässe muss man augenscheinlich die Wirkung der Extracte der *Sclerotinia* annehmen.

Auf isolierten Hörnern des Meerschweinchenuterus ruft die *Sclerotinia* tetanische Contractionen hervor, die an die Contractionen durch Mutterkorn erinnern, aber in der Stärke der Wirkung den letzteren nicht gleichkommen. Bei isolierten Darmen von Kaninchen und Katzen ruft *Sclerotinia* eine zeitweilige Erschlaffung und Aufhören der Peristaltik hervor. Bei Froschherz giebt *Sclerotinia* ein ziemlich compliciertes, vorläufig schwer zu erklärendes Bild der Wirkung, das sich hauptsächlich in der Abschwächung der Amplitude und in der Verlangsamung des Rythmus ausdrückt, aber auch im Stillstand des Herzens, der leicht durch Abwaschen mit Ringer beseitigt werden kann, und — im Verlust der Erregbarkeit des Herzmuskels für Reizung durch den Strom. Es können gleichfalls Perioden von verstärkter und frequenter Arbeit des Herzens hervortreten. Die *Sclerotinia* wirkt, augenscheinlich, hauptsächlich unmittelbar auf den Herzmuskel, indem sie seine Erregbarkeit schwächt, aber vielleicht auch die Leistungsfähigkeit erschwert. Der allgemeine Blutdruck vermindert sich bei intravenöser Ein-

führung der Sclerotinia, augenscheinlich in Folge von Schwächung des Tonus der Gefäßmuskeln. Die Sclerotinia verändert die Athmung, indem sie (bei Kaninchen), eine schnellere Athmung, eine Verminderung der Amplitude der Athmungsbewegungen und eine Verkleinerung des Athmungsumfangs hervorruft. Diese Wirkung ist augenscheinlich zentral.



---

Ответственный редактор *В. В. Савич*.

Ленинградский Областлит № 31242.

П. 20. Гиз № 31915|М.

Тираж 1000 экз.

Тип. им. Бужарина. Ленинград, ул. Моисеенко, 10.