

147.605 9

Изъ Юрьевского Фармакологическаго Института проф.
С. I. Чирвинскаго.

Героинъ и кодеинъ

(діацетиль- и метиль-морфинъ)

и

ихъ сравнительное фармакологическое дѣйствіе на жи-
вотный организмъ.

(Экспериментальное изслѣдованіе.)

ДИССЕРТАЦІЯ
на степень доктора медицины.

М. А. Ладыженскаго.

Dr. med. Вюрцбург. Универс.

Официальные оппоненты:

Проф. д-ръ Н. А. Савельевъ, проф. д-ръ К. К. Дегіо и проф. д-ръ
С. I. Чирвинскій.

Юрьевъ.

Типографія К. Маттисена.

1901.



Печатано съ разрѣшенія Медицинскаго факультета
ИМПЕРАТОРСКАГО Юрьевскаго Университета.

Г. Юрьевъ, 8 декабря 1901 года.
№ 1556.

Деканъ: В. Нурчинскій.

В. 160201

Введение.

Запросы современной терапіи съ каждымъ днемъ становятся все разнообразнѣй, все многосложнѣй. Специализація многочисленныхъ болѣзней человѣческаго организма по роду заболѣваго органа и по характеру даннаго заболѣванія повлекла за собой и специализацію терапіи, которая стремится къ отысканію и примѣненію врачебныхъ средствъ съ спеціальными свойствами и специфическимъ дѣйствіемъ. Современный терапевтъ уже не довольствуется тѣмъ, что въ состояніи устранить чувство болѣзненнаго состоянія или недомоганія у своего пациента; для современнаго терапевта мало, когда имѣющееся въ его рукахъ средство въ состояніи лишь на короткое время поднять дѣятельность отдѣльныхъ органовъ, подвергшихся заболѣванію. Его также мало удовлетворяетъ возможность доставить временный покой возбужденному органу или на время устранить ощущеніе боли. Съ другой стороны, современная терапія требуетъ чтобы каждое фармакологическое средство обладало однимъ какимъ нибудь опредѣленнымъ дѣйствіемъ и не оказывало бы на больной организмъ или органъ побочныхъ, неблагоприятныхъ вліяній.

Этимъ запросамъ современной терапіи въ послѣднее время старается удовлетворить синтетическая фармакологія, основанная на связи дѣйствія лѣкарства съ его химическимъ строеніемъ ¹⁾.

1) Sigmund Fränkel. Die Arzneimittel-Syntese auf Grundlage der Beziehungen zwischen chemischem Aufbau und Wirkung. Berlin 1901.

Синтетическая фармакологія, стремясь къ отысканію лѣкарственныхъ средствъ, находящихся уже готовыми въ неорганическомъ или же въ растительномъ и животномъ мірѣ и, занимаясь изученіемъ связи между химическимъ строеніемъ вещества и его фізіологическими свойствами, старается, чтобы эти средства и вещества обладали лишь той химической группировкой извѣстныхъ элементовъ, которой присуще извѣстное фармакодинамическое дѣйствіе, или же она пытается вводить въ данное основное вещество тѣ или инныя химическія группы, чтобы ослабить его дѣйствіе.

Фармакологическій синтезъ совсѣмъ не задается цѣлью создать лѣкарственное вещество такимъ, какимъ оно находится въ природѣ. Ему важно лишь добиться возможности построить ту основу, то ядро даннаго средства, которымъ принадлежать интересующія изслѣдователя тѣ или другія свойства. Важно сложить остовъ не въ цѣломъ, какъ онъ построенъ въ природномъ веществѣ, а важна лишь извѣстная группировка составляющихъ его элементовъ, съ которой именно и связано данное дѣйствіе.

Путемъ синтеза или видоизмѣненія извѣстнаго препарата пытаются придать основнымъ веществамъ свойства имъ не присущія: средствамъ, которыя должны проявлять свои дѣйствія въ кишечникѣ — нерастворимость въ желудочномъ сокѣ; горькимъ препаратамъ — безвкусіе; мѣстно раздражающимъ и ѣдкимъ — нейтральное дѣйствіе на слизистыя оболочки; плохо растворимымъ и плохо усвояемымъ — легкую растворимость и быструю усвояемость и т. д.. Другая задача синтетической фармакологіи — это видоизмѣненіе лѣкарственнаго средства, лишивъ его путемъ синтетическихъ вариаций постороннихъ неблагопріятныхъ для животнаго организма вліяній. Такимъ образомъ, для химика-фармаколога явилась возможность синтетически создавать вещества, пока еще не найденныя въ природѣ, и отыскивать такія, которыми можно бы пользоваться какъ лѣкарствами съ строго опредѣленнымъ дѣйствіемъ. Въ настоящее время новыхъ

веществъ уже найдено много. Ихъ примѣняютъ, пробуютъ, восторженно встрѣчаютъ и пессимистически забрасываютъ; но съ ненасытимой жадностью и неостывающимъ рвеніемъ продолжаютъ искать все новыхъ.

И это вполне понятно.

Организмъ человѣка и высшихъ животныхъ съ его сложнымъ строеніемъ и многочисленными отправлениями постоянно подвергается различнымъ вліяніямъ и разнообразнымъ воздѣйствіямъ какъ окружающихъ климато-теллурическихъ условій, такъ и окружающаго органическаго міра. Кромѣ того, этому же организму приходится вести борьбу съ вредными продуктами, которые онъ самъ же вырабатываетъ и которые онъ частью выбрасываетъ, частью же осредняетъ и обезвреживаетъ. Еще ббольшую борьбу приходится вести высшимъ организованнымъ существамъ съ многочисленными чужеядными, которыя, попавъ въ животный организмъ, вырабатываютъ въ немъ ядовитыя вещества, ведущія животное къ гибели. Современная біологія старается проникнуть въ великую тайну, почему особи одного вида безразличны къ вліянію даннаго организованнаго или неорганизованнаго вещества, а особи другого вида подвергаются сильному вліянію или разрушенію отъ воздѣйствія тѣхъ же веществъ. Почему различныя особи того же вида разнo реагируютъ какъ на нѣкоторыя фармакологическія средства, такъ и на нѣкоторыя болѣзнетворныя организмы?

Каковы тѣ вещества, которыя обращаются въ тѣлѣ невоспріимчиваго животнаго и страхуютъ его отъ гибели при нашествіи самыхъ опасныхъ микроорганизмовъ? Почему удаленіе или болѣзненное измѣненіе нѣкоторыхъ органовъ, съ неизвѣстными даже отправлениями, вызываетъ рѣзкій переворотъ во всей жизнедѣятельности организма?

Стоитъ только отыскать спасительный для даннаго животнаго вида антитоксинъ и способъ иммунизации животнаго, незастрахованнаго присутствіемъ собственнаго про-

тивоядія, найденъ. Стоитъ только пайти надлежащій суррогатъ удаленнаго или болѣзненно измѣненнаго органа, въ видѣ ли вытяжки изъ подобныхъ же органовъ, хотя бы и другого вида животныхъ, или же химическимъ путемъ при помощи синтеза — и цѣлебное средство на лицо.

Пока современная біологія и подчиненныя ей серо- и органотерапія заняты рѣшеніемъ этихъ вопросовъ, фармакологія и подчиненная ей фармакотерапія заняты рѣшеніемъ своихъ: онѣ ищутъ веществъ, способныхъ бороться съ болѣзненными припадками человѣческаго и животнаго организмовъ и не обладающихъ побочными нежелательными свойствами; онѣ ищутъ способовъ устранить эти побочныя вліянія путемъ синтеза и путемъ замѣщеній тамъ, гдѣ эти вліянія мѣшаютъ основному дѣйствію найденнаго фармакологическаго средства.

Серо- и органотерапія идутъ пока обособленнымъ отъ фармакологіи и фармакотерапіи путемъ. Сывороточное лѣченіе стремится стать на твердую почву универсальныхъ предохранительныхъ прививокъ, а опотерапія ищетъ вѣрныхъ и успѣшныхъ способовъ возстановливать потерянную или ослабленную дѣятельность того или другого органа.

Но на какую бы высоту ни поднялись научная профилактика и научное возстановленіе дѣятельности органа его суррогатомъ, они не сдѣлаютъ лишними въ области терапіи, какъ симптоматическіе, такъ и специфическіе химическіе лѣкарственные агенты.

Къ сожалѣнію, дѣйствительно пригодныхъ средствъ добыто пока весьма мало. Больше всего появляются разновидности уже существующихъ средствъ, ничѣмъ не отличающіяся отъ послѣднихъ. Для распространенія, однако, новымъ препаратамъ приписываются особенно благоприятныя дѣйствія. Благодаря наводненію фармацевтическаго рынка все новыми и новыми средствами, не рѣдко пускаемыми химическими фабриками въ обращеніе съ заманчивыми описаніями ихъ чудодѣйственныхъ и специфическихъ свойствъ,

которыя въ практикѣ не оправдываются, практическіе врачи въ настоящее время стали относиться къ новымъ лѣкарствамъ съ большимъ недоумѣніемъ.

Но подобная борьба съ господствующимъ нынѣ чрезмѣрнымъ стремленіемъ варіировать лѣкарственные вещества и съ конкуренціею химическихъ фабрикъ, выпускающихъ и рекламирующихъ средства негодныя, или даже вредныя въ терапіи, врядъ ли цѣлесообразна.

Такъ нетрудно порой отвергнуть и лѣкарства дѣйствительно цѣнныя. Лучшее средство, говоритъ S. Frankel¹⁾, сократить производство новыхъ рекламированныхъ средствъ, это — „расширить фармакологическія познанія врачей, познакомить ихъ съ направленіями, цѣлями и методами химиковъ и научить строго отличать между появленіемъ новыхъ дѣйствительныхъ основныхъ препаратовъ и различнаго рода разновидностями старыхъ или новыхъ дѣйствующихъ средствъ.“

Въ весьма недавнее время нѣкоторыя фабрики фармацевтическихъ препаратовъ пустили въ обращеніе нѣсколько производныхъ морфина (діонинъ, перонинъ, героинъ), которыя обратили на себя вниманіе, какъ фармакологовъ, такъ и терапевтовъ.

Болѣе всего посчастливилось въ этомъ отношеніи діацетилъ-морфину (героину). Этотъ новый дериватъ морфина за короткій промежутокъ времени послѣ его появленія послужилъ предметомъ многихъ изслѣдованій, какъ чисто фармакологическихъ, такъ и клиническихъ. Изслѣдованія эти привели разныхъ авторовъ къ противорѣчивымъ выводамъ и дали поводъ къ возникновенію спора, порой довольно страстнаго.

Въ виду этого, и въ виду того что изслѣдованія діацетилъ-морфина (героина) съ фармакологической стороны до настоящаго времени ограничивались большей частью на-

1) I. с. Введеніе стр. XVI.

блѣденіями надъ его дѣйствіемъ на дыханіе у животныхъ, являлось весьма умѣстнымъ подвергнуть это средство дальнѣйшему испытанію относительно его фармакодинамическихъ свойствъ: изучить его вліяніе на общее состояніе холодно- и теплокровныхъ животныхъ, выяснить его дѣйствіе на вазомоторный центръ, на сердце, на сосудистую и нервную системы.

Съ другой стороны, являлось весьма желательнымъ сравнить фармакологическое дѣйствіе героина съ фармакологическими свойствами кодеина. Послѣднее представляется весьма интереснымъ ужъ и по тому обстоятельству, что, разбирая дѣйствіе того и другаго средства, нѣкоторые изслѣдователи ставятъ терапевтическое значеніе героина выше кодеина.

По предложенію многоуважаемаго профессора С. І. Чирвинскаго я взялъ на себя выполненіе названной задачи. Опыты производились мной въ фармакологическомъ Институтѣ Юрьевскаго Университета на лягушкахъ, кроликахъ, кошкахъ и собакахъ.

Краткій очеркъ

химическихъ и фармакологическихъ свойствъ морфина и его производныхъ: метилъ- и діацетилъ-морфина¹⁾.

Прежде чѣмъ приступить къ изложенію химическихъ и фармакодинамическихъ свойствъ препаратовъ, составляющихъ предметъ моей скромной работы, позволю себѣ, для нѣкоторой полноты послѣдней, въ краткихъ чертахъ коснуться общей характеристики основного вещества этихъ производныхъ — морфина.

Морфинъ — первый алкалоидъ, добытый изъ растительнаго царства — впервые найденъ въ 1806 г. нѣмецкимъ аптекаремъ Sertürner'омъ, который въ 1817 г. обнародовалъ свое изслѣдованіе: „Ueber das Morphinum, eine neue salzfähige Grundlage und die Mekonsäure als Hauptbestandteile des Opiums.“ Laurent опредѣлилъ его формулу: $C_{17}H_{19}NO_3 + H_2O$. Этотъ алкалоидъ стоитъ во главѣ цѣлой группы веществъ съ сильно основными свойствами. Эту группу, въ которой предполагается присутствіе оксазинового кольца (Oxazirring) и которая отличается сильно ядовитыми

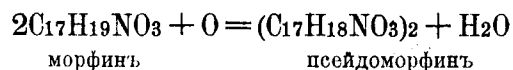
1) Dr. Amé Pictet. Die Pflanzenalkaloide und ihre chemische Konstitution. In deutscher Bearbeitung von Dr. Richard Wolffenstein. 2 Aufl. Berlin. 1900. стр. 237 и слѣд.

Dr. Julius Schmidt. Ueber die Erforschung der Konstitution und die Versuche zur Synthese wichtiger Pflanzenalkaloide. Stuttgart. 1900. стр. 161 и слѣд.

Dr. Sigmund Fränkel. l. c.

свойствами, представляют: морфинъ, кодеинъ, псейдоморфинъ и тебаинъ.

Морфинъ составляет главную часть алкалоидовъ (3%—23%), заключающихся въ сгущенномъ сокѣ маковыхъ головокъ снотворнаго мака (*Papaver Somniferum* L.). Изъ другихъ растений морфинъ найденъ въ *Argemone mexicana* L. (*Papaveraceae*) и въ *Humulus lupulus* L. (*Canabineae*). Морфинъ принадлежитъ къ 3-основнымъ алкалоидамъ. Въ то же время онъ является одноатомнымъ феноломъ. Въ растворѣ съ щелочами онъ образуетъ соли, которыя содержатъ одинъ атомъ металла и разлагаются при помощи углекислоты. При воздѣйствіи галогеннаго алкила, въ присутствіи йодкаго кали, морфинъ образуетъ эстеры, въ которыхъ одинъ атомъ водорода морфина замѣщенъ алкогольнымъ остаткомъ. Съ другой стороны, морфинъ даетъ диацильные и дибензоильныя соединения. Отсюда можно заключить, что морфинъ имѣетъ два водныхъ остатка, изъ которыхъ одинъ — водный остатокъ фенола, а другой — алкоголя. Морфинъ очень легко окисляется. Уже на холоду онъ возстаиваетъ соли золота и серебра и йодную кислоту. Кромѣ того, въ щелочномъ растворѣ онъ окисляется кислородомъ воздуха; онъ окисляется также азотистой кислотой, марганцовокислымъ кали, путемъ электролиза и пр. При всѣхъ этихъ реакціяхъ образуется неядовитое, въ щелочахъ растворимое вещество, которое было изслѣдовано подъ названіемъ оксиморфина, оксидиморфина и дигидроморфина (Schützenberger, Mayer, Nadler и Polstorff). Hesse доказалъ, что это соединеніе сходно съ псейдоморфиномъ ($C_{17}H_{18}NO_3$), который выдѣленъ изъ опія Pelletier и Thibouméry:

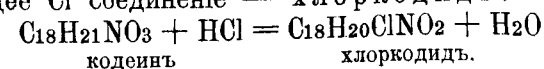


Структурная формула морфина лучше всего выясняется изъ анализа кодеина.

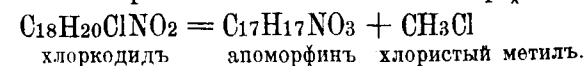
Кодеинъ выдѣленъ изъ опія Robiquet въ 1832 г.

Въ опіи онъ заключается отъ 0,2%—2%. Его формула определена Gerhardt'омъ въ 1843 г. — $C_{17}H_{17}NO(OH)(OCH_3)$.

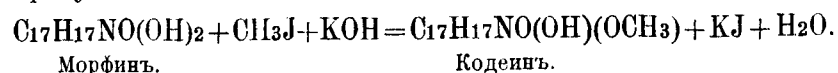
Кодеинъ заключаетъ, слѣдовательно, группу метила и является болѣе высокимъ гомологомъ морфина. Кодеинъ выдѣляется кристаллически безводно или съ воднымъ остаткомъ въ призмахъ или октаэдрахъ ромбической системы, плавится при 155° ; въ водѣ и щелочахъ почти нерастворимъ; въ спиртѣ, хлороформѣ и эфирѣ растворяется легко, даетъ щелочную реакцію и представляетъ тройное основаніе. Онъ имѣетъ горькій вкусъ и вращаетъ влѣво. Кодеинъ имѣетъ только одну гидроксильную группу. Галогены, азотная кислота дѣйствуютъ на кодеинъ, какъ на ароматическія соединенія, замѣщающимъ образомъ. Кодеинъ въ своихъ реакціяхъ имѣетъ нѣкоторое отношеніе къ диметиламину. Отсюда видно, что атомъ азота въ кодеинѣ непосредственно связанъ съ кольцомъ бензола. Со слабоокисляющими средствами кодеинъ, въ отличіе отъ морфина, не даетъ соединеній, подобныхъ псейдоморфину. Vonngerichten объясняетъ это такимъ образомъ: псейдоморфинъ образуется изъ морфина черезъ посредство свободнаго фенолгидроксила послѣдняго, который въ кодеинѣ уже замѣщенъ алкогольнымъ остаткомъ. Въ качествѣ однометильнаго ээира морфина кодеинъ имѣетъ съ нимъ много сходнаго. Близкое сходство этихъ двухъ алкалоидовъ установлено изслѣдованіями Matthiessen'a и Wright'a въ 1869 г., которые посредствомъ обработки кодеина крѣпкой соляной кислотой при 100° добились замѣщенія его гидроксильной группы атомомъ хлора, получивъ аморфное, содержащее Cl соединеніе — хлоркодиъ:



При нагреваніи этого соединенія съ H_2O вновь образуется кодеинъ, а съ соляной кислотой при 150° хлоркодиъ расщепляется въ хлористый метилъ и апоморфинъ:



Соляная кислота дѣйствуетъ, слѣдовательно, на кодеинъ, освобождая метиловую группу и одинъ молекулъ воды: получается то же, что при непосредственномъ отнятіи воды у морфина. Поэтому можно принять, что морфинъ и кодеинъ отличаются другъ отъ друга лишь тѣмъ, что одинъ изъ водныхъ остатковъ первого (феноловый) замѣщенъ во второмъ группой метила. Grimaux въ 1881 году доказалъ это тѣмъ, что перевелъ морфинъ въ кодеинъ посредствомъ обработки первого іодистымъ метиломъ въ присутствіи щелочи:



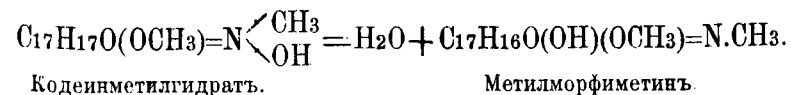
Knoll достигъ того же, подогрѣвая въ продолженіи 2-хъ часовъ спиртный растворъ морфина съ метиловосѣрно-кислымъ кали и съ небольшимъ прибавленіемъ щелочи.

Описанные способы добыванія кодеина, почти полная нерастворимость послѣдняго въ щелочахъ подтверждаютъ лишь то, что изъ обѣихъ гидроксильныхъ группъ въ морфинѣ замѣщается только фенолгидроксиль. Отсюда слѣдуетъ, что кодеинъ и морфинъ имѣютъ одну общую атомную группу:

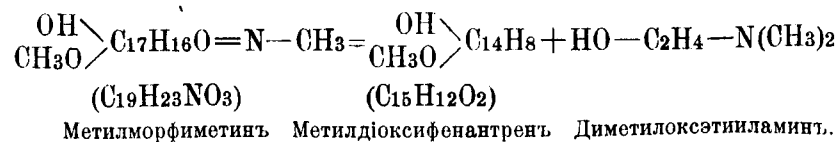


Hesse же доказалъ, что второй атомъ кислорода въ морфинѣ принадлежитъ группѣ алкоголя, а Vongerichten нашелъ, что третій атомъ O находится въ безразличномъ состояніи и, какъ въ эирахъ, 2 раза связанъ съ углеродомъ („Brückensauerstoffatom“). Изученіемъ молекулы интересующихъ насъ алкалоидовъ опія и выясненіемъ ея структуры занимались многіе изслѣдователи (Schrötter, Grimaux, Hesse, Vongerichten и O. Fischer, Knorr и др.). Нагрѣвая морфинъ съ цинковой пылью, Knorr и Vongerichten добыли главный продуктъ — фенантренъ $\text{C}_{14}\text{H}_{10}$; тутъ же образовались: амміакъ, триметиламинъ, пирроль, пиридинъ и проч. Такимъ образомъ морфинъ представляется дериватомъ фенантрена. Чтобы исключить,

однако, предположеніе, что при горячей обработкѣ морфина съ цинковой пылью фенантернъ могъ образоваться, какъ продуктъ новаго синтеза, необходимо было добиться того же результата обработкой алкалоида при низкой температурѣ. Въмѣсто морфина былъ подвергнутъ обработкѣ его монометиловый эиръ — кодеинъ. Кодеиніодметилатъ (метилморфиніодметилатъ) посредствомъ кипяченія съ ѣдкимъ натромъ легко превращается въ тройное основаніе подъ названіемъ метилморфиметинъ:

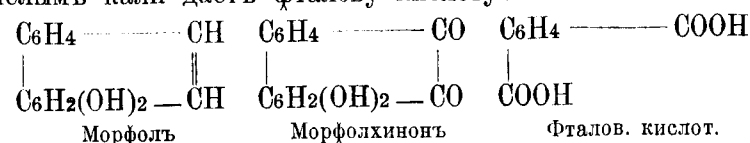


Отсюда слѣдуетъ, что и въ метилморфиметинѣ содержащее азотъ кольцо морфина открыто. Метилморфиметинъ содержитъ еще гидроксильную группу кодеина. Метилморфиметинъ представляетъ кристаллическое соединеніе, вращаетъ влѣво и не обладаетъ ни усыпляющими, ни болеутоляющими свойствами. Метилморфиметинъ сталъ какъ-бы ключемъ для пониманія химическаго строенія морфина и кодеина. Дѣло въ томъ, что при нагрѣваніи съ соляной кислотой или съ ангидридомъ уксусной кислоты метилморфиметинъ распадается на двѣ части: одну, содержащую азотъ и другую — безъ азота:

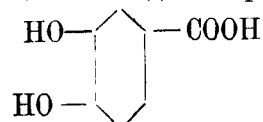


Безазотистая часть этого соединенія $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2$ представляется феноломъ. Своими общими свойствами и возможностью довести ея строеніе до фенантрена она является однометильнымъ эиромъ діоксифенантрена. Лежащій въ основѣ этого вещества діоксифенантренъ $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_2$ кратко названъ морфоломъ. Связь морфолола съ фенантrenomъ доказывается тѣмъ, что при посредствѣ хромовой кислоты первый переходитъ въ діоксифенантренхинонъ — такъ на-

зывается морфолхинонъ ($C_{14}H_8O_4$ образуетъ красныя хлопья). При этомъ превращеніи въ хинонъ обѣ гидроксильныя группы морфола остаются нетронутыми. Это доказываетъ, что онѣ не находятся въ связи съ стоящимъ въ срединѣ атомомъ углерода въ фенантренѣ. Затѣмъ оказалось, что обѣ гидроксильныя группы находятся въ одномъ кольцѣ. Это видно изъ того, что морфолхинонъ при окисленіи морганцово-кислымъ кали даетъ фталову кислоту:



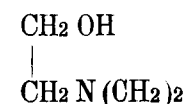
Эти оба водныхъ остатка находятся далѣе въ орто-положеніи по отношенію другъ друга; по крайней мѣрѣ, морфоль при плавленіи съ кали даетъ протокатеховую кислоту:



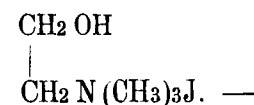
Кромѣ того, морфоль обладаетъ свойствомъ окрашивать вымоченныя волокна въ то время, какъ его метиловый эфиръ красящей способностью не обладаетъ. Это свойство принадлежитъ тѣмъ оксидериватамъ антрахинона (Liebermann и v. Konstanetski), которые имѣютъ двѣ гидроксильныя группы въ орто-положеніи и притомъ въ ближайшемъ со-сѣдствѣ съ хромофорнымъ ядромъ. Морфолхинонъ (діокси-фенантренхинонъ) является красящимъ веществомъ, между тѣмъ какъ, о чемъ уже сказано выше, его однометиловый эфиръ красящими свойствами не обладаетъ. На основаніи изложеннаго необходимо, такимъ образомъ, принять, что обѣ гидроксильныя группы въ морфолѣ находятся въ орто-положеніи другъ къ другу и, что морфоль имѣетъ слѣдующее строеніе:



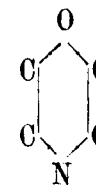
Обратимся теперь къ содержащему азотъ продукту расщепленія метилморфиметина, который получается при нагрѣваніи съ ангидридомъ уксусной кислоты и имѣетъ формулу $C_4H_{11}NO$. Изъ этихъ четырехъ атомовъ углерода два должны быть связаны съ азотомъ въ формѣ NCH_3 -группы, потому что одна метиловая группа непосредственно присоеди-нилась къ метилморфиметину при его образованіи изъ кодеина; другой же группой метила, находящейся у азота, кодеинъ обладаетъ самъ. Въ 1889 г. Knorr нашелъ, что основаніе $C_4H_{11}NO$ является сходнымъ съ оксиэтил-диметиламиномъ, добытымъ Ladenburg'омъ посред-ствомъ обработки диметиламина хлоргидриномъ



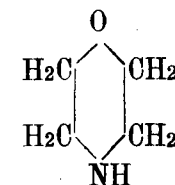
Это основаніе морфина при обработкѣ іодистымъ мети-ломъ переходитъ въ іодистоводородный холинъ



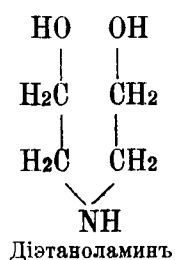
На основаніи полученія оксиэтилдиметиламина Knorr принимаетъ въ морфинѣ присутствіе оксазинога кольца (Oxazirring):



Лежащую же въ основѣ морфина и кодеина базу:



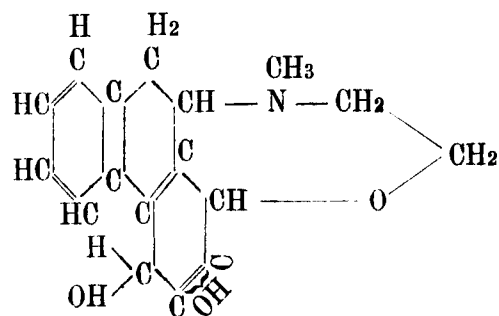
называетъ морфоліномъ. Морфолінъ же есть внутренній ангидридъ діэтаноламіна (образуется изъ этиленоксида посредствомъ крѣпкого амміака):



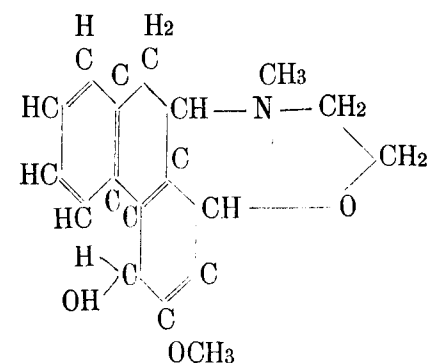
и получается изъ него восьмичасовымъ нагрѣваніемъ съ 70% сѣрной кислотой при 160°—170°. Морфолінъ $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}$ есть маслянистое вещество, кипящее при 130°, имѣетъ сильно основныя свойства и запахъ и характеръ пиперидина. Подобно морфоліну образуется и метилморфолінъ ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}-\text{NCH}_3$) посредствомъ ангидризаціи діэтанолметиламина:



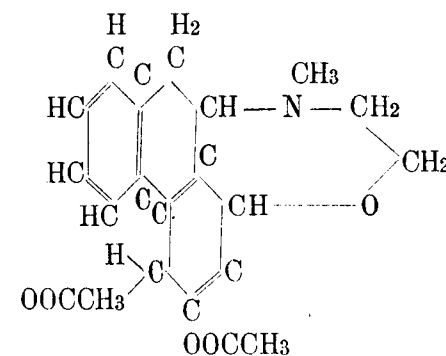
Такимъ образомъ морфинъ и кодеинъ предполагаются кольцевыми (замкнутыми) системами, образованными изъ деривата фенантрена въ связи съ кольцомъ морфолина. Предполагаемая конституціонная формула морфина и его дериватовъ (кодеина и героина), составляющихъ предметъ моей работы, представляются, слѣдовательно, въ такомъ видѣ:



Морфинъ.



Кодеинъ.



Героинъ.

Фармакологическія свойства морфина.

Алкалоиды опія, благодаря своему громадному значенію, какъ терапевтическому, такъ и токсикологическому, всегда привлекали къ себѣ вниманіе фармакологовъ и терапевтовъ.

Каждый вновь найденный алкалоидъ изъ этой, все увеличивающейся, группы, или вновь добытое его производное путемъ варіаціи или замѣщеній немедленно вызываетъ цѣлый рядъ изслѣдованій, какъ въ фармакологическомъ, такъ и въ терапевтическомъ отношеніи.

Больше других алкалоидовъ, добытыхъ изъ опія, такимъ изслѣдованіямъ подвергся морфинъ. Въ этомъ отношеніи особенно цѣнны работы послѣдней четверти прошлаго вѣка, какъ Cl. Bernard'a¹⁾, L. Witkowski'aro²⁾, W. v. Schroeder'a³⁾, R. Stockman'a и D. B. Dott'a⁴⁾ и др.

Морфинъ вліяетъ главнымъ образомъ на отправленія центральной нервной системы. Этимъ вліяніемъ можно объяснить и всѣ его побочныя дѣйствія. Witkowski и Schroeder принимаютъ, вмѣстѣ съ другими изслѣдователями, двѣ стадіи въ проявленіи дѣйствія морфина: 1) стадію наркотическую, которая переходитъ въ 2) стадію тетаническую.

Симптомы, представляемые первой стадіей у лягушки, получившей подкожно 0,05 морфина, по своему характеру и своей послѣдовательности совершенно сходны съ тѣми, какіе Golz наблюдалъ при послѣдовательномъ удаленіи частей черепного мозга: 1) потеря самостоятельныхъ движеній (удаленіе большихъ полушарій); 2) наступленіе инкоординаціи и атаксіи въ движеніяхъ (удаленіе четверохолмія); 3) потеря способности прыгать вообще (удаленіе мозжечка); 4) невозможность сохранить обычную посадку (удаленіе продолговатаго мозга).

Въ тетанической стадіи на сцену выступаютъ судороги, повышенная рефлекторная возбудимость, доходящая до тетаническихъ толчковъ. Судороги чередуются съ состояніемъ потери всякой рефлекторной возбудимости. Сильная рефлекторная возбудимость позвоночнаго мозга чередуется,

1) Leçons sur les anesthésiques et s. l'asphyxie. Paris 1875.

2) Ueber die Morphiumpwirkung. Arch. f. experiment. Pathologie u. Pharmakologie Bd. VII, S. 247.

3) Untersuchungen über die pharmakologische Gruppe des Morphins. Arch. f. experiment. Pathologie u. Pharmakologie. Bd. XVII, S. 96.

4) Report on the pharmacology of morphine and its derivatives. British medical Journal 1890 Juli 26, стр. 189.

слѣдовательно, съ полнѣйшей потерей его возбудимости. Кромѣ этого дѣйствія, морфинъ оказываетъ сильное вліяніе на дыхательный центръ: дыханіе становится рѣже и порой совсѣмъ останавливается. Въ судорожной стадіи дыханіе происходитъ толчкообразно. Сердце, периферическіе нервы и сосуды терпятъ измѣненія лишь вторичнымъ путемъ. То же дѣйствіе имѣетъ морфинъ и у теплокровныхъ, конечно, съ нѣкоторыми измѣненіями соотвѣтственно болѣе высокой организаціи животнаго.

Въ большихъ (ядовитыхъ) приемахъ морфинъ, по наблюденіямъ Schroeder'a, вызываетъ у собакъ кровавый поносъ. Усиленную перистальтику послѣ большихъ дозъ этого алкалоида наблюдалъ также Nasse¹⁾, т. е. совершенно обратное тому, что замѣчается при примѣненіи этого средства въ небольшихъ приемахъ.

Что касается вліянія морфина на зрачки у человѣка, то Witkowski²⁾ не всегда наблюдалъ его суживающее дѣйствіе. Противорѣчивыя же данныя по этому вопросу, которыя находятся у другихъ авторовъ, Schroeder объясняетъ тѣмъ, что при средствѣ, дѣйствующемъ различно сообразно высотѣ дозы, и названное явленіе должно быть неодинаково. Въ наркотическомъ періодѣ морфина зрачки сужены; въ тетаническомъ — расширены. Но myosis гипнотической стадіи продолжается еще нѣкоторое время послѣ наступленія судорожнаго періода. Тонусъ сосудистой системы лягушки, отравленной морфиномъ, ослабѣваетъ. То же явленіе замѣчается у теплокровныхъ. Cl. Bernard, Gscheidlen, Nussbaum и др.³⁾ наблюдали расширение кожныхъ сосудовъ и сосудовъ видимыхъ слизистыхъ оболочекъ послѣ морфина.

Первый авторъ констатировалъ также, что послѣ мор-

1) W. v. Schroeder. l. c. стр. 119.

2) l. c. стр. 265.

3) Witkowski. l. c.

фина раздражимость симпатического нерва не измѣняется. Кровяное давленіе послѣ морфина падаетъ. Witkowski¹⁾ получилъ паденіе кровяного давленія у кошки спустя 45 минутъ послѣ введенія 0,04 морфина съ 160 mm. — на 65 mm. Нг. Особенно ясно паденіе кровяного давленія у животныхъ кураризованныхъ и съ искусственнымъ дыханіемъ, такъ какъ въ такихъ случаяхъ исключается вліяніе движеній животнаго и разстройства дыханія, при которыхъ, обыкновенно, кровяное давленіе подымается. Witkowski замѣтилъ также, что понизившееся тотчасъ послѣ введенія морфина въ яремную вену кровяное давленіе черезъ нѣкоторое время начинаетъ вновь подыматься, если вскорѣ не послѣдовало новаго вырскиванія алкалоида. Достигнувъ извѣстнаго паденія, кровяное давленіе больше не понижается, не смотря на увеличеніе дозъ введеннаго морфина. Перерѣзка блуждающихъ нервовъ не оказываетъ вліянія на угнетающее дѣйствіе морфина на сосудодвигательный центръ. Цитируемый авторъ резюмируетъ результаты своихъ наблюденій относительно вліянія морфина на вазомоторный центръ слѣдующимъ образомъ: „послѣ каждаго введенія морфина наступаетъ сравнительно незначительное пониженіе кровяного давленія. Это пониженіе, по всей вѣроятности, зависитъ отъ расширенія сосудовъ центральнаго происхожденія. Малыя и большія дозы дѣйствуютъ въ одинаковомъ смыслѣ — понижающимъ образомъ“.

Сокращенія сердца послѣ морфина становятся рѣже. Это явленіе наблюдается и послѣ перерѣзки блуждающихъ нервовъ, и послѣ предварительной атропинизаціи животнаго. При искусственномъ дыханіи удается еще долго поддерживать сердечную дѣятельность отравленнаго животнаго. (Gscheidlen²⁾ и Leichtenstern²⁾), изучавшіе вліяніе

морфина на дыханіе, нашли, что, кромѣ паденія частоты послѣдняго, оно становится поверхностнымъ, и, вообще, объемъ дыханія уменьшается.

Состояніе рефлексовъ у лягушки, приготовленной по Тиге-Сѣченову, послѣ введенія 0,003—0,008 morph. acetic., оказалось подавленнымъ вначалѣ (Meihuizen¹⁾); но спустя 12—24 часа послѣ вырскиванія наступало повышеніе рефлексовъ, и лягушка вытягивала лапку изъ слабаго $\frac{1}{5}$ 0/0 раствора H₂SO₄ уже послѣ 1—2 ударовъ метронома, между тѣмъ какъ тотчасъ послѣ введенія морфина реакція наступала послѣ 50 ударовъ, а при нормальномъ состояніи лягушки — послѣ 8—10 ударовъ метронома. Но эта повышенная рефлекторная возбудимость, вѣроятно, наступаетъ только для химическихъ раздраженій (Meihuizen, Schroeder): для механическихъ раздраженій возбудимость остается неизмѣненной. Witkowski принимаетъ, однако, повышенную возбудимость и для механическихъ раздраженій. Повышенная рефлекторная возбудимость для химическихъ раздраженій послѣ морфина толкуется Schroeder'омъ, какъ предвѣстникъ конвульсивной стадіи. Но прекращеніи тетаническаго припадка можно замѣтить, что возбудимость отъ тактильнаго раздраженія гораздо скорѣй падаетъ, чѣмъ отъ химическаго.

Dott и Stockman²⁾), изслѣдовавшіе въ 1890 году фармакологическія свойства морфина и его производныхъ, не согласны съ тѣмъ, что дѣйствіе морфина проявляется двумя періодами: 1) угнетеннымъ („наркотическимъ“) и 2) „тетаническимъ“. Эти авторы отрицаютъ, что морфинъ вначалѣ будто подавляетъ, а потомъ усиливаетъ возбудимость спинного мозга. Если ввести названный алкалоидъ въ кровеносную систему такимъ образомъ, чтобы онъ быстро и въ

1) Witkowski l. c. стр. 262.

2) Witkowski l. c. стр. 259.

1) Meihuizen. Ueber den Einfluss einiger Substanzen auf die Reflexerregbarkeit. Pflüger's Arch. Bd. VII. Versuche an Fröschen.

2) l. c.

большой дозѣ достигъ центральной нервной системы, то можно получить немедленный столбнякъ¹⁾. При введеніи морфина въ желудокъ и подкожно проходитъ больше времени, пока обнаруживается его вліяніе на нервныя клѣтки сѣраго вещества спинного мозга и наступаетъ столбнякъ. Только при весьма большихъ дозахъ морфинъ проявляетъ пагубное дѣйствіе на окончанія чувствительныхъ и двигательныхъ нервовъ. Dott и Stockman считаютъ наименьшую смертельную дозу солянокислаго морфина для кролика средней величины въ 0,37 грамма. Какимъ образомъ морфинъ дѣйствуетъ на клѣтки сѣраго вещества позвоночнаго мозга, вызывая столбнякъ? На это существуютъ два предположенія: или 1) „нервныя клѣтки имѣютъ специальное средство къ морфину, притягивая его и накапливая въ себѣ изъ крови и, когда это привлеченіе и накопленіе достигли достаточной степени, въ клѣткахъ сѣраго мозгового вещества наступаетъ измѣненіе, дающее столбнякъ“; или 2) „морфинъ не накапливается въ нервныхъ клѣткахъ, а часто обмывая ихъ, растворенный въ циркулирующей крови, онъ постепенно вызываетъ въ клѣткахъ измѣненіе, дающее тетанусъ“.

Морфинъ является представителемъ группы алкалоидовъ опія, въ которыхъ преобладаетъ наркотическое дѣйствіе (W. Schroeder).

Фармакологическія свойства кодеина²⁾.

Фармакологическія свойства кодеина были впервые изслѣдованы Kunkel'емъ въ 1833 г. и вскорѣ затѣмъ Gregory (1834 г.). Первый наблюдалъ судороги, мѣстную воспалительную реакцію тканей, приходящихъ въ со-

1) D. и St. брали обезглавленную лягушку, перевязывали аорту въ лумбальной части; правую аорт. перевязывали; а въ лѣв. вводили морфинъ.

2) Литературу о Кодеинѣ см. у W. v. Schroeder a l. c. стр. 143 „Codein“, и Stockman and Dott l. c. стр. 190.

прикосновенію съ этимъ средствомъ; но не видѣлъ никакого снотворнаго дѣйствія. Второй авторъ также не замѣчалъ наркотическаго дѣйствія послѣ приѣма азотнокислаго кодеина даже въ большихъ дозахъ (0,15—0,3) ни на себѣ лично, ни у своихъ учениковъ. Съ другой стороны, Vagbier, Magendi и Martin Solon (1834 г.) нашли, что кодеинъ въ приѣмахъ 0,01—0,02—0,05 вызываетъ спокойный сонъ и не обнаруживаетъ никакихъ побочных дѣйствій. Въ 1856 г. Berthé дѣлалъ опыты съ кодеиномъ на собакахъ и нашелъ дозу въ 2,0 для собаки средней величины смертельной. Животныя впадали въ состояніе оцѣпенѣнія, обнаруживали параличъ заднихъ конечностей и задней части туловища; дыханіе падало; дѣятельность сердца ослабѣвала; наступалъ сонъ.

Затѣмъ начинались сильныя судороги и наступалъ коллапсъ, послѣ котораго животное либо погибало, либо оправлялось, смотря потому, какая была введена доза. Robiquet замѣтилъ, что кодеинъ въ малыхъ приѣмахъ дѣйствуетъ на человѣка снотворно, въ большихъ же дозахъ вызываетъ состояніе оглушенія. Наоборотъ Schorff (1856 г.), давая людямъ кодеинъ въ малыхъ дозахъ, не наблюдалъ никакого гипнотическаго вліянія. Большіе же приѣмы вызывали цѣлый рядъ непріятныхъ дѣйствій: тяжесть головы, позывъ на рвоту, неспособность работать и сонливость. Съ другой стороны, Cl. Bernard нашелъ кодеинъ весьма хорошимъ снотворнымъ средствомъ. Дальнѣйшіе опыты съ этимъ алкалоидомъ (Barnay, Bardet) показали, что его гипнотическія свойства далеко уступаютъ его судорожному дѣйствію. Поэтому Bardet предупреждаетъ врачей отъ примѣненія метилморфина, послѣ котораго названный авторъ наблюдалъ также и появленіе накожныхъ сыпей.

Къ такому же выводу пришли Wachs (1868 г.) и Falk (1869 г.) на основаніи опытовъ на животныхъ. Въ 1883 г. Schroeder изучалъ дѣйствіе кодеина на лягуш-

кахъ и кроликахъ. У лягушекъ 5—8 mg. подкожно вызывали сначала легкое наркотическое состояніе и нѣкоторое пониженіе рефлексовъ. Затѣмъ вскорѣ наступало значительное повышеніе послѣднихъ. Доза въ 0,02—0,03 совсѣмъ не вызывала сонливости. Движенія лягушки принимали судорожный характеръ; послѣ прыжка она падала на бокъ или на спину; судороги переходили въ самостоятельные тетаническіе толчки, или же послѣдніе наступали послѣ каждаго внѣшняго раздраженія. Столбнякъ переходилъ въ состояніе паралича. Возбудимость мышцы еще сохранялась, между тѣмъ какъ нервъ уже потерялъ свою. Число сердечныхъ ударовъ уменьшалось, но особенная неправильность ритма при этомъ не наступала. Вліяніе кодеина на сердце Schroeder объясняетъ параличемъ двигательныхъ сердечныхъ узловъ. Кодеинъ, слѣдовательно, обладаетъ весьма незначительнымъ гипнотическимъ дѣйствіемъ и то лишь при весьма малыхъ приѣмахъ. За то его столбнячное дѣйствіе сильно выражено. Послѣднее зависитъ отъ прямого вліянія этого средства на позвоночный мозгъ, а не на судорожный центръ: послѣ отдѣленія спинного мозга отъ продолговатаго судорожные явленія остаются въ прежней силѣ. У кроликовъ Schroeder наблюдалъ послѣ подкожнаго впрыскиванія 0,015—0,02 кодеина замѣтное наркотическое дѣйствіе. Частота дыханія падала; вѣки смыкались. Животное, однако, быстро пробуждалось отъ каждаго шума и при малѣйшемъ дотрагиваніи. Большая доза (0,03—0,04) вызывала совсѣмъ противоположное дѣйствіе. Наступало повышеніе рефлексовъ; сонливость бывала незначительная; животныя впадали въ дрожь; зрачки расширялись и дыханіе учащалось. Мышцы конечностей становились ригидными; животныя неохотно трогались съ мѣста. Затѣмъ наступало состояніе паралича. Когда животныя оправлялись, возбужденное состояніе и расширение зрачковъ оставались еще продолжительное время.

При смертельной дозѣ (0,1 grо Кіло животнаго) быстро

наступали судороги и столбнякъ съ остановкой дыханія, и животное погибало. На кровяное давленіе Schroeder не замѣчалъ вліянія кодеина. Дыханіе, вначалѣ замедленное, возвращалось къ нормѣ и потомъ становилось учащеннѣй. У собакъ наркотическое дѣйствіе малыхъ дозъ кодеина болѣе выражено. У собаки въ 7 кило сонливость наступила послѣ 0,05 + 0,034 кодеина, введеннаго подъ кожу въ продолженіи часа. Послѣ введенія еще 0,03 кодеина наркозъ усилился. При дальнѣйшемъ введеніи 0,06 животное стало обнаруживать повышенную рефлекторную возбудимость. Состояніе кишечника и зрачковъ при большихъ дозахъ кодеина обратило на себя вниманіе автора. Schroeder подтверждаетъ наблюденія Falk'a, который постоянно замѣчалъ у собакъ и кошекъ отхожденіе кала въ тетанической стадіи послѣ введенія кодеина. У кроликовъ это явленіе наступало не такъ скоро. У человѣка кодеинъ не вызываетъ запоровъ. Что касается зрачковъ, то малыя дозы вызываютъ у собакъ суженіе; большіе же приѣмы, послѣ которыхъ тотчасъ наступаютъ повышеніе рефлекторной возбудимости или судороги, вызываютъ мидриазисъ. У кролика постоянно наблюдалось расширеніе pupils. При мѣстномъ примѣненіи кодеина зрачки не измѣнялись. Дѣйствіе этого средства на зрачки, слѣдовательно, чисто центрального происхожденія.

Schroeder изучалъ состояніе рефлексовъ послѣ введенія кодеина. Постановка опытовъ была такая же, какой Meihuizen пользовался при изслѣдованіи дѣйствія морфина. Задняя лапка приготовленной заранѣ по Тигс-Сѣченову лягушки погружалась въ $\frac{1}{5}$ 0/о растворъ сѣрной кислоты. Полъ часа послѣ введенія 0,003—0,005 кодеина у лягушки наступало незначительное пониженіе рефлекторной возбудимости послѣ химическаго раздраженія. Возбудимость эта, однако, скоро возвращалась къ нормѣ. Съ наступленіемъ повышенія рефлексовъ отъ механическаго раздраженія до состоянія тетаніи, химическое раздраженіе вы-

зывало такіе же рефлексы, какъ и раньше, и только послѣ того, какъ столбнячное состояніе продолжалось нѣкоторое время, наступала пониженная реакція на химическое раздраженіе, въ то время какъ тактильная возбудимость оставалась сильно повышенной. Въ этомъ отношеніи кодеинъ близко подходитъ къ стрихнину и рѣзко отличается отъ морфина: послѣ послѣдняго, какъ уже выше указано, возбудимость позвоночнаго мозга послѣ химическихъ раздраженій повышается, а послѣ механическихъ не измѣняется. Наоборотъ, метилморфинъ: возбудимость по отношенію химическихъ раздраженій послѣ этого средства остается неизмѣненной, а тактильное раздраженіе вызываетъ столбнякъ. Причина такого различнаго дѣйствія того и другого средства лежитъ въ различіи измѣненій, которыя эти два алкалоида вызываютъ въ нервныхъ клѣткахъ сѣраго вещества позвоночнаго мозга. Послѣ перевязки сосудовъ соотвѣтственной лапки и прекращенія доступа къ ней введеннаго кодеина описанныя рефлекторныя явленія оставались тѣ же.

Послѣ кодеина, кромѣ того, совершенно отсутствуетъ подавленность рефлексовъ въ первой стадіи послѣ введенія средства, между тѣмъ какъ послѣ впрыскиванія морфина такая подавленность наступаетъ тотчасъ и постоянно. Что касается наркотическаго дѣйствія метилморфина, то Schroeder считаетъ его весьма незначительнымъ и полагаетъ, что примѣненіе этого средства въ терапіи, какъ снотворное и седативное, совершенно нецѣлесообразно. Къ почти аналогичнымъ результатамъ относительно свойствъ кодеина пришли Dott и Stockmann¹⁾. Эти изслѣдователи нашли усыпляющее дѣйствіе метилморфина совсѣмъ незначительнымъ. При большихъ приѣмахъ его наркотическое дѣйствіе совсѣмъ утрачивается. Кодеинъ не обладаетъ также обезболивающими свойствами. Въ большихъ дозахъ

1) I. с. стр. 190.

онъ дѣйствуетъ на периферическіе двигательные нервы парализующимъ образомъ. Смертельная доза для кролика названными авторами считается около 0,1 чистаго алкалоида. Смертельная доза кодеина потому ниже, чѣмъ морфина, что наступающія послѣ метилморфина судороги ведутъ къ болѣе скорому истощенію и скорѣй вызываютъ смерть.

Въ настоящее время кодеинъ весьма часто примѣняется въ терапіи катарровъ дыхательныхъ путей, какъ седативное средство и противъ болей.

Кодеинъ является представителемъ группы алкалоидовъ опія, въ которыхъ преобладаетъ тетаническое дѣйствіе. (Schroeder).

Фармакологическія свойства героина.

Если въ обѣихъ гидроксильныхъ группахъ морфина замѣстить водородъ группой уксусной кислоты, то получается дву-уксуснокислый эфиръ морфина или „героинъ“. Это производное морфина и его солянокислая соль (heroinum hydrochloricum) съ 1898 года изготовляются въ Elberfeld'ѣ на фабрикѣ красокъ бывшей Friedrich Bayer'a et Co. Приблизительно съ этого же времени героинъ сталъ примѣняться въ терапіи.

Диацетилморфинъ былъ добытъ еще въ 1874 г. Wrigth'омъ и, спустя 10 лѣтъ, Hesse, которые изслѣдовали это средство химически. Героинъ есть бѣлый кристаллическій порошокъ, безъ запаха, горькаго вкуса, реагируетъ щелочно и плавится при 173°. Онъ почти не растворяется въ водѣ, мало растворимъ въ спиртѣ и совсѣмъ не растворяется въ жирныхъ маслахъ. Въ кислотахъ, хлороформѣ и бензинѣ героинъ растворяется довольно легко. Солянокислый героинъ $C_{17}H_{17} \begin{matrix} \diagup O.OC.CH_3 \\ \diagdown O.OC.CH_3 \end{matrix} NOHCl$ очень легко растворяется въ водѣ. Щелочныя основанія, аммиакъ

и углекислыя щелочи легко осаждаютъ героинъ изъ кислыхъ растворовъ. Крѣпкія кислоты разлагаютъ героинъ, особенно при высокой t^0 . Желудочнокишечный сокъ почти не разлагаетъ диацетилморфина на его составныя части — морфинъ и уксусную кислоту (Wesenberg¹⁾).

Dott и Stockman²⁾ подвергли изслѣдованію моно- и диацетилморфинъ, при чемъ они нашли, что фармакологическія свойства этихъ производныхъ морфина нисколько не измѣняются, происходитъ-ли замѣщеніе въ обѣихъ гидроксильныхъ группахъ морфина, или же въ одной лишь группѣ. Названные авторы нашли, что тетаническое дѣйствіе ацетилморфина и героина превосходитъ таковое же морфина; но, что наркотическія свойства этихъ средствъ сильнѣе, чѣмъ въ кодеинѣ. Парализующее же дѣйствіе героина на сердце и на дыхательный центръ гораздо сильнѣе, чѣмъ у морфина.

Въ поискахъ за средствомъ, которое, дѣйствуя успокаивающимъ образомъ на дыханіе, не имѣло бы въ то же время вредныхъ свойствъ морфина и его метилового ээира (кодеина), Dreser обратилъ вниманіе на героинъ, которому посвятилъ много экспериментальныхъ изслѣдованій въ этомъ направленіи³⁾. Авторъ изслѣдовалъ сначала дѣйствіе аце-

1) Wesenberg. Zur chemischen Kenntniss des Heroïns. Pharmac. Zeitung 1898.

2) I. с. стр. 190 и 191. См. также: Schmidt's Jahrbüch. Bd. 229. 1891. S. 134.

3) Prof. H. Dreser. Pharmakologisches über einige Morphinderivate. Therapeutische Monatshefte 1898. № 9. стр. 509.

Онъ же: München. medicin. Wochenschrift. 1898 г. № 39, стр. 1252. Докладъ LXX собранію нѣмецкихъ естествоисп. и врачей въ Düsseldorfъ 19. IX. 1898 г.: „О фармакологическомъ дѣйствіи нѣкоторыхъ дериватовъ морфина.“

Онъ же: Ueber die Wirkung einiger Derivate des Morphins auf die Athmung. Plüger's Archiv. 1898. Bd. 72, стр. 485.

Онъ же: Bemerkungen zu dem Aufsatz Prof. Harnack's: „Ueber die Giftigkeit des Heroïns“. Münch. med. Woch. 1899, стр. 900.

Онъ же: Ueber den experimentellen Nachweis der Vertiefung und Verlangsamung der Athemzüge nach therapeutischen Heroïngaben. Pflüger's Archiv. Bd. 80. 1900, стр. 86.

тилкодеина (метилморфинъ, въ которомъ свободный гидроксиль морфина замѣщенъ ацетиловой группой); но это средство еще болѣе обнаружило судорожныя свойства, чѣмъ обыкновенный кодеинъ, а на дыханіе оказалось безъ всякаго вліянія. Также безъ вліянія на дыханіе оказался и сѣрнокислый ээиръ морфина (найденъ синтетическимъ путемъ Стольниковымъ въ лабораторіи проф. Baumann'a), хотя повышеніе рефлексовъ замѣчалось и отъ этого средства. Тѣмъ поразительнѣй оказался результатъ введенія ацетиловой группы на мѣсто Н въ обѣихъ гидроксильныхъ группахъ морфина. Особенно Dreser'у бросилось въ глаза седативное дѣйствіе героина на дыханіе. Авторъ нашелъ, что дѣйствующая доза героина равняется $\frac{1}{100}$ его смертельной дозы, а кодеина — $\frac{1}{10}$ -ой. Это зависитъ отъ того, что судорожное дѣйствіе кодеина сильнѣе, чѣмъ героина. Ослабленное дыханіе послѣ кодеина не въ состояніи удовлетворить потребности въ усиленномъ газообмѣнѣ, которая наступаетъ для судорожно-возбужденной мускулатуры. Героинъ же не вызываетъ сильныхъ судорогъ, и ослабленное дыханіе еще въ состояніи поддерживать жизнь, пока организмъ не освободится отъ введеннаго яда. Лягушка, получившая 0,0049 героина переносила спинное положеніе около 2". Такого дѣйствія не вызывали ни кодеинъ, ни морфинъ даже въ двойной дозѣ. Спустя 40 минутъ послѣ впрыскиванія 0,0098 героина, лягушка была въ состояніи переносить спинное положеніе болѣе 5'. Дыханіе ея замедлилось и стало прерывистымъ. Кромѣ того, наступила инкоординація движеній. Побуждаемая раздраженіемъ, лягушка дѣлала прыжокъ, но падала вслѣдъ за тѣмъ на бокъ или на спину. Кодеинъ въ двойной дозѣ не обнаруживалъ подобнаго вліянія, а на дыханіе не имѣлъ еще никакого дѣйствія. Послѣ введенія 0,03 героина у лягушки наступала судорожная стадія соотвѣтственно позднему столбняку послѣ морфина.

У кролика въ 2 кило послѣ впрыскиванія 0,001

героина дыханіе стало рѣже уже послѣ двухъ-трехъ минутъ. Кодеинъ проявилъ такое же дѣйствіе лишь въ дозѣ 0,01 и притомъ значительно позже.

Кроликъ вѣсомъ 955,0 послѣ впрыскиванія 0,1 героина совершенно оправился, благодаря тому, что это животное мало предрасположено къ судорогамъ. Наоборотъ, большой котъ погибъ въ судорогахъ уже послѣ 0,04 героина, т. к. это животное сильно предрасположено къ конвульсіямъ. Главныя свои изслѣдованія Dreser посвятилъ наблюденіямъ надъ дѣйствіемъ героина на дыханіе у животныхъ. Желая исключить въ этихъ опытахъ вліяніе мышечнаго дрожанія и приступовъ судорогъ, авторъ пользовался исключительно кроликами. Кромѣ того, для фармакологическаго сравненія по отношенію къ человѣку необходимо было выбрать для опытовъ видъ животного, который, подобно человѣку, реагируетъ на малыя дозы героина безъ особеннаго повышенія рефлекторной возбудимости. Опыты производились при помощи большой бутылки, соединенной съ пишущимъ аппаратомъ Marey'a. Кролики вѣсомъ 800,0—1330,0 спустя 28' послѣ впрыскиванія 0,001 героина обнаружили слѣдующія явленія: дыханіе пало со 106 resp. 132 въ 1' до 36 resp. 38 въ 1'; продолжительность вдыханій увеличилась. Авторъ сравниваетъ кривую послѣ героина съ кривой послѣ перерѣзки блуждающихъ нервовъ. Послѣ перерѣзки послѣднихъ замѣтна на высотѣ вдыханія ясная остановка, между тѣмъ какъ въ нормальной кривой и въ кривой послѣ героина, переходъ отъ вдыханія къ выдыханію происходитъ подъ болѣе или менѣе острымъ угломъ. Послѣ перерѣзки блуждающихъ нервовъ уничтожается чувствительный регуляторъ дыханія. Окончанія чувствительныхъ нервовъ въ легкихъ во время дыхательнаго растяженія послѣднихъ не въ состояніи вызвать немедленнаго выдоха черезъ посредство дыхательнаго центра, такъ какъ проводящій путь къ послѣднему прерванъ. Вслѣдствіе этого, послѣ перерѣзки блуждающихъ нервовъ, получается дыхательная остановка. Кривая

же послѣ героина показываетъ, что изоляція дыхательнаго центра путемъ анестезіи окончаній *vagus* въ легкихъ здѣсь не имѣетъ мѣста. Dreser занимался также опредѣленіемъ измѣненія объема дыханія у кроликовъ подъ вліяніемъ малыхъ дозъ героина. Выдыхаемый воздухъ измѣрялся при помощи особаго аппарата, описаннаго авторомъ въ Arch. f. experiment. Pathol. und Pharmacol. Bd. 26. стр. 237., съ тѣмъ однако измѣненіемъ, что выдыхаемый воздухъ собирался въ плоскую жестянную коробку емкостью въ нѣсколько литровъ, наполненную водой. Вытѣсненная выдохнутымъ воздухомъ вода собиралась и измѣрялась. Dreser нашелъ, что такой аппаратъ для названной цѣли гораздо болѣе пригоденъ, чѣмъ аппаратъ съ газовыми часами. У кролика вѣсомъ 2150,0 дыханіе съ 154 въ 1', спустя 25' послѣ впрыскиванія героина, пало до 24 въ 1'; объемъ дыханія съ 410 ccm понизился до 336 ccm, а объемъ отдѣльнаго дыханія поднялся съ 14,13 до 15,38. У кролика въ 2770,0 21' послѣ впрыскиванія 0,001 героина дыханіе съ 130 въ 1' пало до 64 въ 1'; объемъ дыханія съ 660 ccm понизился до 400 ccm; объемъ одного дыханія повысился съ 4,5 до 9,1. Такимъ образомъ, объемъ каждаго отдѣльнаго дыханія увеличивался, не смотря на паденіе общаго объема и частоты дыханія. Большія дозы героина имѣютъ скорѣй наклонность уменьшать объемъ отдѣльнаго дыханія, чѣмъ увеличивать. Въ опытахъ съ героиномъ въ дозахъ 0,002—0,004 подкожно авторъ наблюдалъ паденіе не только минутнаго объема дыханія, но и — объема каждаго отдѣльнаго дыханія. Это паденіе объема отдѣльнаго дыханія, однако, не такъ велико, какъ паденіе его частоты и его минутнаго объема. При среднихъ же дозахъ въ 0,001, которыя и соотвѣтствуютъ терапевтическимъ, замѣчалась наклонность къ увеличенію объема каждаго отдѣльнаго дыханія. Это обстоятельство, по мнѣнію Dreser'a, и говоритъ въ пользу практическаго примѣненія героина, т. е. больной не рискуетъ путемъ прекращенія

кашля расплачиваться ухудшением провѣтриванія своихъ легкихъ. Наступающія послѣ героина глубокія вдыханія растягиваютъ легкія; съ каждымъ вдохомъ бѣльшая сѣтъ легочныхъ волосниковъ приходитъ въ соприкосновеніе съ кислородомъ воздуха — провѣтривающая сила каждого вдоха, слѣдовательно, увеличивается.

Dreser интересовался также вопросомъ о силѣ каждаго дыхательнаго движенія, такъ какъ героинъ приходится назначать и очень слабымъ, и истощеннымъ больнымъ. Для этой цѣли авторъ опредѣлялъ работу дыхательныхъ мышцъ въ граммъ-сантиметрахъ. Выдыханіе, какъ болѣе пассивный актъ, имѣетъ въ данномъ случаѣ побочное значеніе. Постановка опытовъ была слѣдующая: Т-образная трахеальная трубка снабжалась клапаномъ, который допускалъ лишь выдыханіе, между тѣмъ какъ вдыханіе происходило черезъ второе колѣно, которое соединялось съ водянымъ манометромъ. Съ этимъ манометромъ соединялись различной величины подъемныя трубки, которыя вводились въ путь вдыханія посредствомъ второй Т-образной трубки. Свободный конецъ этой послѣдней соединялся съ короткой каучуковой трубкой, которая ко времени окончанія каждаго выдыха, по командѣ, затыкалась. Авторъ заставлялъ животныхъ при помощи описаннаго аппарата втягивать во время вдыханія воду въ стеклянныя трубки разной ширины и измѣрялъ высоту втянутаго водяного столба. Втянутое количество воды въ граммахъ во время одного вдыханія, помноженное на половину высоты втянутаго столба воды, выражало механическую работу одного вдыханія въ граммсантиметрахъ¹⁾. До героина максимумъ работы былъ 40 gcm; послѣ героина онъ поднялся до 136 gcm. Слѣдовательно, кромѣ увеличенія объема отдѣльнаго дыханія, и работа мышцъ

1) Если обозначить поперечникъ водяного столба черезъ Q его высоту — черезъ h , тогда объемъ водяного столба $= Q \cdot h$, а работа дыхательныхъ мышцъ выразится формулой $Q \cdot \frac{h^2}{2}$

оказалась сильнѣй послѣ героина. Это обстоятельство, по мнѣнію Dreser'a, исключаетъ опасность застоя мокроты у слабыхъ больныхъ и у стариковъ при назначеніи имъ диацетилморфина въ качествѣ противукашлеваго средства. Кромѣ того, авторъ нашелъ, что потребление кислорода послѣ героина падаетъ на 66,5%. Послѣ кодеина вначалѣ также наблюдается паденіе потребления O ; но съ наступленіемъ судорогъ поглощеніе кислорода становится выше. У кошки послѣ впрыскиванія диацетилморфина потребление кислорода значительно увеличивается, благодаря наступающимъ судорогамъ. Выдѣленіе CO_2 уменьшалось у кролика на 78%. Чувствительность дыхательнаго центра къ накопленію CO_2 и уменьшенію O послѣ героина оставалась неизмѣнной. Чувствительность же къ механическому растяженію легкихъ найдена Dreser'омъ послѣ героина нѣсколько уменьшенной. Что касается дѣйствія героина на кровообращеніе и на сердце, то Dreser нашелъ слѣдующее: послѣ введенія большихъ дозъ героина кролику въ яремную вену наступило повышеніе кровяного давленія съ 9,2 mm Hg до 118—141 mm Hg. Авторъ объясняетъ такой подъемъ кровяного давленія раздраженіемъ дыхательнаго центра диспноической кровью. Послѣ наступленія паралича дыхательнаго центра давленіе постепенно пало до 0 спустя лишь 3 минуты послѣ остановки дыханія. Первоначальной причиной смерти является параличъ дыханія. Окончательное паденіе кровяного давленія идетъ такъ постепенно, что, по мнѣнію Dreser'a, на это паденіе необходимо смотрѣть, какъ на вторичное явленіе. Опыты съ искусственнымъ кровообращеніемъ у лягушки при промывкѣ растворомъ 0,0002 героина на 50,0 дали паденіе скорости на 73,3%. На сердце героинъ дѣйствуетъ нисколько не хуже, чѣмъ кодеинъ. Героинъ сильно понижаетъ t^0 . У кролика, спустя 75' послѣ впрыскиванія 0,025 героина, t^0 съ 38,8 С. понизилась до 35,9 С.

Выводы, къ которымъ приходитъ Dreser, слѣдующіе: Героинъ вызываетъ замедленіе дыханія у кролика послѣ

дозы въ 0,001. Кодеинъ производитъ тоже дѣйствіе при 0,01. Смертельная доза кодеина равняется 0,1 про Кіло кролика. Героинъ въ той же дозѣ не дѣйствуетъ смертельно. Не смотря на менѣе сильное дѣйствіе кодеина на дыханіе, онъ является болѣе опаснымъ, чѣмъ героинъ, такъ какъ его тетаническое дѣйствіе сильнѣе, чѣмъ у диацетилморфина.

Работа Dreser'a о героинѣ обратила вниманіе на это средство многихъ изслѣдователей. Въ 1898 г. G. Strube¹⁾, прежде чѣмъ приступить къ клиническимъ наблюденіямъ о дѣйствіи героина, испробовалъ это средство на кошкахъ, собакахъ и кроликахъ. Strube нашелъ, что въ большихъ дозахъ диацетилморфинъ дѣйствуетъ на животныхъ наркотически, вызывая сонъ и подавляя рефлексъ; но на первый планъ выступаютъ уменьшеніе частоты дыханія и тетаническія судороги.

Возбужденіе и судороги особенно сильны у кошки. Небольшія дозы также понижали частоту дыханія у всѣхъ животныхъ; но не было судорогъ; усыпляющее дѣйствіе было меньше, рефлексъ сохранялся. Кодеинъ, на тѣхъ же животныхъ и также въ различныхъ дозахъ, обнаружилъ лишь повышеніе судорожнаго состоянія, а въ малыхъ дозахъ не оказалъ на дыханіе совсѣмъ никакого вліянія. Дѣйствующій приемъ героина оказался ниже морфина и кодеина. Протоколы опытовъ названнымъ авторомъ не приводятся.

Въ 1899 г. E. Impens¹⁾ подвергъ анализу нѣкоторые производныя морфина относительно ихъ дѣйствія на дыханіе. Авторъ говоритъ, что задача эта не легка, т. к.

1) Dr. Georg Strube. Mittheilungen über therapeutische Versuche mit Heroïn. Berlin. klin. Wochenschr. 1898 г. № 45. стр. 993.

Dr. E. Impens. Ueber die Wirkung des Morphins und einiger seiner Abkömmlinge auf die Athmung. Pflüger's Arch. Bd. 78. 1899 г. стр. 527.

См. также авторефератъ въ Münch. med. Wochen. 1900 г. Therap. Beilage № 3. стр. 22.

здѣсь является масса внѣшнихъ и внутреннихъ вліяній, которыя сказываются на результатахъ опытовъ. Impens пользовался для своихъ наблюденій кроликами. Препараты вводились подкожно, а не въ вену, т. к. второй способъ дѣйствуетъ весьма сильно и не подходитъ къ терапевтическому примѣненію у человѣка. Авторъ нашелъ, что героинъ проявляетъ у кролика полное дѣйствіе при $\frac{1}{2}$ mg. Кодеинъ оказываетъ то же дѣйствіе при 0,005—0,01. Авторъ выбиралъ самую меньшую дозу, подходящую къ терапевтическому дѣйствію средства, а не къ его токсическимъ свойствамъ. Авторъ бралъ животныхъ покойныхъ и, послѣ ихъ прикрѣпленія, выжидалъ 20—30 минутъ. Авторъ пользовался исключительно кроликами, такъ какъ нашелъ, что собаки проявляютъ особую идиосинкразію къ героину и, какъ объекты для опытовъ на дыханіе, совсѣмъ не годятся. Результаты, къ которымъ пришелъ Impens, слѣдующіе:

Героинъ дѣйствуетъ на дыханіе въ весьма малыхъ приемахъ. Кодеина требуется въ 20 разъ больше, чтобы достигнуть приблизительно сходнаго эффекта. Опасность при употребленіи героина въ 20 разъ меньше, чѣмъ при кодеинѣ и въ 2,5 меньше, чѣмъ при морфинѣ. Дѣйствіе героина болѣе равномерно. Вдыхательная энергія, равно какъ объемъ cadaго дыханія, послѣ героина значительно повышаются. Кодеинъ, наоборотъ, обнаруживаетъ, большей частью, противоположное дѣйствіе. Героинъ уменьшаетъ потребление кислорода, и это свойство весьма способствуетъ его седативному дѣйствію на дыханіе. Кодеинъ, наоборотъ, повышаетъ потребление кислорода. Героинъ, не парализуетъ чувствительности дыхательнаго центра къ раздраженію CO₂. Кодеинъ не обладаетъ этимъ свойствомъ и, подобно морфину, понижаетъ чувствительность дыхательнаго центра къ раздраженію CO₂. Героинъ оказываетъ на дыханіе специфическое дѣйствіе, какъ энергичное седативное средство. Кодеинъ имѣетъ только слабое, непостоянное и побочное вліяніе на дыханіе.

Къ другимъ выводамъ пришелъ Н. Winternitz¹⁾, производившій въ 1899 году наблюдения надъ вліяніемъ производныхъ морфина на дыханіе у людей. Опыты производились авторомъ при помощи Zuntz-Gerpert'овскаго прибора. Авторъ нашелъ, что алкогольные дериваты морфина (кодеинъ и діонинъ) не уменьшаютъ величины дыханія и не измѣняютъ возбудимости дыхательнаго центра и, что, наоборотъ, ацетилированные производныя морфина (героинъ и моноацетилморфинъ), какъ и самъ морфинъ, въ высшей степени уменьшаютъ величину дыханія и возбудимость дыхательнаго центра. Эти результаты найдены авторомъ при примѣненіи врачебныхъ дозъ.

Въ томъ же году А. Fränkel²⁾ занимался въ фармакологическомъ институтѣ въ Heidelberg'ѣ опытами на лягушкахъ, собакахъ и кроликахъ, изучая фармакологическое дѣйствіе дериватовъ морфина. Авторъ началъ съ изслѣдованія героина, поставивъ себѣ задачей сравнить дѣйствіе этого средства съ дѣйствіемъ морфина и кодеина. Относительно лягушекъ А. Fränkel нашелъ, что диацетилморфинъ дѣйствуетъ болѣе наркотически, чѣмъ морфинъ, т. к. ихъ можно усыпить меньшими дозами героина, чѣмъ морфина. На кроликовъ и собакъ героинъ дѣйствуетъ болѣе наркотически, чѣмъ кодеинъ. Опыты автора относительно вліянія героина на дыханіе въ результатахъ согласны съ данными, къ которымъ пришелъ Dreser. Но Fränkel прибавляетъ, что такъ же дѣйствуетъ и кодеинъ, если его давать въ очень малыхъ дозахъ.

Частота дыханія послѣ 0,005 фосфорнокислаго кодеина на кило животного уменьшалась почти на 50 0/0. Дыханіе становилось болѣе глубокимъ, и сила отдѣльнаго ды-

1) Dr. H. Winternitz. Therap. Monatsheft. 1899 г. № IX.

Онъ же: Entgegnung auf die Mittheilung des Hrn. Dr. E. Impens. Pflüger's Archiv. Bd. 80, стр. 344.

2) Dr. Albert Fränkel. Ueber Morphinderivate in ihrer Bedeutung als Hustenmittel. Münch. med. Wochen. 1899 г. № 46 стр. 1525.

хательнаго движенія увеличивалась. Вліяніе кодеина продолжалась даже 80 минутъ послѣ его примѣненія.

Между тѣмъ извѣстно, что морфинъ, понижая частоту дыханія, въ то же время понижаетъ его объемъ. Это явленіе замѣчено О. Leichtenstern'омъ¹⁾ послѣ впрыскиванія кролику средней величины 0,03 морфина. Fraenkel нашелъ, что 0,005 морфина на кило животного уменьшаетъ объемъ не только всего дыханія въ 1', но и объемъ отдѣльнаго дыханія. Если же примѣнять самыя минимальныя дозы, то получается тотъ же результатъ, который Dreser нашелъ для героина, т. е. уменьшеніе частоты дыханія и углубленіе дыхательныхъ движеній; объемъ же дыханія въ 1' или падаетъ весьма мало, или же глубина дыхательныхъ движеній на столько увеличивается, что, не смотря на уменьшеніе частоты дыханія, общая работа дыханія въ 1' можетъ быть даже повышена. Авторъ приходитъ къ выводу, что успокоеніе дыханія путемъ углубленія отдѣльнаго дыхательнаго движенія является общимъ свойствомъ фармакологической группы морфина: не только героинъ, но и кодеинъ, и морфинъ, въ весьма малыхъ дозахъ, уменьшаютъ частоту дыханія у животныхъ и повышаютъ объемъ отдѣльнаго дыханія. Это свойство — замедлять и углублять дыханіе — присуще всѣмъ препаратамъ и дериватамъ морфина.

Въ 1899 г. М. Lewandowsky²⁾ работалъ по тому же вопросу въ физиологическомъ институтѣ въ Berlin'ѣ. Авторъ производилъ опыты исключительно на кроликахъ. Животныя избирались съ дыханіемъ 60—90 въ 1'. Авторъ обращалъ особенное вниманіе на этотъ пунктъ, полагая, что указанная Dreser'омъ частота дыханія 142—146 въ 1' зависѣла у кроликовъ просто отъ формы дыханія, которая носитъ названіе

1) Zeitschrift für Biologie Bd. 7. 1871 г.

2) Dr. M. Lewandowsky. Mittheilungen zur Athmungslehre. I. Versuche zur Kenntniss der Wirkung des Diacetylmorphins (Heroïn). Arch. für Anatomie und Physiol. Physiolog. Abtheil. 1899. стр. 560.

„Polypnoë“. Такое учащенное и поверхностное дыхание наступает у животных, когда их держать въ тепломъ помѣщеніи (Wärmedyspnoë) и есть навѣрное центрального происхожденія. Опыты производились на привязанныхъ и трахеотомированныхъ животныхъ. Регистрація дыханія производилась при помощи аэроплетисмографа Gald'a. Кроликъ дышалъ изъ объема въ 5 литровъ и всегда короткое время. Углубленіе вдыханій авторъ рѣдко наблюдалъ послѣ героина и полагаетъ, что это явленіе не представляетъ ничего специфическаго для героина: глубокія вдыханія наступаютъ и послѣ морфина, и послѣ хлораль-гидрата и пр. средствъ. Только въ двухъ случаяхъ авторъ видѣлъ незначительное увеличеніе глубины вдыханій послѣ героина. Авторъ считаетъ дозы 0,001 подкожно слишкомъ высокой для кролика въ 1—2 кило сравнительно съ тѣми приемами, которые назначаются человѣку. Lewandowsky не наблюдалъ также увеличенія объема дыханія послѣ героина. Что же касается замедленія дыханія, то оно зависитъ, по мнѣнію автора, не отъ измѣненія вдыханій, а наоборотъ — отъ удлиненія выдыхательной паузы. До сихъ поръ еще не извѣстно было ни одного средства, которое удлиняло бы выдыхательную паузу. Авторъ обращаетъ вниманіе на то обстоятельство, что послѣ героина эта пауза совсѣмъ не соответствуетъ степени гипнотическаго состоянія, въ которое падаетъ животное. Можно довести животное до смерти, наркотизируя какимъ-угодно усыпительнымъ, и не вызвать, однако, такой продолжительной экспираторной паузы, какая наступаетъ послѣ героина. Диацетилморфинъ дѣйствуетъ, слѣдовательно, на дыханіе, уменьшая количество вдыхаемаго воздуха; героинъ, слѣдовательно, уменьшаетъ возбудимость дыхательнаго центра по отношенію къ крови, богатой CO₂, т. е. само собой понятно, что при уменьшеніи объема дыханія, т. е. при уменьшеніи провѣтриванія легкихъ, CO₂ крови должна нарастать. Авторъ заставлялъ своихъ животныхъ дышать изъ приемника съ одинаковымъ количест-

вомъ кислорода и CO₂, одинаковое время до и послѣ впрыскиванія героина. При этомъ обнаружилось, что между дыхательными движеніями одинаковой глубины послѣ героина наступали выдыхательныя паузы. У нормальнаго животнаго это совершенно не наблюдалось. Отсюда слѣдуетъ, что при эйпнеическомъ, точно также, какъ при диспнеическомъ дыханіи, объемъ дыханія послѣ героина значительно уменьшался: возбудимость дыхательнаго центра, слѣдовательно, понижалась. Lewandowsky приходитъ къ слѣдующимъ выводамъ: героинъ понижаетъ возбудимость дыхательнаго центра, какъ рефлекторную, такъ, въ особенности, автоматическую (раздраженіе CO₂ крови).

Героинъ можно назвать специфическимъ наркотическимъ средствомъ для дыхательнаго аппарата. Дѣйствіе героина ничто иное, какъ знакомое намъ дѣйствіе морфина и кодеина, но съ той разницей, что героинъ дѣйствуетъ на дыханіе какъ-бы концентрированнымъ.

Еще рѣзче высказывается противъ выводовъ Dreser'a E. Harnack¹⁾.

Основываясь на результатахъ своихъ наблюденій и на томъ, что уже извѣстно въ литературѣ о героинѣ, авторъ высказываетъ мнѣніе, что это средство слишкомъ поспѣшно и неосмотрительно пущено въ терапевтическое обращеніе. Harnack подтверждаетъ найденное Dott'омъ и Stockman'омъ ослабляющее вліяніе героина на дыханіе. Вліяніе это болѣе значительно у моно- и диацетилморфина, чѣмъ у морфина. Авторъ нашелъ также, что героинъ дѣйствуетъ на сердце; что онъ вызываетъ слюнотеченіе и наклонность къ поносамъ, а также дрожаніе и судороги. Кромѣ того Harnack наблюдалъ фибриллярныя мышечныя

1) Prof. Erich Harnack. Ueber die Giftigkeit des Heroïns (Diäcetylmorphins). Münch. medic. Wochen. № 27. 1899. стр. 881.

Онъ же. Antwort auf die Bemerkungen Prof. Dreser's zu meinem Aufsatz: „Ueber die Giftigkeit des Heroïns“. München. medic. Wochen. 1899. № 31, стр. 1019.

сокращенія. Авторъ видѣлъ у собакъ дрожаніе и судороги даже при глубокомъ наркозѣ и безчувствіи. Героинъ вводился собакамъ въ *v. femoral.* въ дозѣ 0,03. Сначала наступало возбужденіе, хотя меньшее, чѣмъ при морфинѣ. Послѣ морфина дыханіе становится слабѣе, но остается равномернымъ. Послѣ героина дыханіе весьма сильно ослабѣваетъ и дѣлаетъ періодическія остановки. Кромѣ того, этому средству не чужды и дурныя побочныя дѣйствія, какъ тошнота, рвота, слабость, обмороки и коллапсы.

Вопросу о дѣйствиі героина на дыханіе посвящены три работы *C. G. Santesson*¹⁾, произведенныя въ фармакологической лабораторіи *Carolin*'скаго института въ *Stockholm*'ѣ. Авторъ дѣлалъ опыты на кроликахъ, которые не подвергались никакимъ предварительнымъ оперативнымъ подготовленіямъ и даже не прикрѣплялись. Авторъ занялся проверкой данныхъ, полученныхъ *Dreser*'омъ, *Imprens*'омъ и др. относительно увеличенія объема дыханія и удлиненія его фазъ послѣ впрыскиванія героина. Эти два фактора играютъ весьма важную роль, какъ экспериментальныя основы для терапевтическаго примѣненія диацетилморфина.

Santesson впрыскивалъ подъ кожу 0,001—0,005 соляно-кислаго героина, примѣняясь къ вѣсу животного. У кролика вѣсомъ 1464,0, получившаго 0,00068 героина *pro Kilo*, дыханіе съ 162—215 въ одну минуту пало, спустя 21 минуту послѣ впрыскиванія, до 17 и еще 16 минутъ спустя — до 14 въ одну минуту. У кролика вѣсомъ 1275,0 дыханіе съ 114—72 въ одну минуту, спустя 26' послѣ впрыскиванія, пало до 24 въ 1'. У кролика

1) *C. G. Santesson*. Einige Versuche über die Athmungswirkung des Heroins. Münch. med. Wochenschr. 1899 стр. 1375.

Онъ же: Noch einmal die Athmungswirkung des Heroins. Münch. med. Woch. 1899 стр. 1767.

Онъ же: Einiges über die Registrirung der Heroinathmung. *Pflüger's Arch.* Bd. 81, 1900, стр. 349.

вѣсомъ 1505,0 дыханіе со 110—91 въ 1', спустя 31 минуту послѣ введенія героина, понизилось до 9 въ 1' и потомъ лишь медленно увеличивалось. У кролика вѣсомъ 1716,0 появились судороги и дыханіе съ 103 дошло до 24 въ 1' спустя 24 минуты послѣ впрыскиванія. Кроликъ остался живъ. Увеличенія глубины дыхательныхъ движеній авторъ не наблюдалъ. У животныхъ, получившихъ героинъ, наблюдалась напряженность мышцъ. Часто животныя лежали на животѣ, прижавшись къ полу и съ вытянутыми задними конечностями. Большей частью кролики оставались спокойными, хотя въ наркозѣ не впадали, а скорѣй находились въ состояніи боязливой напряженности, точно травленные зайцы. Эта напряженность давала возможность безъ сопротивленія класть животное въ любое положеніе. Измѣненіе дыханія послѣ героина произвело на *Santesson*'а впечатлѣніе частичнаго проявленія общаго оцѣпенѣнія (*Nemungerserscheinung*). Иногда упомянутое оцѣпенѣніе переходило въ дрожь, какъ будто животное зябло. Авторъ наблюдалъ пониженіе t^0 послѣ героина на $1,4^{\circ}\text{C}$. Большія дозы (0,005—0,1) повышали рефлексы до судорогъ. Въ промежуткахъ между судорожными припадками дыханіе становилось учащеннѣй. Въ трехъ опытахъ на привязанныхъ и трахеотомированныхъ животныхъ *Santesson* нашелъ, при помощи маленькаго спирометра для кроликовъ (конструкціи *Lövé*'а), дыханіе пониженнымъ, но не въ такой мѣрѣ, какъ у непривязанныхъ животныхъ (66, 70, 84 въ 1'). При дозѣ 0,001 частота дыханія падала до 65—42—32 въ 1', и только послѣ дозы 0,002 число дыханій, спустя 2' послѣ впрыскиванія, пало до 10 въ 1'; доза же въ 0,02 дѣйствовала въ этомъ отношеніи одинаково. Авторъ не нашелъ увеличенія объема дыханія ни послѣ малыхъ (0,001), ни послѣ большихъ (0,02) приемовъ героина. Скорѣе онъ наблюдалъ, что съ пониженіемъ частоты дыханія рука объ руку шло и уменьшеніе объема. Вдыхательная и выдыхательная фазы послѣ ге-

роина удлинялись; первая въ нѣсколько большей степени, чѣмъ вторая. Авторъ отрицаетъ вліяніе героина на физиологическій эффектъ дыханія въ смыслѣ улучшенія газообмѣна. Santesson приходитъ къ слѣдующимъ выводамъ: Героинъ очень сильно понижаетъ частоту дыханія уже послѣ малыхъ дозъ. Дыхательныя движенія не становятся болѣе глубокими, а дѣлаются скорѣй болѣе поверхностными. Авторъ, слѣдовательно, расходится съ Dreser'омъ, Impens'омъ и др., которые описываютъ совершенно противоположное. Между тѣмъ для терапевтическаго примѣненія героина именно увеличеніе глубины вдоха играло показующее значеніе. Во второй серіи опытовъ, поставленныхъ по совѣту А. Fraenkel'я съ еще меньшими дозами героина, Santesson¹⁾ пришелъ къ слѣдующимъ результатамъ: Въ весьма малыхъ дозахъ героинъ не всегда углубляетъ дыханіе. У большихъ кроликовъ еще наблюдается увеличеніе объема дыханія. У небольшихъ животныхъ объемъ дыханія въ 1' и частота дыхательныхъ движеній всегда значительно понижены. Авторъ вполне присоединяется къ высказанному А. Fraenkel'емъ²⁾: „что... незначительное повышеніе дозы героина уже въ состояніи сильно понизить частоту дыханія. Доказательство.... опасныхъ свойствъ, присущихъ этому средству.“

Въ своей третьей работѣ³⁾ на ту же тему Santesson настаиваетъ на томъ, что „Нероинъ даже въ малыхъ приѣмахъ далеко не постоянно увеличиваетъ у кролика объемъ отдѣльнаго дыханія“ (стр. 357). Авторъ согласенъ съ тѣмъ, что дѣйствующая доза лежитъ у героина далеко отъ ядовитой; но, говоритъ онъ: „опытъ также показали, что различіе между самой минимальной дѣйствующей дозой и между приѣмами, вызывающими уже непріятныя побочныя явленія, у этого

1) Münch. med. Woch. 1899. стр. 1767.

2) l. c.

3) Pflüger's Arch., Bd. 81. 1900 г., стр. 349.

средства довольно незначительно“ (стр. 359). Авторъ напоминаетъ, что у кролика послѣ впрыскиванія 0,0014 grо Kilo дыханіе съ 72 пало до 10 въ 1' и въ то же время сдѣлалось поверхностнымъ, и что у человѣка пришлось уменьшить дозы съ 0,02—0,01 до 0,005—0,003, т. к. героинъ обнаружилъ свойство значительно понижать провѣтриваніе легкихъ даже послѣ самыхъ слабыхъ приѣмовъ. Изъ фармакологическихъ работъ о героинѣ, вышедшихъ во Франціи, отмѣчу здѣсь слѣдующія:

Въ 1899 г. Paulesco и Géraudel¹⁾ обнародовали свои изслѣдованія о дѣйствіи диацетилморфина на дыханіе, сердце и t° у кроликовъ. Эти авторы нашли, что послѣ дозъ въ 0,01 героина дыханіе у кроликовъ замедляется и глубина вдыханія увеличивается; t° значительно падаетъ, а сердечная дѣятельность становится болѣе энергичной и замедленной.

Въ томъ же году L. Guinard²⁾ также наблюдалъ быстрое дѣйствіе героина на дыханіе кроликовъ. Частота дыханія значительно падаетъ; но дыхательныя движенія становятся растяженнѣй. Вдыханія дѣлаются болѣе глубокими, задержанными; выдыханія — болѣе короткими и быстрыми. У собакъ подобнаго дѣйствія героина на дыханіе не замѣчалось. Малыя дозы героина оказывали на дыханіе болѣе седативное дѣйствіе. Подъ руководствомъ L. Guinard'a наблюденіями о фармакологическомъ дѣйствіи диацетилморфина занимался Th. St. Martin³⁾. Опыты

1) Paulesco et Géraudel. Recherches expérimentales sur l'éther diacétique de la morphine. Journal de médecine interne. 1899 г. мартъ и декабрь.

2) L. Guinard. Détermination du pouvoir toxique de l'éther diacétique de la morphine. Compt. Rend. Société de biologie. Июль 1899 г.

Онъ же: Sur quelques effets pharmacodynamiques de l'éther diacétique de la morphine. Тамъ же 1899 г.

Онъ же: Recherches expérimentales sur l'éther diacétique de la morphine; Journal de Physiologie et Pathologie générale. Сент. 1899.

3) Thimothée Saint-Martin. Etude expérimentale de pharmacodynamie sur l'éther diacétique de la morphine (héroïne). Диссерт. Lyon. 1900 г.

производились въ ветеринарномъ институтѣ и въ терапевтической лабораторіи университета въ Lyon'ѣ на лягушкахъ, кроликахъ, собакахъ, ослахъ, лошадяхъ и др. животныхъ.

Результаты, къ которымъ привели наблюденія названнаго автора, слѣдующіе:

Фармакологическое дѣйствіе героина различно у разныхъ животныхъ и находится въ зависимости отъ дозы. На собакъ, кроликовъ и морскихъ свинокъ диацетилморфинъ дѣйствуетъ усыпляющимъ образомъ. У лошади, кошки, осла и козла быстро наступаютъ возбужденіе и судороги. Эти животныя отъ героина не засыпаютъ. Послѣ дозъ ниже 0,01 рго Kilo животнаго собака впадаетъ въ дремотное состояніе, изъ котораго легко и быстро пробуждается. Морфинъ дѣйствуетъ сильнѣе. Героинъ часто вызываетъ поносъ. Рвота и тошнота не замѣчались. Дозы больше 0,01 рго Kilo совсѣмъ не вызываютъ сна, а, наоборотъ, вызываютъ, сильное возбужденіе и повышенную возбудимость. Животныя впадаютъ въ оцѣпенѣніе, которое мѣшаетъ имъ передвигаться. Героинъ ядовитѣй морфина особенно для животныхъ, которыя сильно подвержены судорогамъ. У собаки судороги наступаютъ послѣ введенія въ вену 0,099 героина на кило животнаго; у кролика — послѣ впрыскиванія 0,04 рго Kilo. Особенно чувствительны къ героину ослы. Для нихъ достаточно 0,0003 рго Kilo, чтобы вызвать сильныя судороги. Героинъ дѣйствуетъ на сердце, усиливая и замедляя сердечныя удары. Онъ понижаетъ кровяное давленіе. Въ этомъ отношеніи дѣйствіе героина сходно съ дѣйствіемъ морфина. На дыханіе диацетилморфинъ имѣетъ сильное вліяніе, особенно послѣ предварительной ваготоміи. Ритмъ дыханія послѣ героина напоминаетъ типичную періодичность, которая наступаетъ послѣ морфина. Угнетающее дѣйствіе героина на центральную нервную систему слабѣе, чѣмъ у морфина. Сонливость меньше. Тетаническое же дѣйствіе гораздо сильнѣе выражено, чѣмъ у морфина. Оно обнаруживается тот-

часъ послѣ введенія болѣе большихъ дозъ героина. Измѣненія периферической чувствительности сильнѣй выражены и скорѣй наступаютъ послѣ героина, чѣмъ послѣ морфина. Хроническое отравленіе героиномъ дѣйствуетъ на собакъ не такъ губительно, какъ хроническое отравленіе морфиномъ.

Таковы результаты произведенныхъ до настоящаго времени наблюденій надъ фармакологическимъ дѣйствіемъ морфина и его производныхъ: кодеина и героина.

Приступаю теперь къ изложенію собственныхъ опытовъ.

Экспериментальныя наблюденія надъ фармакологическимъ дѣйствіемъ диацетилморфина (героина).

Опыты на лягушкахъ.

Опыты производились мной обычными при фармакологическихъ изслѣдованіяхъ способами и приемами. Для опытовъ брались исключительно *ranae temporariae*, недавно пойманныя. Для впрыскиванія брался одно- или двупроцентный растворъ heroīni hydrochlorici, который при помощи Правацовскаго шприца вводился, либо въ передній лимфатическій мѣшокъ, либо подъ кожу бедра или нижней части брюшка.

Наблюденія надъ общимъ состояніемъ.

Опытъ I.

Temporaria-самка. 37,0

Время		З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.	
9	43	Посажена подъ колоколь.
"	45	Сидитъ спокойно.
"	46	Впрыснуто въ перед. лимф. мѣшокъ 0,005 heroīn. pur.
"	55	Реагируетъ хорошо на различныя раздраженія; корнеальный рефлексъ обыкновенный. Зрачки не измѣнены.
10	5	При попыткахъ положить на спину оказываетъ сильное сопротивленіе и немедленно принимаетъ обычное положеніе и стремится ускакать.

Время		З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.	
10	10	То же. Спинаго положенія не переноситъ.
"	24	Сидитъ въ обыкновенной посадкѣ и часто дѣлаетъ энергичныя прыжки.
"	45	То же. Дышетъ глубоко и не часто.
11	20	Общее состояніе то же. Дыханіе нѣсколько прерывисто.
5	35	Ничѣмъ не отличается отъ нормальной.

На второй и третій день послѣ впрыскиванія героина лягушка не обнаруживала никакихъ уклоненій отъ нормы.

Опытъ II.

Temporaria-самка. 40,0

9	43	Сдѣлано впрыскиваніе 0,01 heroīn. pur.
"	45	Сидитъ покойно подъ колоколомъ.
"	57	На обычныя раздраженія реагируетъ хорошо. Корнеальный рефлексъ хорошо выраженъ.
10	3	Положенная на спину, лежитъ 1'; затѣмъ медленно перевортывается на животъ и дѣлаетъ энергичный прыжокъ.
11	12	Спинаго положеніе переноситъ не больше 1'. Реагируетъ хорошо.
"	22	Дѣлаетъ часто прыжки.
"	47	Положенная на спину, остается въ этомъ положеніи 15'', затѣмъ быстро перевортывается. Зрачки слабо расширены. Дыханіе учащено и на ряду съ нѣсколькими вдыханіями средней глубины замѣтно періодическое, болѣе глубокое, вдыханіе, которое повторяется какъ бы ритмически.
11	30	Спинаго положенія не переноситъ. Дыханіе равномернѣй, прыгаетъ энергично.
5	35	Ничѣмъ не отличается отъ нормы.

Въ слѣдующіе затѣмъ два дня не обнаруживала никакихъ уклоненій отъ обычнаго состоянія.

Опытъ III.

Temporaria-самка. 55,0 Позвоночный мозгъ отдѣленъ отъ головного.

Время		З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.	
9	39	Впрыснуто 0,02 heroin. muriat.
"	41	Сидитъ покойно. Зрачки и дыханіе безъ измѣненій.
"	47	Спинного положенія не переноситъ. На обычныя раздраженія реагируетъ хорошо.
10	2	Перевернутая на спину, остается въ этомъ положеніи 1' и тотчасъ принимаетъ обычную посадку.
"	15	Реагируетъ болѣе вяло. На спинѣ остается 2' и затѣмъ медленно и съ трудомъ переворачивается, при чемъ замѣтно нѣкоторое нарушеніе координаціи. Корнеальный рефлексъ хорошо выраженъ.
"	20	Лежитъ плашмя на брюшкѣ и не дѣлаетъ попытокъ мѣнять положеніе.
"	25	При попыткахъ положить на спину слабо квакаетъ и впадаетъ въ слабый opistotonus. Со спины переворачивается на животъ медленно и съ трудомъ. Лежитъ плашмя на брюшкѣ.
"	50	Дышетъ медленно и поверхностно. Зрачки слабо расширены. На обычныя раздраженія реагируетъ судорогами и столбнякомъ, которые продолжаются недолго. Ползаетъ неуверенно и вяло. Прыжковъ не въ состояніи дѣлать. На спинѣ остается около 2'. Лежитъ плашмя.
11	1	Дыханіе поверхностно, при чемъ неглубокіе вдохи чередуются съ ритмически повторяющимися болѣе глубокими вдохами.
"	5	Со спины не въ состояніи перевернуться. Частыя клоническія судороги. Дыханіе то же.
"	10	Рефлексы сильно повышены; парезъ конечностей.
"	15	Дыханіе глубже и чаще; рефлексы слабѣе выражены.

Время		З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.	
12	35	Начинаетъ оправляться, ползаетъ быстрѣй; парезъ и атаксія меньше; дѣлаетъ небольшіе прыжки; со спины еще не въ состояніи перевернуться; но посадка подъ колоколомъ уже приближается къ обыкновенной. Зрачки нѣсколько сужены. Дыханіе равномерно глубоко и не учащено.
5	15	Возбуждена. Зрачки нѣсколько расширены. Спинного положенія не переноситъ и быстро переворачивается на животъ. Дѣлаетъ прыжки, но не энергично.
7	25	Возбуждена. Рефлексы повышены. Прыжки энергичны.

На слѣдующій день, кромѣ возбужденія и повышенія рефлексовъ, замѣтна быстрая утомляемость. Движенія и прыжки становятся вялыми, хотя нарушеній координаціи не замѣтно.

Еще день спустя, ничѣмъ не отличается отъ нормальной.

Опытъ IV.

Temporaria-самка, 50,0.

12	20	Посажена подъ колоколъ. Дѣлаетъ сильныя прыжки. Зрачки обыкновенной величины.
"	30	Впрыснуто 0,04 heroin. muriat.
"	40	Сидитъ покойно. Реагируетъ хорошо и дѣлаетъ энергичныя прыжки. На спинѣ не лежитъ. Зрачки чуть расширены.
"	45	Со спины не въ состояніи перевернуться. Зрачки замѣтно сузились. Рефлексы болевые и тактильные сильно понижены. Лежитъ плашмя на брюшкѣ. Дыханіе прерывистое и съ остановками, но не поверхностно.
1	2	Возбуждена и безпокойна. Рефлексы отсутствуют. Зрачки сильно сужены. Короткія клоническія судороги, особенно въ заднихъ конечностяхъ. Рѣдкіе вдохи, то поверхностные, то поглубже.

Время		З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.	
1	10	На механическія раздраженія реагируетъ клоническими толчками. Корнеальный рефлексъ имѣется, но слабъ. Сердечныя сокращенія замѣтны, но слабы. Дыхательныя движенія неуправляемы. Полное бездвиженіе.
5	30	Начинаетъ оправляться; но со спины не въ состояніи перевернуться; довольно громко квакаетъ; ползаетъ не въ состояніи по причинѣ паралича переднихъ конечностей. — Заднія конечности нѣсколько паретичны. Рефлексы повышены.
5	45	Сильно возбуждена и все квакаетъ.
7	20	Рефлекторная возбудимость крайне повышена. Возбуждена. Со спины перевернуться еще не въ состояніи; парезъ переднихъ конечностей; пытается прыгать, но безуспѣшно.
9 утра слѣд. дня		Найдена подъ колоколомъ на спинѣ. На животъ не въ состояніи перевернуться. Клоническія судороги и тетаническіе толчки при малѣйшемъ сотрясеніи и тактильномъ раздраженіи. При попыткахъ положить на животъ падаетъ, со спинкой въ видѣ горба, на бокъ; ровно на спинѣ не можетъ лежать (<i>Emprosthotonus</i>). Пытается сдѣлать прыжокъ, что ей удается; но падаетъ затѣмъ на бокъ и остается нѣкоторое время въ столбнякѣ. Зрачки сужены. Дышетъ рѣдко, неравномѣрно и глубоко. Столбнякъ скоро проходитъ, и ригидность мышцъ ослабѣваетъ. Сутки спустя: Замѣтно оправилась. Рефлексы менѣе повышены. Энергично прыгаетъ и на спину не падаетъ. Посадка обыкновенная; быстро устаетъ. Третьи сутки: Рефлексы еще повышены. Со спины тотчасъ перевернуться не можетъ. 4-й день: Рефлексы повышены. Парезъ исчезъ. 5-й день: Возбуждена. Скоро утомляется и тогда переноситъ спинное положеніе около 2'. Наблюденіе прекращено.

Опытъ V.
Temporaria-самецъ. 30,0.

Время		З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.	
5	40	Подъ колоколомъ дѣлаетъ умѣренные прыжки. Зрачки обыкновенной величины. Дышетъ ровно, часто и глубоко.
„	45	Впрыснуто 0,08 heroin. muriat.
„	55	При малѣйшемъ прикосновеніи или сотрясеніи впадаетъ въ полный столбнякъ. Со спины не въ состояніи перевернуться. Зрачки сильно сужены. Полное бездвиженіе.
6	3	Дыханіе отсутствуетъ. Движенія сердца медленны и едва уловимы. Тетаническіе толчки нѣсколько слабѣе. Корнеальный рефлексъ отсутствуетъ.
„	15	Не реагируетъ ни на какія раздраженія.
„	20	При вскрытіи грудной клѣтки сердце найдено въ діастолѣ. Послѣ массажа оно начинаетъ биться, но весьма медленно. Фарадич. раздраженіе сѣдалищныхъ нервовъ вызываетъ сильныя сокращенія въ задней лапкѣ, которыя потомъ ослабѣваютъ. Черезъ нѣкоторое время электрич. возбудимость нервовъ вновь нарастаетъ.
7	10	Сердце стоитъ въ діастолѣ и при механич. раздраженіи даетъ лишь отдѣльныя и слабыя сокращенія.
„	15	Послѣ механическаго раздраженія сердце начало вновь сокращаться энергичнѣй.
9 слѣд. утра		Сердце найдено въ діастолѣ и ни на какія раздраженія не реагируетъ.

Опытъ VI.
Temporaria-самка. 40,0

10	28	Сидитъ покойно подъ колоколомъ.
„	30	Впрыснуто въ перед. лимфат. мѣш. 0,4 heroin. mur.

Время		З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.	
10	35	Сильно возбуждена. Дѣлаетъ прыжокъ и падаетъ въ столбнякъ на спину. Зрачки нѣсколько сужены.
"	37	Слабые, но частые тетаническіе толчки при раздраженіи и самостоятельно.
"	40	Зрачки сильно сужены; ригидность мышечной системы чередуется съ состояніемъ вялости. Дыханіе отсутствуетъ. Сердечные толчки подъ покровами едва замѣтны.
"	55	Болевые и тактильные раздраженія вызываютъ весьма слабую реакцію. Сердечныя сокращенія едва уловимы. Зрачки крайне сужены.
11	0	Признаковъ жизни не замѣтно.
"	3	При вскрытіи грудной клѣтки сердце найдено въ діастолѣ, при чемъ предсердія больше наполнены, чѣмъ желудочекъ. Послѣ массажа сердце слабо сокращается и недолго; сокращаются лишь предсердія. Желудочекъ покоенъ.
"	5	Фарадизація сердечной мышцы вызываетъ ритмическія и болѣе энергичныя сокращенія всѣхъ отдѣловъ сердца. Сокращенія носятъ характеръ перистальтики и насчитываются 12 въ 1'.
"	10	Сердце въ діастолическомъ покоѣ; послѣ массажа сокращаются одни предсердія.
"	15	Сокращенія желудочка и предсердій прекратились.
"	18	Послѣ массажа сердце вновь забилося; 16 ударовъ въ 1'. Аритмія.
"	20	Остановка въ діастолѣ.
"	23	Послѣ массажа вновь сокращается.
"	25	Стоитъ въ діастолѣ.
11	30	Фарадич. раздраженіе п. п. ischiadicor. вызываетъ сокращенія при Р. К. саннаго аппарата du Bois Reymonda 195 mm, между тѣмъ какъ у контрольной лягушки (послѣ предварительнаго разрушенія цереброспинальнаго мозга) сокращенія наступаютъ при Р. К. 235 mm.

Время		З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.	
11	30	Кромѣ того, у отравленной лягушки замѣтна быстрая истощаемость нерва послѣ раздраженія.
1	7	Наступила сильная ригидность мышцъ. Лягушка вытянута.

Изъ приведенныхъ опытовъ видно, что героинъ въ дозѣ 0,005 не оказываетъ на лягушку средней величины замѣтнаго дѣйствія. Доза 0,01 оказываетъ незначительное дѣйствіе, которое выражается тѣмъ, что лягушка въ состояніи короткое время переносить спинное положеніе; дыханіе ея дѣлается учащеннѣй и вдыханія періодически становятся глубже. Зрачки нѣсколько расширяются. Эти явленія длятся, однако, не долго и, часа черезъ полтора послѣ впрыскиванія животное не обнаруживаетъ никакихъ измѣненій.

Послѣ 0,02 героина лягушка, спустя 30—35 минутъ падаетъ въ гипнотическое состояніе; наступаетъ слабый парезъ мышечной системы. Состояніе угнетенія скоро переходитъ въ состояніе повышенной рефлекторной возбудимости: наступаютъ слабыя клоническія судороги и быстро проходящій opistotonus. Зрачки нѣсколько расширены. Дыханіе то поверхностное, то глубокое. Часа черезъ 2 лягушка, однако, оправляется; хотя возбужденное состояніе и повышеніе рефлексовъ наблюдаются еще больше сутокъ. Черезъ 15' послѣ впрыскиванія 0,04 героина состояніе общаго бездвигенія выражено сильнѣй. Зрачки суживаются. Дыханіе прерывистое съ остановками, по временамъ глубокое. Спустя 20'—21' наступаетъ полное бездвигеніе, а рефлекторная возбудимость повышается.

Изъ этого состоянія лягушка не скоро оправляется. Возбужденіе, усиленная рефлекторная возбудимость и парезъ продолжаютъ еще нѣсколько дней. Затѣмъ лягушка оправляется вполне.

Послѣ дозы 0,08 черезъ 10' наступаетъ полное бездвигеніе. Рефлекторная возбудимость крайне повышена. Тетаническіе толчки и клоническіе судороги. Остановка дыханія. Черезъ 30 минутъ — остановка сердца въ діастолѣ. Двигательные нервы реагируютъ хорошо на электрическое раздраженіе; ихъ возбудимость тотчасъ послѣ раздраженія падаетъ, а послѣ отдыха вновь нарастаетъ. Послѣ 0,4 героина наступаетъ сильное возбужденіе, быстрый столбнякъ и затѣмъ скорая смерть. Возбудимость двигательныхъ нервовъ слабѣе, чѣмъ у нормальной лягушки. Утомляемость нерва сильнѣй. Изъ приведенныхъ опытовъ видно, что наступающее послѣ героина бездвигеніе не зависитъ отъ паралича мышцъ или отъ пораженія окончаній двигательныхъ нервовъ, а находится въ зависимости отъ парализующаго вліянія средства на головной мозгъ. Повышеніе же рефлекторной возбудимости зависитъ не отъ паралича задерживающихъ центровъ въ головномъ мозгу, а отъ раздраженія позвоночнаго мозга, т. к. послѣ отнятія черепного мозга повышенная возбудимость не прекращается.

Дѣйствіе героина на сердце.

Опытъ VII.

Temporaria-самка 37,0

Время		Число серд. сокращеній въ 1'	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.		
10	30	—	Вскрыта грудная клѣтка и послѣ вскрытія перикарда обнажено сердце, которое въ опредѣленные промежутки орошается физиолог. растворомъ.
—	—	—	
—	—	—	
—	—	—	
—	35	52, 52, 52	
„	37	50, 52, 52	

Время		Число серд. сокращеній въ 1'	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.		
10	40	—	Впрыснуто въ правое бедро 0,02 heroïn. mur.
„	45	48, 48, 48	
„	50	48, 50, 48	
„	55	48, 48, 48	
11	0	46, 40, 44	
„	5	40, 40, 40	Впрыснуто подѣ кожу лѣв. бедра 0,02 heroïn. mur.
„	10	44, 40, 44	
„	15	44, 40, 40	
„	20	38, 36, 40	
„	25	38, 36, 36	
„	35	36, 36, 36	
„	37	—	
„	40	40, 38, 38	
„	45	38, 36, 36	
12	0	32, 38, 36	Клоническіе судороги въ переднихъ конечностяхъ. Впрыснуто подѣ кожу брюшка 0,02 heroïn. mur.
„	10	40, 38, 40	
„	25	—	
„	30	30, 30, 30	
„	45	32, 32, 32	
1	0	36, 36, 36	
„	10	—	
„	20	30, 30, 30	
„	40	30, 28, 28	
„	45	—	
„	50	30, 30, 30	Сокращенія вялы; полная діастола желудочка наступаетъ черезъ 5—6 ударовъ. Послѣ каждой полной діастолы слѣдуетъ нѣкоторая остановка. Впрыснуто 0,02 heroïn. mur. Аритмія. Сокращенія слабы, аритміи нѣтъ. Впрыснуто 0,02 heroïn. mur.
3	45	16, 14, 26	
4	0	26, 26, 26	
„	5	—	
„	30	28, 26, 24	
„	40	24, 24, 24	
5	0	—	

Время		Число серд. сокращеній въ 1'.	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.		
5	5	10, 10, 10	Впрыснуто 0,02 heroïn. muriat.
"	30	6, 6, 6	
"	40	—	
6	0	8, 10, 10	
"	45	10, 10, 10	
7	50	8, 6, 4	Сердце найдено въ діастолѣ, слабого наполненія. Мышцы лягушки въ сильно ригидномъ состояніи.
9 ч. утра	слѣд. дня		

Опытъ VIII.

Temporaria-самка, 42,0.

6	30	—	Вскрыта грудная клѣтка и обнаж. сердце.
"	40	44, 40, 40	
"	50	40, 40, 40	
"	55	—	Впрыснуто подѣ кожу бедра 0,2 heroïn. m.
7	0	8, 10, 12	
"	5	16, 16, 16	{ Клоническія судороги и тетаническіе толчки. Сокращенія сердца имѣютъ перистальтический характеръ.
"	15	14, 14, 14	
"	25	12, 10, 10	
"	30	6, 10, 4	{ Продолжительныя остановки въ діа- столѣ; сокращенія равномѣрны.
"	40	3, 3, 2	
"	55	10, 8, 8	{ Послѣ орошенія фізіолог. растворомъ. Сокращенія равномѣрны.
8	0	12, 10, 12	
9 ч. утра	слѣд. дня		Сердце найдено въ діастолѣ. Желу- дочекъ менѣе наполненъ, чѣмъ пред- сердія. Сильная ригидность мышцъ лягушки, особенно заднихъ конеч- ностей, которыя вытянуты точно проводами.

Опытъ IX.

Temporaria-самка. 40,0. Кураризована въ 9 час. 30 мин.

11	40	—	Вскрыта грудная кл. и обнаж. сердце.
"	45	48, 46, 48	
"	47	48, 48, 46	

Время		Число серд. сокращеній въ 1'.	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.		
11	50	—	Впрыснуто 0,02 heroïn. muriat.
12	0	44, 44, 42	Впрыснуто 0,02 heroïn. muriat.
"	5	42, 42, 44	
"	15	40, 42, 44	
"	25	40, 40, 42	
"	30	—	
"	40	40, 40, 40	{ На двѣ систолы предсердій приходится одна діастола желудочка. Сокраще- нія энергичны и опорожненіе полное.
"	45	22, 22, 20	
"	50	20, 22, 20	
1	0	22, 22, 22	{ Діастола желудочка идетъ въ 2 темпа, и его наполненію соотвѣтствуютъ 2 систолы предсердій.
"	20	20, 20, 20	
"	30	42, 42, 42	Въ сердечн. ритмѣ никакого уклоненія. Работаетъ равномѣрно.
"	30	40, 42, 40	
"	35	—	Впрыснуто 0,02 heroïn. muriat.
"	40	32, 34, 32	
"	0	36, 36, 36	{ Сокращенія энергичны. На 2 систолы предсердій приходится 1 діастола желудочка.
"	10	20, 20, 20	
"	15	20, 20, 20	
"	28	—	Впрыснуто 0,02 heroïn. muriat.
"	30	—	
"	35	24, 22, 24	{ Аритмія.
"	45	22, 24, 22	
"	55	24, 22, 24	
5	0	—	Впрыснуто 0,02 heroïn. muriat.
"	15	22, 22, 22	Послѣ 4—11 ударовъ діастолическая пауза въ 4".
"	20	18, 20, 20	Ритмъ обыкновенный.
"	25	16, 16, 14	{ Желудочекъ сокращается слабѣй пред- сердій. На 2 систолы + 1 діастола предсердій приходится одна діастола желудочка.
"	40	14, 14, 14	
"	50	—	
"	57	16, 14, 14	Впрыснуто 0,02 heroïn. muriat.
"	15	14, 14, 14	
9 ч. утра	слѣд. дня		Сердце въ діастолѣ. Желудочекъ слабо наполненъ. Предсердія больше на-

полнены; на массаж и фарадизац. сердце не реагирует. Электрич. раздражение n. ischiadic. не вызыв. сокращений; непосредственное раздражение mus. gastro-spem. вызывает сокращение.

Во все время опыта лягушка не обнаруживала ни конвульсий, ни тетанических толчков. Ригидность мышц отсутствует.

Опыты VII—IX обнаруживают, что героинъ дѣйствуетъ на сердце замедляющимъ образомъ. Чѣмъ меньше доза, тѣмъ незначительнѣй замедленіе и тѣмъ энергичнѣй сокращенія. Чѣмъ больше доза, тѣмъ сильнѣе замедленіе, тѣмъ слабѣе сокращенія и, послѣ очень большихъ дозъ, сердце совсѣмъ прекращаетъ сокращаться и останавливается въ полудиастолѣ. При повторномъ введеніи средства или при высокой разовой дозѣ героина наступаетъ также нарушеніе сердечнаго ритма. Это вліяніе героина на сердце можетъ идти черезъ церебромедуллярный центръ, за вѣдующій его дѣятельностью (головной мозгъ, центръ блуждающихъ нервовъ въ продолговатомъ мозгу); оно можетъ происходить отъ раздраженія окончаній блуждающихъ нервовъ въ самомъ сердцѣ, или же отъ вліянія средства на нервные узлы сердца, или же на самую сердечную мышцу. На эти вопросы находимъ отвѣты въ опытахъ: X—XIV.

Опытъ X.

Temporaria-самка. 55,0 Головной мозгъ отдѣленъ отъ спинного Пакеленомъ въ 9 ч. утра.

Время		Число серд. сокращеній въ 1'.	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.		
6	20		Вскрыта грудная клѣтка и обнажено сердце.
"	25	48, 50, 50	
"	30	50, 48, 50	
"	35	—	Впрыснуто 0,02 heroïn. muriat.

Время		Число серд. сокращеній въ 1'.	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.		
6	40	40, 40, 40	{ Желудочекъ не вполне опорожняется: верхушка и углы основанія не мѣняютъ цвѣта.
"	42	38, 38, 38	
"	45	36, 36, 36	
"	55	—	Впрыснуто 0,02 heroïn. muriat.
7	0	36, 36, 36	{ Желудочекъ не вполне опорожняется.
"	5	36, 34, 36	
7	12	—	Впрыснуто 0,02 her. muriat.
"	20	28, 28, 28	{ Желудочекъ опорожняется не весь; сокращенія замѣтно вялы; до полной диастолы не доходитъ.
"	23	26, 26, 26	
"	25	24, 24, 24	
"	30	—	Впрыснуто 0,02 heroïn. muriat.
"	35	24, 24, 24	{ Диастолы желудочка не полны.
"	45	24, 24, 24	
"	47	—	Систолич. сокращенія вялы.
"	55	24, 24, 24	Впрыснуто 0,02 heroïn. muriat.
8	0	—	Впрыснуто 0,02 heroïn. muriat.
"	5	24, 24, 24	
"	30	—	Впрыснуто 0,02 heroïn. muriat.
9	30		Сердце стоитъ въ диастолѣ; слабо наполнено; не реагируетъ ни на массажъ, ни на фарадизацію.

Мышцы лягушки сильно ригидны, и заднія конечности вытянуты и упруги точно проволоки. Раздраженія фарад. токомъ сѣдалищныхъ нервовъ вызываютъ слабыя сокращенія mus. gastro-spermiorum; непосредственныя раздраженія этихъ мышцъ фарадическимъ токомъ вызываютъ болѣе сильн. сокращенія. При повторномъ раздраженіи реакція быстро исчезаетъ и послѣ перерыва можетъ быть вновь вызвана.

Опытъ XI.

Temporaria - самецъ. 38,0. Послѣ вскрытія грудной клѣтки обнажено сердце и перерѣзаны nn. vagi. Раздраженіе периферич. концовъ nn. vagorum токомъ извѣстной силы производить остановку сердца въ диастолѣ.

Время		Число серд. сокращений въ 1'.	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.		
9	30		Вскрыта груд. клѣтка и перерѣзаны nn. vagi.
10	20	60, 58, 56	
"	35	54, 54, 54	
"	40	—	Впрыснуто 0,02 heroïn. muriat.
10	50	44, 50, 50	
"	55	48, 50, 48	
11	0	46, 50, 48	Работаетъ менѣе энергично. Короткая діастолическая пауза.
"	10	—	Впрыснуто 0,02 heroïn. muriat.
"	15	48, 48, 48	
"	20	44, 46, 46	
"	30	42, 40, 40	Работаетъ равномерно.
"	35	40, 40, 40	
"	50	42, 42, 42	
12	15	—	Впрыснуто 0,02 heroïn. muriat.
"	20	28, 28, 24	Аритмія: на 1 діастолу желудочка при- ходятся 2 систолы + діастола пред- сердій.
"	25	20, 18, 18	
"	28	—	Тетаническіе толчки и клонич. судороги.
"	30	34, 32, 28	Аритмія: діастоліч. остановки.
"	35	18, 18, 20	Аритмія: 2 сист. + 1 діаст. предсердій на 1 діастолу желудочка. Короткія діастоліч. остановки черезъ 2—3 удара.
"	40	20, 20, 20	
"	50	26, 32, 34	
1	0	36, 36, 36	
"	20	32, 32, 32	Аритмія.
"	30	32, 32, 32	Равномѣрно; слабо.
"	35	—	Впрыснуто 0,02 heroïn. muriat.
"	55	30, 30, 30	Рѣдкіе перебои; желудочекъ работа- етъ вяло.
2	10	26, 26, 26	
"	30	24, 24, 24	Рѣдкія діастоліческія паузы.
"	50	—	Впрыснуто 0,02 heroïn. muriat.
"	55	22, 20, 18	Аритмія. Діастоліческія остановки.
3	25	16, 14, 14	Сокращенія имѣютъ характеръ пери- стальтики. Продолжительныя діа-
"	45	10, 10, 10	

Время		Число серд. сокращений въ 1'.	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.		
			столическія остановки. Сокращенія слабы и опорожненіе не полное.
7	0		Въ 45" на 1 систолу желудочка при- ходятся 6 сист. и 6 діаст. предсердій.
"	15		Сокращаются только предсердія. Же- лудочекъ находится въ полудіастолѣ.
8	40		Сердце стоитъ въ діастолѣ и не реаги- руетъ на раздраженія.
Опытъ XII.			
<i>Temporaria-самка.</i> 52,0. Въ 12 час. кураризована.			
Въ 4 ч. 30 мин. вскрыта грудная клѣтка и перерѣзаны оба nn. vagi. При раздраженіи периферическихъ концовъ vagogum получается остановка сердца въ діастолѣ.			
4	50	56, 56, 56	
5	20	—	Впрыснуто 0,02 her. muriat.
"	25	52, 50, 52	По временамъ короткія діастоліч. ос- тановки.
"	35	46, 46, 46	
"	50	48, 44, 46	Равномѣрно.
6	10	42, 40, 40	
"	15	—	Впрыснуто 0,02 heroïn. mur.
"	25	40, 40, 42	
"	35	38, 38, 36	
"	55	—	При раздраж. vagorum остановка.
7	0	—	Впрыснуто 0,02 heroïn. mur.
"	5	36, 36, 36	Аритмія.
"	25	—	Впрыснуто 0,02 heroïn. mur.
"	35	34, 34, 34	
"	45	—	Впрыснуто 0,02 heroïn. mur.
"	50	26, 26, 26	Предсердія сокращаются не одновре- менно.
"	20	26, 26, 26	
"	30	—	Впрыснуто 0,04 heroïn. mur.
"	35	20, 20, 22	Предсердія сокращаются неравномѣрно. Вялыя сокращенія желудочка.
"	45	22, 20, 20	
9 ч. 35 м. слѣдую- щаго утра			Желудочекъ въ діастолѣ, слабо на- полненъ. Предсердія сокращаются рѣдко и слабо.

Опытъ XIII.

Temporaria-самка. 57,0. Кураризована въ 12 ч. дня. 5 ч. 30 м. перерѣзаны оба пп. vagi. При раздраженіи периферическихъ концовъ получается остановка сердца въ діастолѣ.

Время		Число серд. сокращеній въ 1'.	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.		
5	50	50, 48, 50	
"	55	—	Atropin.
6	5	48, 46, 48	
"	15	—	Впрыснуто 0,04 heroin. muriat.
"	35	38, 38, 38	При раздраженіи vagorum остановки нѣтъ.
"	40	—	Впрыснуто 0,04 heroin. muriat.
"	45	34, 34, 34	{ Предсердія сокращаются не одновременно.
"	55	32, 34, 34	
7	0	—	Впрыснуто 0,032 heroin. muriat.
"	20	36, 34, 34	Равномѣрно и достаточной силы.
"	30	32, 32, 32	Аритмія.
"	35	—	Впрыснуто 0,04 heroin. muriat.
"	55	30, 28, 30	
8	15	—	Впрыснуто 0,04 heroin. muriat.
"	25	30, 28, 30	{ Діастолическія паузы. Сокращенія принимаютъ перистальтический характеръ.
"	40	28, 30, 28	
"	45	24, 24, 24	
"	50	16, 18, 16	Діастолическія паузы черезъ 3—4 удара.
9	15	—	Остановилось въ діастолѣ.

Опытъ XIV.

Temporaria-самка. 57,0. Кураризована въ 9 ч. утра. 11 ч. 42 м. вскрыта грудная клѣтка, обнажено сердце и перерѣзаны оба пп. vagi. При раздраженіи периферическихъ концовъ блуждающихъ нервовъ получается замедленіе сердечной дѣятельности; остановки нѣтъ.

Время		Число сред. сокращеній въ 1'.	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.		
12	20	56, 58, 58	
"	35	—	Atropin.
"	37	56, 54, 56	При раздраж. vag. замедленія нѣтъ.
"	40	—	Впрыснуто 0,04 heroin. muriat.
"	45	32, 30, 32	
"	50	30, 30, 30	
1	15	28, 28, 28	Непродолжительныя діастолическія остановки.
"	35	32, 30, 30	
"	40	—	Впрыснуто 0,04 heroin. muriat.
1	45	32, 30, 32	Желудочекъ сокращается слабо; аритмія нѣтъ.
4	25	24, 24, 22	{ Предсердія сокращаются слабо; желудочекъ сокращается слабѣе предсердій. Аритмія.
"	40	20, 24, 20	

Изъ опытовъ X—XIV видно, что героинъ вліяетъ на сердечную дѣятельность лягушки не путемъ воздѣйствія на центральныя нервныя приспособленія и не путемъ центрального или периферическаго раздраженія блуждающихъ нервовъ, а путемъ воздѣйствія на экситомоторные сердечные узлы. На сердечную же мышцу героинъ не вліяетъ, такъ какъ на массажъ и электрическое раздраженіе она не перестаетъ реагировать даже послѣ введенія большихъ дозъ героина.

Дѣйствіе героина на рефлексъ.

Постановка опытовъ по Тигс-Сѣчену. Растворъ 1 капли сѣрной кислоты на 50 см. дистиллированной воды. Удары метронома — 60 въ 1'. Контрольныя лягушки подвѣшивались рядомъ на томъ же штативѣ.

Опыт XV.

Temporaria-самка. — 40,0. Приготовлена накануне
по Тигс-Сѣчену.

Время		Число удар. метронома до появленія рефлекса.		З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.	Лѣв. лапка.	Прав. лапка.	
11	22	2	3	
"	25	2	2	
"	30	2	3	
"	35	—	—	Впрыснуто 0,02 heroïn. muriat.
"	40	6	4	
"	45	—	—	Впрыснуто 0,025 heroïn. murat.
"	55	7	7	
12	0	5	5	
"	10	—	—	Впрыснуто 0,05 heroïn. muriat.
"	15	10	15	Послѣ химическихъ раздраженій, какъ и послѣ тактильныхъ на нѣкоторое время наступаетъ ригидность мышцъ и рефлекторная возбудимость пре- кращается. Послѣ перерыва реф- лексы вновь наступаютъ.
"	20	8	12	
"	40	9	14	
"	45	3	3	
"	50	3	5	
1	5	2	2	
4	15	1	1	Тетанусъ. По причинѣ наступленія частыхъ само- произвольныхъ, и при малѣйшемъ прикосновеніи, тетаническихъ толч- ковъ и судорогъ опытъ прекращенъ. У контрольной лягушки рефлексы пер- вое время послѣ 2—3 ударовъ мет- ронома, а съ 1 ч. рефлексы не получа- лись и послѣ 40—50 уд. метрон.

Опыт XVI.

Temporaria-самка. 57,0 Приготовлена въ 9 ч. ут. по
Тигс-Сѣчену вмѣстѣ съ контрольной *temporaria-сам-*
цемъ 55,0. Растворъ 3 капель сѣрной кислоты на 50 см
перегнанной воды.

Время		Число ударовъ метронома до по- явленія рефлекса.		З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.	л. лапка	пр. лапка	
6	30	6	8	
"	40	—	—	Впрыснуто 0,016 heroïn. mur.
"	45	посл. 80 0 рефл.	посл. 80 0 рефл.	
7	1	—	—	Впрыснуто 0,024 her. mur.
"	5	посл. 60 0 рефл.	посл. 60 0 рефл.	
"	10	посл. 50 0 рефл.	посл. 50 0 рефл.	
"	25	тоже	тоже	
"	37	—	—	Впрыснуто 0,04 her. mur.
"	40	2	2	
"	42	2	2	
"	45	1	1	Переходить въ конвульси и столбнякъ.
"	50	посл. 40 0 рефл.	посл. 50 0 рефл.	
"	52	1	1	Переходить въ столбнякъ.
"	55	посл. 30 0 рефл.	посл. 40 0 рефл.	
"	57	—	—	Сильныя самопроизвольныя судороги.
8	2	1	1	Столбнякъ.
"	5	посл. 20 0 рефл.	посл. 20 0 рефл.	
				У контрольной лягушки съ 6 ч. 30 м. до 7 ч. 42' сокращенія получались послѣ 4—8—11 и 12 ударовъ. Съ 7 ч. 45' и до конца опыта сокращенія не получались послѣ 30—40—50 ударовъ метронома.

Опытъ XVII.

Temporaria-самецъ. 32,0. Приготовлена по Турс-Сѣчену въ 9 часъ утра.

Время		Число ударовъ метронома до появленія рефлекса		З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.	л. лапка	пр. лапка	
2	10	8	9	Впрыснуто 0,008 heroin. mur.
"	15	—	—	
"	17	9	5	
"	20	послѣ 60 0 рефл.	послѣ 60 0 рефл.	Впрыснуто 0,016 her. muriat.
"	25	—	—	
4	30	1	1	
"	35	1	1	{ Тетаническіе толчки или же клоническія судороги послѣ каждаго погруженія лапокъ.
"	40	1	1	
5	45	1	1	
Возбудимость послѣ судорогъ на время исчезаетъ и послѣ нѣкотораго промежутка вновь появляется въ повышенной степени.				

Опыты XV—XVII показываютъ, что героинъ дѣйствуетъ на рефлексы сначала безъ рѣзкихъ измѣненій, а спустя нѣкоторое время послѣ введенія средства—усиливающимъ образомъ. Рефлексы переходятъ въ судороги или столбнякъ, послѣ чего рефлекторная возбудимость на нѣкоторое время совершенно исчезаетъ, чтобы потомъ появиться съ прежней силой. Описанное вліяніе героина на рефлексы зависитъ отъ его раздражающаго дѣйствія на спинной мозгъ. Чтобы рѣшить вопросъ, не наступаетъ-ли обездвиженіе лягушки послѣ героина, благодаря параличу окончаній двигательныхъ нервовъ, поставлены были слѣдующіе три опыта:

Опытъ XVIII.

Temporaria-самка. 40,0. Приготовлена по Турс-Сѣчену. Въ 9 ч. 30 м. утра перевязаны arteriae

iliaca et ischiadica на лѣвой сторонѣ. Въ остальномъ постановка опыта, какъ въ XV—XVII.

Время		Число ударовъ метронома до появленія рефлекса		З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.	л. лапка	пр. лапка	
10	0	38	14	Впрыснуто 0,008 heroïn. muriat.
"	3	38	14	
"	5	—	—	
"	15	80	43	Впрыснуто 0,016 her. muriat. Тетаническіе толчки.
"	25	60	50	
"	30	—	—	
"	50	30	31	Реагируетъ на погруженія судорогами и столбнякомъ, послѣ которыхъ на нѣкоторое время наступаетъ истощеніе рефлекторной возбудимости.
"	55	послѣ 80 0 рефл.	послѣ 70 0 рефл.	
11	10	1	1	

Опытъ XIX.

Temporaria-самка. 53,0. Постановка опыта та же, что и въ XVIII.

1	10	8	7	Впрыснуто 0,02 heroïn. mur.
"	14	11	37	
"	20	—	—	
"	30	посл. 60 0 рефл.	посл. 60 0 рефл.	Впрыснуто 0,02 " "
"	44			
"	50	—	—	
4	32	1	1	{ Столбнякъ и клоническія судороги.
"	37	1	1	
"	45	1	1	

Опытъ XX.

Temporaria-самецъ. 39,0. Постановка опыта, какъ въ двухъ предыдущихъ.

Время		Число ударовъ метронома до появленія рефлекса.		З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.	л. лапка	пр. лапка	
1	2	11	12	Выпрыснуто 0,02 heroin. muriat.
"	7	10	8	
"	12	8	10	
"	22	—	—	
"	26	на 10 уд. 0 рефл.	на 60 уд. 0 рефл.	
"	46	тоже	тоже	
"	48	—	—	Выпрыснуто 0,02 heroin. muriat.
4	30	1	1	Тетаническіе толчки. Клоническія судороги, послѣ которыхъ на нѣкоторое время падаетъ рефлекторная возбудимость.
"	35	1	1	
"	40	1	1	

Послѣдніе три опыта указываютъ, что героинъ не дѣйствуетъ на окончанія двигательныхъ нервовъ парализующимъ образомъ, такъ какъ послѣ прекращенія доступа средства къ нервамъ лѣвой задней лапки лягушки раздраженія послѣднихъ даютъ такой же эффектъ, какъ и раздраженія нервовъ правой задней лапки.

Вліяніе героина на периферическіе сосуды.

Опытъ XXI.

Temporaria-самка. 37,0. Приготовлена въ 3 ч. дня по Туре-Сѣчену.

- 6 ч. 40 м. Ширина артерій, распластанной подъ микроскопомъ, плавательной перепонки лягушки равняется 2 микродѣленіямъ.
- 6 " 50 " Выпрыснуто 0,08 heroin. muriat.
- 6 " 55 " Измѣненій въ просвѣтѣ артерій не наступило.
- 7 " 0 " Вслѣдствіе наступленія судорогъ и столбняка дальнѣйшее наблюденіе прекращено.

Опытъ XXII.

Temporaria-самка. 43,0. Головной мозгъ разрушенъ. Кураризована.

- 10 ч. 50 м. Ширина установленной подъ микроскопомъ артерій брыжжейки равна 2¹/₂ микродѣленіямъ.
- 11 " 7 " Выпрыснуто 0,016 heroin. muriat.
- " " 20 " Перемѣны въ просвѣтѣ артерій нѣтъ.
- " " 25 " Выпрыснуто 0,016 heroin. muriat.
- " " 35 " Измѣненій въ просвѣтѣ артерій нѣтъ.

Опытъ XXIII.

Temporaria-самка. 45,0. Головной мозгъ отдѣленъ. Кураризована.

- 12 ч. 15 м. Ширина артерій брыжжейки = 3-мъ микродѣленіямъ.
- " " 20 " Выпрыснуто 0,016 heroin. muriat.
- " " 30 " Нѣтъ измѣненій.
- " " 40 " Выпрыснуто 0,012 heroin. muriat.
- " " 48 " } нѣтъ измѣненій.
- 1 " 2 " }

Опыты съ искусственнымъ кровообращеніемъ.

Эти опыты производились при помощи аппарата, описаннаго Н. Томсономъ¹⁾, на кураризованныхъ лягушкахъ или на лягушкахъ, у которыхъ предварительно разрушался черепно-позвоночный мозгъ. Для промывки брался растворъ Ringer'a²⁾ 20 см + 80 см физиологическаго раствора, попеременно: то нормальный, то отравленный солянокислымъ героинемъ 0,5 : 1000; 2 : 1000 и 4 : 1000. Давленіе жидкости равнялось 30 mm Hg. Одна трубочка ввязывалась въ лѣвую аорту (правая перевязывалась); другая — вво-

1) Н. Thomson. Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefäße durch pharmakologische Agentien. Diss. Dorpat 1886. Стр. 29.

2) Ibid; стр. 42.

дилась въ V. cav. infer. Сердце или оставлялось цѣликомъ, или же частью отрѣзывалось. Растворы пропускались, обыкновенно, попеременно то нормальный, то отравленный, въ продолженіи одной, двухъ, пяти и болѣе минутъ. Опытъ продолжался до наступленія значительнаго отека лягушки.

Опытъ XXIV.

Temporaria-самка. 39,°. Кураризована. Растворъ heroïn. mur. 0,5 : 1000.

Очередь промыв-ки.	Количество вытекшей нормальной жидкости въ 3'.	Очередь промыв-ки.	Количество вытекшей отравленной жидкости въ 3'.	Замѣчанія.
I.	40 см.	II.	32 см.	По причинѣ сильнаго отека опытъ прекращенъ.
IV.	36 1/2 "	III.	36 "	
VI.	38 "	V.	38 1/2 "	
VIII.	32 "	VII.	37 1/2 "	

Опытъ XXV.

Temporaria-самка. 41,°. Центральная нервная система разрушена. Растворъ героина 0,5 : 1000.

Очередь промыв-ки.	Количество вытекшей нормальной жидкости въ 2'.	Очередь промыв-ки.	Количество вытекшей отравленной жидкости въ 2'.	Замѣчанія.
I.	16 1/2 см.	II.	17 1/2 см.	По причинѣ сильнаго отека опытъ прекращенъ.
V.	18 "	III.	20 "	
VI.	18 "	IV.	18 "	
VII.	19 "	VIII.	17 "	
XI.	15 "	IX.	17 "	
XII.	15 "	X.	15 "	

Опытъ XXVI.

Temporaria-самка. 40,°. Кураризована. Растворъ heroïn. muriat. 0,5 : 1000.

Очередь промыв-ки.	Количество вытекшей нормальной жидкости въ 2'.	Очередь промыв-ки.	Количество вытекшей отравленной жидкости въ 2'.	Замѣчанія.
I.	8 см.	II.	1 1/2 см.	Сильный отекъ. Опытъ прекращенъ.
III.	1 1/2 "	VI.	3 1/2 "	
IV.	4 "	VII.	3 1/2 "	
V.	4 "	VIII.	3 "	

Опытъ XXVII.

Temporaria-самка. 37,°. Кураризована. Сердце со-хранено. Растворъ heroïn. muriat. 0,5 : 1000.

Очередь промыв-ки.	Количество вытекшей нормальной жидкости въ 5'.	Очередь промыв-ки.	Количество вытекшей отравленной жидкости въ 5'.	Замѣчанія.
I.	10 1/2 см.	II.	13 см.	При пропусканіи отравленнаго раствора сердце останавливается въ діастолѣ. При пропусканіи нормальн. раствора оно вновь начина-етъ сокращаться.
III.	43 "	V.	32 "	
IV.	45 "	VI.	33 "	
VII.	44 "	IX.	28 "	
VIII.	43 "	X.	25 "	
XI.	40 "	XII.	21 "	

Опытъ XXVIII.

Temporaria-самка. 41,°. Кураризована. Сердце со-хранено. Растворъ героина 0,5 : 1000.

Очередь промыв-ки.	Количество вытекшей нормальной жидкости въ 2'.	Очередь промыв-ки.	Количество вытекшей отравленной жидкости въ 2'.	Замѣчанія.
I.	10 см.	II.	9 см.	Сердце при пропусканіи нормальн. жидкости начинало сокращаться; при пропусканіи отравленной жидкости останавливалось въ діастолѣ или же сокращались одни предсердія.
V.	25 "	III.	17 "	
VI.	25 "	IV.	18 "	
VII.	21 "	VIII.	13 1/2 "	
XI.	13 1/2 "	IX.	11 "	
XII.	11 "	X.	9 1/2 "	
XIII.	9 1/2 "	XIV.	5 1/2 "	
XVII.	21 "	XV.	5 "	
XVIII.	20 "	XVI.	5 "	
		XIX.	20 "	

Опытъ XXIX.

Temporaria-самка. 45,0. Центральная нервная система разрушена. Растворъ heroïn. mur. 2:1000.

Очередь промыв-ки.	Количество вытекшей нормальной жидкости въ 5'.	Очередь промыв-ки.	Количество вытекшей отравленной жидкости въ 5'.	Замѣчанія.
I.	3 1/2 ссм.	II.	3 ссм.	
III.	3 "	IV.	3 "	
V.	4 1/2 "	VI.	4 1/2 "	
VII.	4 1/2 "	VIII.	4 1/2 "	

Опытъ XXX.

Temporaria-самка. 41,0. Кураризована. Растворъ heroïn. mur. 2:1000.

I.	3 1/2 ссм.	II.	3 ссм.
III.	4 "	IV.	4 "
V.	4 "	VI.	4 "
VII.	3 1/2 "	VIII.	3 1/2 "
IX.	3 1/2 "	X.	3 1/2 "
XI.	3 1/2 "	XII.	3 1/2 "
XIII.	3 1/2 "	XIV.	3 1/2 "

Опытъ XXXI.

Temporaria-самка. 41,0. Разрушена цереброспинальная система. Растворъ heroïn. mur. 4:1000.

I.	28 1/2 ссм.	II.	31 ссм.
III.	23 "	IV.	25 "
V.	21 "	VI.	21 "
VII.	21 "	VIII.	21 "

Опытъ XXXII.

Temporaria-самецъ. 40,0. Центральная нервная система разрушена. Растворъ heroïn. mur. 4:1000.

I.	9 1/2 ссм.	II.	7 ссм.
III.	12 1/2 "	IV.	13 1/2 "
V.	12 1/2 "	VI.	12 1/2 "
VII.	12 1/2 "	VIII.	12 1/2 "

Опытъ XXXIII.

Temporaria-самка. 33,0. Кураризована. Растворъ heroïn. muriat. 4:1000. Жидкость пропускалась поочередно 2'.

Нормальная.	Отравленная.	Замѣчанія.
15 ссм	16 ссм	
19 "	19 "	
16 "	20 "	
16 "	19 "	
20 "	19 "	
20 "	19 "	
20 "	20 "	
		По причинѣ сильнаго отёка лягушки опытъ прекращенъ.

Изъ опытовъ XXI—XXXIII можно сдѣлать слѣдующіе выводы: На просвѣтъ волосныхъ сосудовъ лягушки героинъ, очевидно, не оказываетъ вліянія. На сосудистую систему лягушки вообще героинъ въ небольшихъ дозахъ дѣйствуетъ то суживающимъ, то расширяющимъ образомъ. Дѣйствіе это, во всякомъ случаѣ, перемежающееся и не одинаковое: то преобладаетъ сокращеніе, то расширение. Болѣе сильные растворы героина скорѣе дѣйствуютъ угнетающимъ образомъ на периферическія нервныя приспособленія сосудистой системы лягушки, такъ какъ количество вытекающей жидкости (нормальной и отравлен.) остается почти одинаково во все время опыта.

Опыты на теплокровныхъ.

Дѣйствіе героина на общее состояніе.

Опытъ XXXIV.

Кроликъ вѣсомъ 1800,0.

Время		Т°	Пульсъ. въ 1'	Дыханіе. въ 1'	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.				
4	30	38,6	200	138	
"	32	—	162	140	
"	34	—	180	130	
"	36	—	162	138	
"	38	—	150	132	
"	40	—	138	132	
"	42	—	138	138	
5	10	—	—	—	Впрыснуто подъ кожу 0,001 heroin. тиг.
"	15	—	—	—	Повалился на бокъ и быстро уснулъ; зрачки слегка расширены; рефлексъ безъ измѣненія.
"	17	38,1	162	12	
"	19	38,0	168	10	
"	25	37,8	180	8	
"	30	—	—	—	Полуоткрываетъ глаза и дѣлаетъ попытки подняться; но вновь падаетъ и засыпаетъ.
"	32	—	150	12	Дрожить; при дотрогиваніи и внезапномъ шумѣ вздрагиваетъ. Рефлексы повышены.
"	40	—	—	—	Дѣлаетъ попытки подняться и вновь впадаетъ въ дремотное состояніе.
"	42	—	—	—	Поднялъ голову; глаза открыты.
"	44	—	—	—	Положенный на бокъ, вновь уснулъ.
6	20	37,3	160	14	Находится въ полудремотѣ.
"	45	37,8	164	26	Пришелъ въ себя; ходитъ, пошатываясь.
9 ч. утра слѣд. дня		38,0	168	140	Совсѣмъ оправился.

Опытъ XXXV.

Кроликъ вѣсомъ 1900,0

Время		Т°	Пульсъ. въ 1'	Дыханіе. въ 1'	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.				
4	30	38,1	180	180	
"	32	—	204	200	
"	34	—	192	180	
"	45	—	—	—	Впрыснуто подъ кожу 0,005 heroin. muriat.
"	47	—	—	—	Возбужденъ. Судороги въ переднихъ и заднихъ конечностяхъ; катается по полу въ судорогахъ; глаза открыты; зрачки расширены. Парезъ конечностей.
"	55	38,0	204	12	
"	59	—	204	12	
5	20	—	—	—	Не спитъ; рефлексы повышены; отъ времени до времени мечется. Парезъ конечностей. Положенный на спину, сохраняетъ это положеніе нѣсколько секундъ.
"	30	—	—	—	Отъ времени до времени пытается уйти и, не замѣчая края стола, падаетъ на полъ.
"	45	—	—	—	Впрыснуто 0,005 heroin. muriat.
"	50	—	—	—	Рефлексы еще болѣе повышены. Не въ состояніи ползать и держаться на ногахъ; лежитъ съ растопыренными ногами; парезъ конечностей; ригидность мышцъ. Судороги и дрожь.
6	10	—	—	—	Состояніе оцѣпенѣнія. Не спитъ. Глаза открыты. Рефлексы повышены. Конечности паретичны.
9 ч. утра слѣд. дня.					

Сутки спустя: совершенно оправился.

Опытъ XXXVI.

Кроликъ вѣсомъ 1300,0.

Время		Т°.	Пульсъ. въ 1'	Дыханіе. въ 1'	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.				
5	12	38,5	216	156	
"	14	—	228	162	
"	16	—	216	158	
"	20	—	—	—	Впрыснуто подъ кожу 0,0005 heroin. muriat.
"	25	—	—	—	Впадаетъ въ дремоту, изъ которой легко пробуждается.
"	27	37,1	180	12	
"	29	—	216	12	
"	31	—	228	10	
"	35	—	—	—	Дремлетъ, но легко пробуждается и сидитъ апатичный съ открытыми глазами; ни судорогъ, ни дрожи.
6	15	—	—	—	Состояніе то же.

На слѣдующій день ничѣмъ не отличается отъ нормы.

Опытъ XXXVII.

Кроликъ 1300,0.

9	20	38,1	218	164	
"	30	—	—	—	Впрыснуто подкожно 0,01 heroin. muriat.
"	38	36,2	120	18	Возбужденъ. Рефлексы повышены.
"	44	—	—	—	Впадаетъ въ дремоту, но вздрагиваетъ при малѣйшемъ шумѣ и прикосновеніи. Глаза закрыты.
10	40	—	—	—	На спинѣ не лежитъ. Слабые судороги; глаза открыты, рефлексы подавлены. Пареза не замѣтно.
12	20	34,5	168	36	Слегка дремлетъ; рефлексы не повышены.

На слѣдующій день ничѣмъ не отличается отъ нормы.

Опытъ XXXVIII.

Кроликъ 1850,0.

Время		Т°.	Пульсъ. въ 1'	Дыханіе. въ 1'	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.				
10	15	38,2	220	168	
"	20	—	—	—	Впрыснуто подкожно 0,3 heroin. muriat.
"	22	—	—	—	Opistotonus и клоническія судороги; зрачки расширены. Лежитъ съ растопыренными ногами. Глаза полуоткрыты.
"	30	39,3	228	96	Состояніе оцѣпенѣнія.
"	32	—	—	—	Судороги. Глаза открыты.
"	37	—	—	—	Тетаническіе толчки и opistotonus. Глаза открыты. Рефлексы сильно повышены. Парезъ конечностей; дрожь и оцѣпенѣніе.
12	15	36,5	144	72	Слабо дремлетъ; вздрагиваетъ и быстро просыпается.

На слѣдующій день парезъ конечностей и повышенная рефлекторная возбудимость.

Опытъ XXXIX.

Кроликъ вѣсомъ 2250,0. Дыханіе 120 въ 1'. Пульсъ 140 въ 1'. Т° 38,7.

Время.		З а м ѣ ч а н і я.
Час.	Мин.	
11	20	Введено per os черезъ желудочный зондъ 0,003 heroin. muriat. въ растворѣ.
12	20	Безъ измѣненій.
"	21	Введено per os 0,001 heroin. mur.
"	30	Безъ измѣненій.
"	32	Введено 0,005 heroin. mur. per os.
"	40	Слегка дремлетъ.
1	15	Введено per os 0,01 heroin. muriat.

Время.		З а м ѣ ч а н і я.
Час.	Мин.	
1	34	Дремлетъ, но легко пробуждается. Неохотно мѣняетъ мѣсто. На боку и на спинѣ не лежитъ.
"	36	Введено per os 0,03 heroïn. muriat.
"	50	Лежитъ на боку и спитъ. Дыханіе 16 въ 1'. Пульсъ 141 въ 1'. T° 38,0. Рефлексы подавлены.
2	5	Зрачки сужены. Состояніе ступора.
"	10	Дыханіе 8—10 въ 1'. Пульсъ 108 въ 1'. Дыханіе средней глубины.
"	20	Не спитъ. Парезъ заднихъ конечностей. На боку не лежитъ. Зрачки расширены.
5	"	Не спитъ. Парезъ заднихъ конечностей. Зрачки расширены. Сутки спустя. Возбужденъ и боязливъ. Зрачки сильно расширены. Парезъ заднихъ конечностей. Еще сутки спустя. Оправился вполнѣ.

Опытъ XL.

Кроликъ вѣсомъ 1900,0. T° 38,2. Дыханіе въ 1' 110. Пульсъ въ 1' 135.

5	30	Введено per os черезъ зондъ 0,2 heroïn. mur.
"	34	Дыханіе 96 въ 1'. Пульсъ 128 въ 1'.
"	43	Не спитъ. Лежитъ плашмя. Зрачки расширены. Состояніе ступора.
"	50	Не спитъ. Лежитъ съ растопыренными ногами и не въ состояніи двинуться съ мѣста.
6	5	Введено per os 0,2 heroïn. mur. въ растворѣ.
"	6	Клоническія судороги. Opistotonus. Зрачки сильно расширены. Корнеальный рефлексъ отсутствуетъ. Моментальная остановка дыханія и смерть. Искусственное дыханіе и массажъ сердца безъ результата.
"	20	Вскрытіе. Сосуды мозговыхъ оболочекъ наполнены. Въ мозговомъ веществѣ никакихъ

Время.		З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.	
		уклоненій отъ нормы. Сердце въ діастолѣ; слабыя сокращенія праваго предсердія. На массажъ не реагируетъ. Пери- и эндокардъ безъ измѣненій. Легкія средняго наполненія. Сосуды брыжжейки наполнены. Слизистая желудочно-кишечнаго канала безъ измѣненій. Въ другихъ органахъ никакихъ уклоненій отъ нормы.

Опытъ XLI.

Кобель большой, вѣсомъ 16 кило, бодрый и рѣзвый. T° 38,3. Пульсъ 134 въ 1'.

11	5	Дано 0,005 heroïn. pur. per os въ кускѣ свѣжаго мяса.
"	25	Никакихъ перемѣнъ.
"	30	Дано per os въ мясѣ 0,01 heroïn. pur.
"	40	Никакихъ перемѣнъ.
"	50	Дано per os въ мясѣ 0,02 heroïn. pur.
12	15	Никакихъ перемѣнъ.
"	25	То же.
"	26	Дано per os въ мясѣ 0,5 heroïn. pur. Беретъ мясо неохотно и часть выбрасываетъ.
"	35	Дефекація.
"	37	Не въ состояніи держаться на ногахъ. Повалился на бокъ.
"	40	Дефекація и частые позывы на низъ.
"	42	Не держится на ногахъ. Лежитъ на боку. Засыпаетъ, но легко пробуждается на зовъ и при малѣйшемъ шумѣ.
"	47	Дремлетъ, но легко просыпается. Небольшое слюнотеченіе.
"	50	Лежитъ на боку; мяса не беретъ.
1	5	Поносъ и продолжительные тenezмы. Эрекция.
"	25	Введено per os черезъ желудочный зондъ 0,3 heroïn. pur. въ водѣ.

Время.		З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.	
1	35	Возбужденъ, рычитъ и визжитъ. На ногахъ стоитъ, пошатываясь, при чемъ подкашиваются больше заднія конечности.
"	37	Вырвало, рычитъ. Ходитъ, шатаясь и не ложится.
"	45	Рвота слизью.
"	55	Сильное слюнотеченіе. Лежитъ на боку и дремлетъ, рычитъ и стонетъ. На зовъ подымаетъ голову.
2	3	Рвота. Не лежитъ, а, пошатываясь и рыча, ходитъ въ разныя стороны.
"	10	Дремлетъ, лежа на боку, но легко просыпается. Слюнотеченіе.
5	10	Зрачки расширены. Сильное слюнотеченіе. Частые позывы на рвоту. Слабо дремлетъ и легко пробуждается. Животное производитъ впечатлѣніе, точно оно одержимо тяжелой болѣзью. Сильная прострація. Непрерывно стонетъ и визжитъ. Подергиванія въ заднихъ и переднихъ конечностяхъ. Частые тенезмы. Не беретъ мяса и не пьетъ. На ногахъ совсѣмъ не въ состояніи держаться. Особенно паретичны заднія конечности. Глаза слезятся. T° 36,5. Пульсъ 96 въ 1'. Сердечные толчки сильны. Сутки спустя. Слюнотеченіе, тошнота и рвота продолжаются. Собака отказывается отъ пищи и отъ питья; стонетъ и визжитъ по прежнему. Не держится на ногахъ, хотя парезъ заднихъ конечностей меньше. Не спитъ. Общій habitus, какъ при тяжеломъ страданіи. Запоръ и не мочится. Зрачки расширены. Еще сутки спустя. Животное значительно оправилось. Начало ѣсть и пить. На ногахъ держится лучше. Рѣвится. Не обнаруживаетъ наклонности лежать, хотя въ заднихъ конечностяхъ еще замѣчается слабый парезъ.

Опытъ XLII.

Кобель вѣсомъ 17600,0 бодрый и рѣзвый.

Время		З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.	
11	45	Введено черезъ зондъ въ желудокъ 1,0 heroīni puri.
"	46	Дефекація.
"	48	Рвота. Вырвалъ все мясо, съѣденное утромъ.
"	50	Рвота слизью.
"	52	Притихъ и имѣетъ унылый видъ.
"	53	Не можетъ держаться на ногахъ. Легъ.
12	5	Лежитъ на боку. Не спитъ. Подергиванія въ мышцахъ морды и шеи. Подергиванія заднихъ и переднихъ конечностей. Дыханіе 60 въ 1'.
"	10	Клоническія судороги головы.
"	15	Дефекація. Бродитъ, шатаясь. Продолжительные тенезмы, при чемъ выдѣляется одна слизь безъ примѣси крови и въ небольшомъ количествѣ.
"	35	Не спитъ. Лежитъ и, не переставая, рычитъ.
"	38	Введено черезъ зондъ въ желудокъ 1,0 heroīni puri.
"	39	Слюнотеченіе.
"	45	Возбужденъ. Лежитъ на боку. Не спитъ.
"	50	Вырвало нѣсколько разъ слизью. Поднялся, но едва держится на ногахъ. Продолжительные тенезмы безъ отхожденія кала и слизи. Рычитъ и стонетъ, не переставая. Глаза потускнѣли и слезятся.
"	55	Тенезмы и сильное слюнотеченіе.
1	10	Лежитъ. Дремлетъ, но легко пробуждается на зовъ и при внезапномъ шумѣ. Подергиванія головы и конечностей. Дыханіе 36 въ 1'.
"	30	Поднялся. Бродитъ, пошатываясь, и непрерывно рычитъ.
4	25	Слабо дремлетъ. На ногахъ совсѣмъ не въ состояніи держаться. Особенно паретичны заднія конечности. Стонетъ и визжитъ. Сильное слюнотеченіе.

Сутки спустя. Сильная саливація. Фибриллярныя мышечныя сокращенія. Парезъ конечностей. Не ѣсть и не пьетъ.

Стонетъ и рычитъ. Полный упадокъ силъ.

Отъ описаннаго состоянія собака оправилась вполнѣ лишь на четвертый день.

Опытъ XLIII.

Кобель вѣсомъ 17400,0 бодрый и рѣзвый.

Въ 5 ч. 10. мин. вечера введено черезъ зондъ въ желудокъ 0,7 *heroini muriat.* Собака тотчасъ же съ визгомъ повалилась на бокъ и впаала въ судороги. Судороги смѣнились тетаническими толчками. Черезъ 5' послѣ введенія средства остановка дыханія, и еще черезъ 2' остановка сердца.

Вскрытіе. Сердце въ діастолѣ и переполнено во всѣхъ отдѣлахъ. Пери- и эндокардъ безъ измѣненій. Легкія полнокровны. Въ желудкѣ немного пищевой кашицы, смѣшанной съ введеннымъ растворомъ героина. Слизистая желудка пятниста, свѣтло-фіолетоваго окрашиванія. Такого же окрашиванія и слизистая 12 перстной кишки. Сосуды брыжжейки наполнены. Селезенка пятниста. Пятна темно-коричневаго цвѣта. Съ поверхности разрѣзовъ въ мѣстахъ пятенъ течетъ темная кровь. Съ поверхности разрѣзовъ непятнистыхъ частей селезенки кровь не отдѣляется. Почки полнокровны. Сосуды мозговыхъ оболочекъ наполнены. Въ мозговомъ веществѣ никакихъ, видимыхъ простымъ глазомъ, измѣненій. Въ остальныхъ органахъ отклоненій отъ нормы не замѣтно.

Данные опыты показываютъ, что героинъ дѣйствуетъ на животныхъ, какъ и на лягушекъ, въ зависимости отъ величины дозы. Малыя дозы (0,0005—0,001) дѣйствуютъ слегка наркотически; среднія дозы (0,005—0,01) и большія (0,03—0,1—0,3) вызываютъ судороги, столбнякъ, со-

стояніе оцѣпенѣнія, потемнѣніе сознанія и повышенную рефлекторную возбудимость безъ предварительнаго гипноза. Мышцы паретичны. Дыханіе сильно падаетъ, при чемъ, чѣмъ меньше доза, тѣмъ значительнѣй паденіе частоты дыханія. Пульсъ отъ малыхъ дозъ почти не измѣняется. Послѣ большихъ приѣмовъ пульсъ становится рѣже. T^0 послѣ малыхъ дозъ героина сильно понижается. Послѣ большихъ дозъ, вызывающихъ судороги, t^0 остается нормальной или же повышается.

Heroinum purum переносится собаками въ гораздо большихъ дозахъ, чѣмъ *heroinum hydrochloricum*, т. к. нерастворимое въ водѣ, бел. р., вѣроятно, медленно растворяется въ желудочно-кишечномъ сокѣ или же медленно расщепляется въ немъ на свои составныя части — морфинъ и уксусную кислоту.

Heroinum muriaticum, введенное *per os*, дѣйствуетъ почти съ такой же быстротой, какъ послѣ введенія подъ кожу. Собака въ 17½ кило, оправившаяся послѣ приѣма внутрь почти 2,0 *heroini puri*, быстро погибла послѣ введенія *per os* 0,7 *heroini muriatici*. У собакъ героинъ вызываетъ слюнотеченіе, поносъ, рвоту, тенезмы, подергиванія въ мышцахъ и фибриллярныя мышечныя сокращенія. У этихъ животныхъ быстро наступаютъ парезъ конечностей, особенно заднихъ, и полная прострація. Снотворное дѣйствіе героина на собакъ, какъ и на кроликовъ, незначительно. Смерть послѣ введенія героина наступаетъ отъ паралича дыханія.

Дѣйствіе героина на кровеносную систему.

Опытъ XLIV.

Кроликъ вѣсомъ 1500,0. Правая *arter. carotis* соединена съ кимографомъ Людвига; въ лѣв. *venam jugularem* вставлена канюля.

Время.		Кровяное давление.	Пульсъ въ 1'.	З а м ѣ ч а н і я.
Час.	Мин.			
6	50	129	215	
7	5	—	—	Введено въ лѣв. ярем. вену 0,001 heroïn. muriat.
"	6	122	234	
"	7	120	180	
"	8	112	198	
"	12	—	—	Введено 0,01 heroïn. muriat.
"	12'12"	119	270	Судороги и столбнякъ.
"	" 50"	50	156	
"	14	0	0	Вскрытія не было. Смерть наступила отъ остановки дыханія.

Опытъ XLV.

Кроликъ вѣсомъ 1750_г. Правая art. carotis соединена съ кимографомъ.

11	18	123	215	
"	19	—	—	Впрыснуто подкожно 0,001 heroïn. muriat.
"	22	110	264	
"	27	127	204	
"	30	—	—	Впрыснуто подъ кожу 0,001 heroïn. muriat.
"	35	129	242	
"	45	113	240	
"	55	—	—	Впрыснуто подъ кожу 0,5 heroïn. muriat.
"	58	100	96	Послѣ судорогъ и тетаническихъ толчковъ,
"	59	44	120	Остановка дыханія.
12	0	0	0	

Вскрытіе. Сосуды твердой и мягкой мозговыхъ оболочекъ сильно наполнены; въ мозговомъ веществѣ ни точечныхъ, ни болѣе замѣтныхъ кровоизліяній нѣтъ. Сердце въ діастолѣ, сильно наполнено кровью во всѣхъ своихъ

отдѣлахъ. Пери- и эндокардъ безъ измѣненій. Легкія полнокровны. Сосуды брыжжейки и всей серозы наполнены. Слизистая желудка гиперемична. Въ другихъ органахъ никакихъ уклоненій отъ нормы. Смерть наступила отъ асфиксіи вслѣдствіе паралича дыхательнаго центра.

Опытъ XLVI

Клоликъ вѣсомъ 1800_г. Правая art carotis соединена съ кимографомъ; въ лѣвую venam jugul. вставлена канюля.

Время.		Кровяное давление.	Пульсъ въ 1'.	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.			
12	20	100	204	
"	23	—	—	Впрыснуто въ вену 0,005 heroïn. muriat.
"	34	124	204	Судороги.
"	35	—	—	Впрыснуто въ л. ярем. вену 0,005 heroïn. muriat.
"	41	127	204	Тетаническіе толчки.
"	42	—	—	Впрыснуто 0,01 heroïn. muriat.
"	48	128	222	Судороги.
"	50	—	—	Впрыснуто 0,01 heroïn. muriat.
"	58	131	192	Судороги.
"	59	—	—	Впрыснуто 0,02 heroïn. muriat.
1	12	87	144	Послѣ сильныхъ судорогъ, во время которыхъ давленіе поднялось высоко.
1	13	—	—	Впрыснуто 0,02 heroïn. muriat, послѣ чего наступила немедленная остановка дыханія и спустя 1 1/2' паденіе кровяного давленія достигло 0.

Вскрытіе. Сосуды мозговыхъ оболочекъ сильно наполнены; въ мозговомъ веществѣ ни точечныхъ, ни болѣе замѣтныхъ кровоизліяній нѣтъ. Въ продолговатомъ мозгу никакихъ, видимыхъ для простаго глаза, измѣненій. Сердце въ діастолѣ, наполнено во всѣхъ отдѣлахъ. Въ сердечной сорочкѣ жидкости нѣтъ. Пери- и эндокардъ безъ измѣ-

нений. Легкія сильно наполнены кровью. Сосуды брыж-
жейки и серозной оболочки всего желудочно-кишечного
канала наполнены. Слизистая желудка и кишечника безъ
измѣненій. Печень и селезенка полнокровны. Въ другихъ
органахъ никакой разницы отъ нормы.

Опытъ XLVII.

Кобель вѣсомъ 8850,0. Правая art. carotis соеди-
нена съ кимографомъ; въ лѣв. venam jugular. вставлена
канюля. Трахеотомія. Животное кураризовано.

Время.		Кровя- ное давлѣ- ніе.	Пульсъ въ 1'.	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.			
12	1	210	132	
"	3	—	—	
"	4	208	132	
"	7	180	120	Введено per venam 0,001 heroïn. muriat.
"	11	166	120	
"	12	—	—	Введено 0,001 heroïn. muriat.
"	14	174	108	
"	16	166	96	
"	21	156	96	
"	22	—	—	Впрыснуто въ л. ярем. вену 0,002 heroïn. muriat.
"	24	174	96	Пульсы съ большой амплитудой.
"	33	164	86	
"	35	158	96	
"	36	—	—	Введено 0,002 heroïn. muriat.
"	40	145	84	Аритмія и пульсы съ большой ампли- тудой.
"	55	135	78	
1	25	—	—	Продолговатый мозгъ отдѣленъ отъ спинного.
"	39	68	96	
"	40	—	—	Впрыснуто 0,05 heroïn. muriat.
"	43	60	116	
"	45	48	120	
"	46	—	—	Впрыснуто 0,03 heroïn. muriat.
"	47	45	120	

Время.		Кровя- ное давлѣ- ніе.	Пульсъ въ 1'.	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.			
1	48	—	—	Впрыснуто 0,1 heroïn. muriat.
"	53	52	144	
2	0	—	—	Впрыснуто 0,3 heroïn. muriat.
"	3	42	144	
"	5	—	—	Впрыснуто 0,2 heroïn. muriat.
"	7	40	120	Опытъ прекращенъ. При вскрытіи сердце найдено расширеннымъ; оно плохо сокращается и мало опорож- няется.

Опытъ XLIII.

Кобель вѣсомъ 11000,0. Кураризованъ, сдѣлана
трахеотомія; правая art. carotis соединена съ кимографомъ;
въ лѣв. venam jugular. вставлена канюля.

11	18	120	90	
"	21	—	—	Введено per ven. jugul. 0,001 heroïn. muriat.
"	22	52	114	
"	30	87	84	
"	34	—	—	Впрыснуто 1/4 mg. heroïn. muriat.
"	36	113	60	Впрыснуто по 1/4 mg. heroïn. muriat., при чемъ пульсъ и давлѣніе оста- лись безъ измѣненія.
"	37	—	—	
"	38	—	—	
"	40	—	—	Судороги.
"	43	—	—	
"	46	83	126	
"	48	—	—	Впрыснуто 0,001 heroïn. muriat.
"	49	85	120	Послѣ судорогъ.
"	50	77	126	
"	51	—	—	Впрыснуто 0,002 heroïn. muriat.
"	53	71	132	
"	55	—	—	Впрыснуто 0,003 heroïn. muriat.
"	56	59	144	

Время.		Кровяное давление.	Пульсъ въ 1'.	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.			
11	58	66	162	Послѣ тетанич. толчковъ.
12	1	—	—	Впрыснуто 0,005 heroïn. muriat.
"	2	57	150	
"	3	—	—	Судороги.
"	5	—	—	Введено кураре по причинѣ судорогъ и безпокойнаго состоянія животнаго.
"	10	—	—	Впрыснуто 0,005 heroïn. muriat.
"	11	71	156	Животное не покойно.
"	17	—	—	Дано кураре и выждано до полного исчезновенія рефлексовъ и до на- ступленія полного покоя.
"	22	—	—	Впрыснуто 0,01 heroïn. muriat.
"	23	127	162	{ Животное вполне покойно. Отсутствіе всякихъ рефлексовъ.
"	24	216	198	
"	29	126	132	
"	31	—	—	Впрыснуто 0,01 heroïn. muriat.
"	32	160	168	{ Животное покойно.
"	37	144	84	
"	40	—	—	Впрыснуто 0,02 heroïn. muriat.
"	41	159	144	{ Животное покойно. Рефлексы отсут- ствуютъ.
"	43	208	102	
"	45	225	74	
"	48	—	—	Впрыснуто 0,03 heroïn. muriat.
"	49	98	132	Кровяное давление падало постепенно.
"	51	138	102	
1	3	222	62	
"	6	—	—	Впрыснуто 0,06 heroïn. muriat.
"	7	210	156	
"	8	—	—	Впрыснуто 0,12 heroïn. muriat.
"	10	150	126	
"	15	150	126	
"	18	—	—	Отдѣленіе medullae oblongatae отъ поз- вон. мозга.
"	20	85	144	
"	21	85	144	
"	22	85	144	
"	23	—	—	Впрыснуто 0,05 heroïn. muriat.

Время		Кровяное давление.	Пульсъ въ 1'.	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.			
"	23	—	—	Впрыснуто 0,05 heroïn. muriat.
"	24	{ 80	{ 168	{ При раздраженіи фарадич. токомъ nerv. ischiadіc. измѣненій кров. давлен. нѣтъ.
"	27			
"	28	—	—	Впрыснуто 0,15 heroïn. muriat.
1	29	{ 72	{ 120	Опытъ прекращень.
"	34			

Опытъ XLIX.

Котъ вѣсомъ 3400,0. Кураризованъ; сдѣлана трахеотомія; прав. art. carotis соединена съ кимографомъ; въ лѣв. v. jugular. вставлена канюля.

1	49	98	162	
"	50	—	—	Впрыснуто въ v. jug. 0,01 heroïn. muriat.
чер.	20"	102	144	{ Животное совершенно покойно. Никакихъ рефлексовъ.
чер.	43"	54	186	
1	52	209	216	Аритмія.
"	53	222	84	
"	54	233	186	
"	57	240	180	
2	8	196	192	
"	9	247	216	
"	11	113	156	Послѣ большого кровотеч. изъ art. carot. dex.
"	12	—	—	Впрыснуто 0,005 heroïn. muriat.
"	18	148	186	{ Животное покойно.
"	20	169	156	
2	22	—	—	Впрыснуто 0,005 heroïn. muriat.
"	24	166	246	
"	30	—	—	Впрыснуто 0,02 heroïn. muriat.
"	31	170	180	

Время		Кровяное давление.	Пульсъ въ 1'.	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.			
"	36	—	—	Введенъ atropin въ v. jugul.
"	38	108	180	Фарад. токомъ констатируется параличъ окончаній блуждающихъ нервовъ.
—	—	—	—	Послѣ отдѣленія продолговатаго мозга отъ позвоночнаго.
"	45	64	162	Впрыснуто 0,02 heroïn. muriat.
—	—	—	—	Раздражен. фарад. ток. n. ischiadici dextr. не измѣняетъ кров. давленія.
"	46	—	—	Введено 0,03 heroïn. muriat.
"	50	45	156	
—	—	—	—	
"	51	—	—	Введено 0,1 heroïn. muriat.
"	53	38	120	
"	54	—	—	
"	56	32	38	
"	59	50	150	
3	0	72	84	
"	4	60	126	Впрыснуто 0,05 heroïn. muriat.
"	5	—	—	
"	7	47	60	Впрыснуто 0,05 heroïn. muriat.
"	8	—	—	
"	9	32	72	Впрыснуто 0,1 heroïn. muriat.
"	10	—	—	
"	12	44	48	
"	13	55	40	
"	14	—	—	Впрыснуто 0,2 heroïn. muriat.
Послѣ	14"	—	—	Кровяное давленіе пало до 0. Вскрытія не было.

Опытъ L.

Котъ вѣсомъ 4250,0. Кураризованъ; прав. art. carot. соединена съ кимографомъ; въ лѣв. venam jugularem вставлена канюля. Трахеотомія. Перерѣзка позвоночнаго мозга ниже medullae oblong.

Время		Кровяное давление.	Пульсъ въ 1'.	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.			
11	25	176	198	До перерѣзки позвоноч. мозга.
"	28	—	—	Перерѣзка позвоноч. мозга.
12	3	54	156	
"	4	—	—	Впрыснуто 0,01 heroïn. muriat.
"	12	54	144	
"	13	—	—	Впрыснуто 0,01 heroïn. muriat.
"	20	54	144	
"	21	—	—	Впрыснуто 0,01 heroïn. muriat.
"	30	54	18	
"	33	—	—	Впрыснуто 0,02 heroïn. muriat.
"	35	32	120	
"	36	—	—	Судороги и поднятіе кровяного давленія.
"	42	54	126	
"	49	—	—	Впрыснуто 0,05 heroïn. muriat.
"	53	—	—	Судороги и повышеніе давленія.
"	56	84	192	
1	0	54	162	
1	1	—	—	Впрыснуто 0,1 и черезъ 8" паденіе кров. давленія до 0. Вскрытіе. Сердце слабо сокращается; 26 ударовъ въ 1' и почти не опорожняется. Сердце расширено во всѣхъ отдѣлахъ.

Опытъ LI.

Кроликъ вѣсомъ 1900,0. Кураризованъ и сдѣлана трахеотомія. Прав. art. carot. соединена съ кимографомъ; въ лѣв. v. jugul. вставлена канюля. Правый пер. vagus перерѣзанъ, и периферическій его отрѣзокъ взятъ въ лигатуру. Раздраженіе периферическаго отрѣзка n. vagi въ продолженіе 15" токомъ 200 mm P. К. (Разстоянія катушекъ) салазана аппарата du Bois-Reymond'a съ элементомъ Грене до и послѣ введенія героина.

Время.			Пульсъ въ 1'.	Паденіе пульса въ 0' /о	Замѣчанія.
Час.	Мин.				
11	48	До раздраж. n. vag. dех.	252		Впрыснуто 0,002 heroin. muriat.
"	50	Во время раздр., " "	210		
"	55	" " " " " "	212	15,8 0/о	
12	10	—	—	—	
"	12	До раздраж. " " "	276		
"	15	" " " " "	204		
"	16	Во время раздр., " " "	192	20,0 0/о	
"	18	До раздраж. " " "	192		
"	20	Во время раздр., " " "	144	24,4 0/о	
"	25	До раздраж. " " "	186		
"	26	Во время раздр., " " "	162		
"	30	" " " " " "	108	27,4 0/о	

Результатъ: Изъ даннаго опыта можно заключить, что возбудимость n. vagi послѣ введенія героина увеличивается активно или же лишь пассивно, т. е. благодаря ослабленію эксцитомоторныхъ сердечныхъ узловъ. Второе предположеніе болѣе вѣроятно, т. к. изъ опытовъ на лягушкахъ и изъ опытовъ съ двусторонней ваготоміей и атропинизаціей у теплокровныхъ животныхъ видно, что героинъ дѣйствуетъ на нервныя узлы сердца ослабляющимъ образомъ.

Опыты XLIV—LI относительно дѣйствія героина на кровеносную систему и ея регулируюція нервныя приспособленія (центральныя и периферическія) приводятъ къ слѣдующимъ заключеніямъ:

Въ слабыхъ (гипнотически дѣйствующихъ) дозахъ героинъ понижаетъ кровяное давленіе. Ритмъ сердца замедляется или не измѣняется. Паденіе кровяного давленія не остается на постоянномъ уровнѣ, а имѣетъ наклонность къ нѣкоторому подъему. То же замѣчается относительно дѣятельности сердца. Послѣ среднихъ и боль-

шихъ дозъ кровяное давленіе сильно повышается и сердечная дѣятельность становится учащеннѣй. Повышеніе давленія послѣ названныхъ дозъ не зависитъ отъ раздраженія дыхательнаго центра вслѣдствіе наступающей асфиксіи и не зависитъ отъ судорогъ животнаго, наступающихъ послѣ героина, такъ какъ это повышеніе наблюдается и при искусственномъ дыханіи и у совершенно обездвиженныхъ посредствомъ кураре животныхъ. Послѣ перерѣзки позвоночнаго мозга ниже *medullae oblongatae* (удаленіе вазомоторнаго центра) не наступаетъ рѣзкаго измѣненія кровяного давленія послѣ впрыскиванія героина, и замѣчающіяся въ этомъ случаѣ колебанія (повышенія и пониженія) необходимо приписать перемежающемуся дѣйствію средства на периферическую сосудистую систему и на сердце. Объ этомъ рѣчь будетъ ниже при анализѣ дальнѣйшихъ опытовъ. Въ очень большихъ дозахъ героинъ постепенно понижаетъ кровяное давленіе до 0, и сердечная дѣятельность падаетъ все больше. Вліяніе героина на сердечную дѣятельность (усиленіе при среднихъ и большихъ дозахъ и ослабленіе при очень высокихъ приемахъ) не находится въ связи ни съ дѣйствіемъ средства на центръ блуждающихъ нервовъ, ни съ дѣйствіемъ на ихъ периферическія окончанія въ сердечной мышцѣ, такъ какъ послѣ удаленія центра *vagus* (отдѣленіе спиннаго мозга отъ продолговатаго или же двусторонняя ваготомія) и паралича окончаній послѣднихъ (атропинизація) явленія остаются тѣ же. Слѣдовательно, героинъ дѣйствуетъ на автоматическіе сердечные узлы ослабляющимъ образомъ.

Вліяніе героина на периферическіе сосуды.

Опыты производились на свѣжевынутыхъ бычачьихъ почкахъ, которыя помѣщались въ аппаратъ Bernstein'a¹⁾.

1) См. H. Thomson l. c.

Поочередно пропускалась то нормальная, то отравленная героиномъ дефибрированная кровь свѣжеубитаго быка, почка котораго бралась для опыта. Давленіе поддерживалось постоянно на 50 mm. Hg., и t^0 въ аппаратъ оставалась все время опыта не ниже 37^0 — 38^0 C. Кровь входила въ почку черезъ канюлю, вставленную въ art. renalis и вытекала черезъ другую канюлю, которая ввязывалась въ почечную вену. Количество крови, вытекавшее въ 1' собиралось въ градуированные цилиндры и измѣрялось.

Опытъ LII.

Бычачья почка средней величины. Растворъ heroin. muriat. 0,5:1000 дефибрин. крови.

Очередь промыв.	Количество вытекшей нормальной крови въ 1'.	Очередь промыв.	Количество вытекшей отравленной крови въ 1'.	Замѣчанія.
I	20 см.	II	4 см.	
	22 "		8 "	
	24 "		10 "	
	30 "		20 "	
	30 "		24 "	
	36 "		26 "	
	40 "		20 "	
	35 "		20 "	
III	20 "	IV	20 "	
	18 "		24 "	
	16 "		22 "	
	18 "		24 "	
	18 "		24 "	
V	20 "	VI	18 "	
	20 "		18 "	
	17 "		20 "	
	18 "		24 "	
	16 "		22 "	
	16 "		20 "	
	18 "		18 "	

Очередь промыв.	Количество вытекшей нормальной крови въ 1'.	Очередь промыв.	Количество вытекшей отравленной крови въ 1'.	Замѣчанія.
VII	16 см.	VIII	18 см.	
	15 "		20 "	
	10 "		20 "	
	10 "		20 "	
IX	18 "	X	14 "	
	18 "		16 "	
	16 "		18 "	
	12 "		18 "	
	12 "		18 "	
	10 "		16 "	
XI	16 "	XII	20 "	
	16 "		16 "	
	14 "		17 "	
	13 "		15 "	
	15 "		15 "	
	16 "		15 "	
	13 "		15 "	
XIII	14 "	XIV	12 "	
	11 "		16 "	
	10 "		16 "	
	8 "		15 "	
	6 "		15 "	

Опытъ прекращенъ.

Опытъ LIII.

Бычачья почка средней величины. Растворъ heroin. muriat. 0,5:1000 и 1:1000 деф. крови.

I	II	Растворъ heroin. м. 0,5:1000
100 см.	40 см.	
82 "	70 "	
71 "	100 "	
62 "		
60 "		
50 "		
51 "		
60 "		

Очередь промывк.	Количество вытекш. нормальной крови въ 1'.	Очередь промывк.	Количество вытекш. отравленной крови въ 1'.	Замѣчанія.
III.	60 ссм.	IV.	90 ссм.	
	62 "		140 "	
	52 "			
	50 "			
	50 "			
V.	140 "	VI.	39 "	Растворъ her. m. 1:1000.
	62 "		120 "	
	42 "		120 "	
	31 "			
	32 "			
	29 "			
VII.	90 "			
	38 "			
	20 "			
	18 "			Опытъ прекращенъ.

Опытъ LIV.

Бычачья почка малой величины. Растворъ heroin. muriat. 0,25 : 1000 и 0,5 : 1000 деф. крови.

I.	20 ссм.	II.	14 ссм.	Растворъ 0.25:1000
	10 "		12 "	
	10 "		10 "	
	10 "		10 "	
III.	10 "	IV.	10 "	
	11 "		16 "	
	9 "		16 "	
	"		15 "	
V.	9 "	VI.	16 "	Растворъ her. m. 0,5:1000
	10 "		20 "	
	10 "		20 "	
	10 "		20 "	
VII.	12 "	VIII.	10 "	

Очередь промывк.	Количество вытекш. нормальной крови въ 1'.	Очередь промывк.	Количество вытекш. отравленной крови въ 1'.	Замѣчанія.
	10 ссм.		12 ссм.	
	10 "		16 "	
	10 "		18 "	
	"		20 "	
IX.	10 "	X	12 "	
	9 "		16 "	
	9 "		16 "	
	9 "		16 "	
	"		18 "	
	"		18 "	Опытъ прекращ.

Кромѣ того поставлены еще слѣдующіе опыты:

Опытъ LV.

Кроликъ вѣсомъ 1450,0. Прикрѣпленъ къ операционному столику. Отсепарованъ и перерѣзанъ лѣв. nerv. sympatricus, головной отрѣзокъ котораго взять въ лигатуру. Раздраженіе токомъ извѣстной силы даетъ расширение лѣваго зрачка. Сосуды лѣвой ушной раковины, обыкновеннаго наполненія и обычной ширины, послѣ перерѣзки n. sympatric. sin. замѣтно расширились и наполнились кровью. Раздраженіе головного отрѣзка n. sympatric. sin. при 150 mm P. K. саннаго аппарата du Bois-Reymond'a вызвало крайнее суженіе сосудовъ и анемію уха послѣ 15". Черезъ 2' послѣ подкожнаго впрыскиванія кролику 0,0015 heroin. muriat. раздраженіе головного отрѣзка nerv. sympatric. sinis., при той же силѣ тока, вызвало суженіе сосудовъ и поблѣднѣніе лѣваго уха спустя 30"; черезъ 5' послѣ инъекціи анемія наступила спустя 40" послѣ начала раздраженія. Черезъ 10' послѣ впрыскиванія сокращеніе сосудовъ и поблѣднѣніе лѣв. уха наступили спустя 80" послѣ начала раздраженія.

Результатъ: Сократительная энергія сосудовъ ушной раковины кролика черезъ 10' послѣ введенія героина пала на 81,25⁰%. Или иначе говоря — сосуды лѣвой ушной раковины кролика, расширившіеся послѣ перерѣзки л. п. *sympatici*, послѣ впрыскиванія героина расширились еще больше.

Опытъ LVI.

Кобель вѣсомъ 4700,0. Кураризованъ. Правая *art. carotis* соединена съ кимографомъ. Въ лѣв. *venam jugularem* вставлена канюля. Трахеотомія. Отпрепарованъ лѣв. п. *splanchnicus*, перерѣзанъ и периферическій отрѣзокъ его взятъ на нитку. Раздраженіе периферич. отрѣзка п. *splanchnici* при разстояніи катушекъ саннаго аппарата *du Bois-Reymond'a* 120 mm. продолженіе 15" до и послѣ впрыскиванія раствора *heroini muriat.*

Время			Кровяное давленіе	Повыш. кров. давленія въ %	Замѣчанія.
час.	мин.				
12	41	До раздр. п. <i>splanchn. sin.</i>	84	11,9 %	Послѣ кураризаціи и перерѣзки п. <i>Splanchn. s.</i> Животное не покой- но; впрыснуто ку- раре.
	43	Во время раздр. " "	94		
	45	До раздр. п. <i>splan. s.</i>	60	23,3 %	Впрыснуто 0,04 he- roin muriat.
	50	Во время раздр. " "	74		
	52	До раздр. п. <i>splan. s.</i>	24	0 %	
		Во время раздр. " "	24		
	54	До раздр. п. <i>splan. s.</i>	22	9,0 %	
		Во время раздр. " "	24		
	57	До раздр. п. <i>splanchn. s.</i>	30	20,0 %	
		Во время раздр. " "	36		
1	2	До раздр. п. <i>splanchn. s.</i>	36	16,6 %	Раздраж. при Р. К. 90 mm.
		Во время раздр. " "	42		

Изъ даннаго опыта видно, что героинъ дѣйствуетъ на сосуды органовъ брюшной полости расширяющимъ образомъ, т. к., послѣ впрыскиванія собакѣ 0,04 *heroin. muriat.*, раздраженіе периф. отрѣзка лѣв. п. *splanchnici* определенное время и при Р. К. 120 mm дало меньшій подъемъ кров. давленія, чѣмъ во время раздраженія периф. отрѣзка того же нерва до введенія героина одинаковое время и при той же силѣ тока. При дальнѣйшемъ раздраженіи периф. отрѣзка п. *splan.* болѣе сильнымъ токомъ (Р. К. 90 mm) кровяное давленіе, послѣ введенія героина, не достигло, однако, той высоты, какой достигло при раздраженіи болѣе слабымъ токомъ до инъекціи героина.

Опыты LII—LVI ясно показываютъ, что героинъ дѣйствуетъ на периферическую сосудистую систему теплокровныхъ расширяющимъ образомъ. Хотя замѣчается и нѣкоторая склонность къ суженію, но это явленіе наблюдается лишь въ первый моментъ дѣйствія средства и производитъ впечатлѣніе быстро проходящаго шок'а. Еще яснѣе, чѣмъ на свѣжевынутыхъ бычачьихъ почкахъ, обнаруживается расширяющее дѣйствіе героина на периферическую сосудистую систему изъ опытовъ LV—LVI на п. *sympatic.* у кролика и на п. *splanchnic.* у собаки. Дѣйствіе героина на периферическую сосудистую систему сходно съ дѣйствіемъ морфина и нѣкоторыхъ другихъ наркотическихъ средствъ (*chloroform'a*, *chloralhydrat'a*, *acetal'a* и пр.). Такъ, Коберт¹⁾ нашелъ, что *morphin. hydrochl.* въ растворѣ 0,45: 1000, послѣ 7' промывки свинной почки, дало нарастаніе количества вытекшей крови на 60⁰%. При промывкѣ сосудовъ таза и заднихъ конечностей собаки растворомъ соляно-кисл. морфина 0,4: 1000 тотъ же изслѣдователь нашелъ нарастаніе количества жидкости въ 2', на 54⁰%. То же самое нашелъ и Al. Pal-

1) Arch. f. experiment. Pathol. und Pharmac. Bd. 22 стр. 49.

drock¹⁾. Съ другой стороны, необходимо указать, что Munk²⁾ нашелъ совершенно противоположное: содержаніе морфина въ крови въ количествѣ 0,01—0,015 ‰ не обнаружало никакихъ измѣненій сосудовъ. Содержаніе же морфина въ количествѣ 0,03 ‰ дало паденіе скорости движенія крови въ периферическихъ сосудахъ.

Дѣйствіе героина на главный сосудодвигательный центръ въ продолговатомъ мозгу.

Для анализа дѣйствія диацетилморфина (героина) на главный сосудодвигательный центръ въ продолговатомъ мозгу были поставлены опыты LVII—LXI.

Эти изслѣдованія были проведены со всѣми указанными проф. С. И. Чирвинскимъ въ его трудѣ³⁾ техническими приспособленіями и предосторожностями.

Опытъ LVII.

Кроликъ вѣсомъ 1900,0. Некураризованъ. Art. carot. dextr. соединена съ кимографомъ; въ лѣв. v. jugul. вставлена канюля; nerv. depressor sin. отсепарованъ, перерѣзанъ и центральный его отрѣзокъ взятъ въ лигатуру. Раздраженіе центр. отрѣзка n. depress. токомъ при Р. К. 160 mm. впродолженіе 20". Впослѣдствіи, по причинѣ появленія удлиннен. пульсовыхъ волнъ, были перерѣзаны nn. vagi.

1) Ueber die Beeinflussung der Gefäße überlebender Organe warmblütiger Thiere durch pharmakologische Agentien. Kober's Arbeiten aus d. pharmakol. Instit. zu Dorpat Bd. XIII 1896.

2) Ibid. стр. 51.

3) С. И. Чирвинскій. Къ вопросу о функціи nervi depressoris подъ влияніемъ фармакологическихъ средствъ. Диссертация. Москва 1891 г.

Время.			Кровяное давление.	Паденіе кров. давления въ ‰	Замѣчанія.
час.	мин.				
1	53	До раздр. n. depr. sin.	140	—	
"	55	Во время раздр. " "	96	31,42 %	
"	57	До раздр. " "	136	—	
"	59	Во время раздр. " "	92	32,35 %	
2	1	До раздр. " "	138	—	
"	3	Во время раздр. " "	92	33,33 %	
"	5	До раздр. " "	136	—	
"	7	Во время раздр. " "	108	20,58 %	
"	8		—	—	Впрыснуто 0,001 heroin. mur.
"	16	До раздр. " "	119	—	
"	17	Во время раздр. " "	54	54,62 %	Пульсы съ больш. амплитудой.
"	19	До раздр. " "	125	—	
"	20	Во время раздр. " "	56	55,20 %	Пульсы съ больш. амплитудой.
"	22				Перерѣзаны оба nn. vagi.
"	25	До раздр. " "	132		
"	26	Во время раздр. " "	80	39,39 %	
"	28	До раздр. " "	128	—	
"	29	Во время раздр. " "	88	31,25 %	
"	30				Впрыснуто 0,001 heroin. mur.
"	35	До раздр. " "	128		
"	36	Во время раздр. " "	82	35,93 %	
"	45	До раздр. " "	132		
"	46	Во время раздр. " "	80	39,39 %	
"	48				Впрыснуто 0,001 heroin. mur.
"	55	До раздр. " "	128		
"	56	Во время раздр. " "	74	42,10 %	

Опытъ LVIII.

Кроликъ вѣсомъ 2150,0. Art. carot. dextr. соединена съ кимографомъ; въ л. ven. jugul. вставлена канюля; перерѣзаны nn. vagi и къ концу опыта сдѣлана трахеотомія и введено искусственное дыханіе. Nerv. depressor sinis. отсепарованъ, перерѣзанъ и его центральный отрѣ-

зокъ взятъ въ лигатуру. Раздраженіе центр. отрѣзка п. депр. s. токомъ при Р. К. 160 mm. 20".

Время.			Кров. давл.	Паден. кров. давл. въ %	Замѣчанія.
Час.	Мин.				
11	25	До раздраж. п. депр. s.	142		
"	26	Во время раздр. " " "	80	43,66%	
"	28	До раздраж. " " "	146		
"	30	Во время раздр. " " "	82	43,83 "	
"	33				Впрыснуто 0,001 heroin. muriat.
"	41	До раздраж. " " "	130		
"	42	Во время раздр. " " "	74	43,07 "	
"	46				Впрыснуто 0,001 heroin. muriat.
"	47		168		Судороги.
"	50	До раздраж. " " "	126		
"	51	Во время раздр. " " "	62	50,70 "	
12	1				Атропинизация иск. дых.
"	8	До раздраж. " " "	92		
"	9	Во время раздр. " " "	40	56,52 "	
"	10				Впрыснуто 0,002 heroin. muriat.
"	30	До раздраж. " " "	80		
"	31	Во время раздр. " " "	32	60,0 "	

Вскорѣ кровяное давленіе пало до 0. При вскрытіи сердце найдено въ діастолѣ; всѣ его полости наполнены.

Опытъ LIX.

Котъ 3250,0. Кураризованъ. Art. carot. dextra соединена съ кимографомъ; въ л. ven. jugul. вставлена канюля. Трахеотомія. Nerv. ischiadic. sin. отпрепарованъ, перерѣзанъ и центральный отрѣзокъ его взятъ на нитку. Раздраженіе централн. отрѣзка п. ischiad sin. при Р. К. 150 mm 15".

Время			Кровя. давленіе.	Поднятіе кров. давленія въ %	Замѣчанія.
час.	мин.				
12	16	До раздр. п. ischiad. sin.	124		
"	17	Во время раздр. " "	178	51,61 %	
"	23	До раздраж. " "	120		
"	24	Во время раздр. " "	164	36,66	
"	30				Впрыснуто 0,002 heroin. muriat.
"	42	До раздраж. " "	116		
"	43	Во время раздр. " "	152	31,03 %	
1	18	До раздраж. " "	120		
"	19	Во время раздр. " "	150	25,0 %	
"	23	До раздраж. " "	110		
"	24	Во время раздр. " "	150	36,36 %	
"	41	До раздраж. " "	114		
"	42	Во время раздр. " "	141	22,80 %	
2	0	До раздраж. " "	112		
"	1	Во время раздр. " "	152	24,59 %	
"	8				Впрыснуто 0,002 heroin. muriat.
"	25	До раздраж. " "	116		
"	26	Во время раздр. " "	150	29,31 %	

Опытъ LX.

Кроликъ вѣсомъ 2100,0. Кураризованъ. Трахеотомія. Art. carot. dextr. соединена съ кимографомъ; въ л. v. jugul. вставлена канюля. Отпрепарованъ nerv. splanchnicus sin., перерѣзанъ и центральный отрѣзокъ взятъ въ лигатуру. Раздраженіе центр. отрѣз. л. п. splanchn., токомъ при Р. К. 160 mm 12".

10	55	До раздр. п. splanchn sin.	24		
"	56	Во время раздр. " "	40	60%	
"	58				Впрыснуто 0,002 heroin. mur.
11	1	До раздр. " "	16		
"	2	Во время раздр. " "	24	50,0%	

Опытъ. LXI.

Кобель вѣсомъ 13,000 gr. Постановка опыта какъ въ LX-мъ. Раздраженіе центр. отрѣзка n. splanchnic. при Р. К. 110 mm. 20"

Время			Кровяное давленіе.	Поднятіе кров. давленія въ %	Замѣчанія.
час.	мин.				
11	40	До раздр. n. Splanchn. sin.	54		
"	41	Во время раздр. " "	80	48 ⁰ /о	
"	43				Впрыснуто 0,005 heroin. mur.
"	45	До раздр. " "	54		
"	46	Во время раздр. " "	70	29,8 ⁰ /о	
"	50	До раздр. " "	50		
"	51	Во время раздр. " "	64	30,0 ⁰ /о	
12	7	До раздр. " "	45		
"	8	Во время раздр. " "	60	33,3 ⁰ /о	

Какъ извѣстно, С. И. Чирвинскій¹⁾ доказалъ, что послѣ введенія морфина кровяное давленіе при раздраженіи nervi depressoris падаетъ еще больше, чѣмъ до введенія морфина. Авторъ нашелъ степень паденія кровян. давленія при раздраженіи nervi depressoris послѣ морфина отъ 32⁰/о до 49⁰/о, между тѣмъ какъ до морфина раздраженіе n. depressoris давало пониженіе на 21%—22%. Это явленіе С. Чирвинскій объясняетъ тѣмъ, что морфинъ усиливаетъ реакцію вазодилататорнаго центра, resp. ослабляетъ чувствительность центра вазомоторнаго (вазоконстрикторнаго) и тѣмъ даетъ перевѣсъ дѣйствію 1-го. Героинъ, какъ видно изъ моихъ опытовъ, въ нетоксическихъ дозахъ дѣйствуетъ по-

1) С. Чирвинскій I. c.

Онъ же: Untersuchungen über den Nerv. depressor in anatomischer, physiologischer und pharmakol. Hinsicht. Centralblatt für Physiologie 21. März 1896. Heft 26.

Онъ же: Ueber die Beziehung d. N. depressor zu den Vasomotorischen Centren. Centrblatt f. Physiolog. 2. Mai 1896. Nr. 3.

добно морфину. Такъ, въ опытѣ LVII. мы находимъ паденіе при раздраженіи n. depressoris до героина 20,58%—33,33%; послѣ героина же паденіе при раздраженіи nerv. depressoris было отъ 31,25% то 55,82%. Въ опытѣ LVIII. находимъ числа: во время раздраженія n. depr. до героина паденіе 43,8%; во время раздраженія, послѣ героина паденіе 60,0%.

Прямое же указаніе на ослабленіе вазомоторнаго (вазоконстрикторнаго) центра послѣ введенія героина мы имѣемъ въ опытахъ LIX—LXI. Здѣсь поднятіе давленія при раздраженіи центральныхъ отрѣзковъ nn. splanchnicorum у кролика и собаки или центр. отрѣзка n. ischiadici у кошки до и послѣ героина показываетъ слѣдующую разницу: Раздраженіе цент. отр. n. splanchnici до героина дало поднятіе на 60% и 48%; послѣ героина повышеніе было на 50% и 33,3%. Раздраж. центр. отр. n. ischiadici до героина дало поднятіе на 36,66% и 51,61%; раздраженіе n. isch. послѣ героина дало повыш. давленіе на 22,80%—36,36%. Героинъ, слѣдовательно, ослабляетъ вазоконстрикторный центръ.

Дѣйствіе героина на дыханіе.

Со времени появленія сообщеній Dreser'a о героинѣ, какъ о средствѣ, которое въ малыхъ дозахъ дѣйствуетъ специфически на дыханіе, повышая его глубину удлиненіемъ продолжительности вдыханій и, увеличивая объемъ отдѣльнаго вдыханія, многіе изслѣдователи занялись экспериментальной проверкой добытыхъ названнымъ авторомъ данныхъ.

Какъ мы уже знаемъ, не всѣ экспериментаторы пришли къ одинаковымъ выводамъ относительно дѣйствія диацетилморфина на дыханіе. Одни (Santesson, Lewandowsky, Harnack, Winternitz) утверждаютъ, что героинъ дѣйствуетъ на дыханіе угнетающимъ образомъ даже и въ минимальныхъ дозахъ, понижая не только его частоту, но и глубину, и объемъ отдѣльнаго дыханія. Другіе (Impens

и отчасти A. Fränkel) согласны съ Dreser'омъ. Заявившись споръ коснулся методовъ изслѣдованія и постановки опытовъ для рѣшенія даннаго вопроса. Не имѣя возможности останавливаться здѣсь подробно на возникшихъ по этому вопросу разногласіяхъ, отсылаю интересующихся къ указаннымъ выше источникамъ. Здѣсь же скажу лишь, что въ своихъ опытахъ на дыханіе я придерживался комбинаціи методовъ, которая могла бы дать наименьше погрѣшностей и, которая была выработана мной на основаніи различныхъ указаній выше упомянутыхъ авторовъ. Для опытовъ мной брались исключительно кролики, какъ наиболѣе покойныя животныя. Животныя наблюдались непривязанными и безъ трахеотоміи, что больше подходило къ естественнымъ условіямъ.

На мордочку кролика надѣвался намордникъ Ch. Verdin'a¹⁾, который хорошо прилаживался и не стѣснялъ животнаго. Изъ донышка намордника идетъ полая металлическая трубочка, имѣющая 4-угольный вырѣзъ, который можетъ закрываться вращающимся патрономъ, имѣющимъ также вырѣзъ. Когда вырѣзъ патрона соотвѣтствуетъ вырѣзу въ трубочкѣ, идущей изъ донышка намордника, животное дышетъ непосредственно атмосфернымъ воздухомъ. Свободный конецъ трубочки намордника, соединялся при помощи короткой каучуковой трубки съ вертикальнымъ колѣномъ Т-образной стеклянной трубки. Два другіе конца Т-образной трубки соединялись: одинъ (также при помощи короткой каучуковой трубки) — съ легко идущимъ водянымъ клапаномъ Müller'a, черезъ который животное вдыхало во время опыта; другой — съ сосудомъ, устроеннымъ по принципу Mariotte'овской бутылки, въ который (сосудъ) животное выдыхало. Въ качествѣ такой бутылки служилъ цилиндрической стеклянный сосудъ 29½ сант. длины, 12½ сант. высоты и емкостью въ 1 литръ. Бутылъ лежала на подставкѣ съ корытообразной выемкой. Верхнее горлышко

бутылки замыкалось каучуковой пробкой съ отверстіемъ, черезъ которое проходила изогнутая подъ тупымъ угломъ стеклянная трубка. Горизонтальное колѣно этой трубки соединялось выше описаннымъ способомъ съ однимъ концомъ Т-образной трубки. Въ боковомъ горлышкѣ сосуда также находилась каучуковая пробка съ отверстіемъ, въ которое вставлялась короткая стеклянная трубочка, наружный конецъ которой нѣсколько загибался кверху и могъ замыкаться маленькой пробочкой. Животное выдыхало въ описанный сосудъ, который предварительно наполнялся до верху водой. Количество вытѣсненной въ 1' воды измѣрялось, и вылившаяся вода обратно вливалась въ сосудъ, такъ что давленіе въ послѣднемъ постоянно оставалось одно и то же. Маленькой пробкой замыкалась выходная трубочка сосуда во время обратнаго вливанія въ него вытекшей жидкости. Для обратнаго вливанія воды, вытѣсненной во время выдыханія въ сосудъ, каучуковая пробка съ изогнутой трубкой каждый разъ вынималась изъ верхняго горлышка. Больше 1' подъ рядъ животное не выдыхало въ аппаратъ. Въ промежуткахъ между наблюденіями кролики дышали черезъ боковое отверстіе металлической трубки намордника, для каковой цѣли вращающійся патронъ представлялся своей вырѣзкой къ вырѣзкѣ названной трубки. Наблюденія производились въ продолженіе 1—2½ часовъ. Животныя брались разной величины, и дозы героина не превышали 0,001 pro Kilo кролика.

1) Muselière pour lapins modèle Charles Verdin.

Опытъ LXII.

Кроликъ вѣсомъ 1800,0. Доза героина 0,55 mg. pro Kilo.

Время.		Частота дыханія въ 1'.	Объемъ дыханія въ 1'.	Объемъ од- ного дыханія.	З а м ѣ ч а н і я.
Час.	Мин.				
5 ч. 20' — 5 ч. 55'		64	185 ссм.	2,89 ссм.	Среднее норм. дыханія. Впрыснуто 0,001 heroïn. muriat.
6	0	—	—	—	
"	5	45	140 "	3,11 "	
"	10	38	100 "	2,63 "	
"	15	35	23 "	0,65 "	
"	20	31	10 "	0,32 "	
"	25	32	16 "	0,50 "	
"	30	31	20 "	0,64 "	
"	37	27	11 "	0,40 "	
"	43	36	35 "	0,97 "	
"	50	34	35 "	1,02 "	
"	55	36	48 "	1,33 "	
7	0	42	52 "	1,23 "	
"	10	43	46 "	1,06 "	
"	15	40	18 "	0,45 "	
6 ч. — 7 ч. 15'.		36	42,61 "	1,10 "	Среднее дыханія послѣ героина.

Результатъ:

Среднее { Паденіе частоты дыханія = 43,7 %.
Уменьшеніе объема дыханія = 78,3 %.
Уменьшеніе объема одного дыханія
= 61,8 %.

Опытъ LXIII.

Кроликъ вѣсомъ 1750,0.

Время.		Частота дыханія въ 1'	объемъ дыханія въ 1'.	объемъ одного дыханія	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.				
9 ч. 50' — 10 ч. 15'		88	427 ссм.	4,85 ссм.	Среднее норм. дыханія. Впрысн. 0,0018 heroïn. m. Состояніе оцѣпенѣнія; не спитъ, дрожить. Спитъ оцѣпенѣлости нѣтъ.
10	18	—	—	—	
"	25	52	350 "	6,73 "	
"	27	44	240 "	5,45 "	
"	40	30	50 "	1,66 "	
"	45	23	16 "	0,69 "	
"	50	30	49 "	1,63 "	
"	55	30	26 "	0,86 "	
11	0	29	15 "	0,51 "	
"	5	28	13 "	0,45 "	
"	10	29	17 "	0,58 "	
"	18	31	40 "	1,29 "	
"	35	36	56 "	1,55 "	
"	40	36	21 "	0,58 "	
"	50	36	108 "	3,0 "	
"	58	33	230 "	6,96 "	
12	0	33	150 "	4,54 "	Среднее дыханія послѣ героина.
"	4	36	200 "	5,55 "	
"	10	40	260 "	6,50 "	
"	15	38	280 "	7,31 "	
"	25	42	290 "	6,90 "	
"	45	54	280 "	5,18 "	
"	50	58	270 "	4,65 "	
"	55	60	290 "	4,83 "	
1	0	59	290 "	4,91 "	
10 ч. 25' — 1 ч. 0'		38	153,9 "	3,57 "	

Результатъ:

Среднее { Паденіе частоты дыханія = 57,07 %.
Уменьшеніе объема дыханія = 64,16 %.
Уменьшеніе объема одного дыханія
= 28,53 %.

Опытъ LXIV.

Кроликъ въсомъ 1900_г.

Время.		Частота дыханія въ 1'.	Объемъ дыханія въ 1'.	Объемъ одного дыханія.	З а м ѣ ч а н і я.
Час.	Мин.				
5 ч. 12'	5 ч. 15'	95	435 см.	5,82 см.	Среднее норм. дыханія.
"	20	—	—	—	Подкожно 0,002 нер. т.
"	22	80	390 "	4,87 "	
"	25	55	320 "	5,81 "	
"	50	23	230 "	10,0 "	
"	55	22	220 "	10,0 "	
"	57	21	210 "	10,0 "	
6	0	21	190 "	9,4 "	
"	10	21	220 "	10,47 "	
"	15	21	240 "	10,42 "	
"	22	25	250 "	10,0 "	
"	30	24	250 "	10,47 "	
"	40	21	180 "	8,57 "	
"	45	23	210 "	9,13 "	
"	50	22	240 "	11,42 "	
7	0	21	250 "	11,36 "	
5 ч. 20'	7 ч. 0'.	28	240,71 "	9,46 "	Среднее дыханія послѣ героина.

Результатъ :

Среднее { Падение частоты дыхания въ 1' = 62,66 %
 " объема дыхания въ 1' = 44,66 %
 Увеличение объема одного дыхания = 62,54 %

Опытъ LXV.

Кроликъ вѣсомъ 1400,0.

Время		Частота дыханія въ 1'.	Объемъ дыханія въ 1'.	Объемъ одного дыханія	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.				
4 ч. 35' — 4 ч. 45'		95	290 см.	3,05 см.	Среднее норм. дыханія.
4	50	—	—	—	Впрыснуто 0,0015 her. m.
"	55	80	220 "	2,77 "	
5	0	48	170 "	3,54 "	
"	4	34	120 "	3,52 "	
"	7	34	120 "	3,52 "	
"	12	30	110 "	3,66 "	
"	15	26	90 "	3,46 "	
"	18	28	80 "	2,85 "	
"	22	28	90 "	3,21 "	
"	25	25	65 "	2,60 "	Спитъ, но легко про- буждается.
"	30	24	50 "	2,08 "	
"	35	25	70 "	2,80 "	
"	40	26	50 "	1,91 "	
"	45	25	70 "	2,80 "	
"	57	24	40 "	1,66 "	
4 ч 55' — 5 ч. 57'		32	96,07 "	2,87 "	Среднее дыханіе послѣ героина.

Резултатъ:

Среднее $\left\{ \begin{array}{l} \text{Падение частоты дыхания въ } 1' = 64,21 \% \\ \text{Уменьшение объема дыхания въ } 1' = 66,89 \% \\ \text{Уменьшение „ одного дыхания} = 6,9 \% \end{array} \right.$

Опытъ LXVI.

Кроликъ вѣсомъ 1900,0.

Время		Частота дыханія въ 1'.	Объемъ дыханія. въ 1'.	Объемъ одного дыханія	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.				
5 ч. 55' — 6 ч. 3'		98	432 ссм.	4,40 ссм.	Среднее норм. дыханія. Подкожно 0,002 heroïn. m.
6	5	—	—	—	
"	10	48	250 "	5,20 "	
"	12	33	240 "	7,27 "	
"	15	27	230 "	8,59 "	
"	18	27	240 "	8,96 "	
"	22	28	220 "	7,92 "	
"	25	27	220 "	8,22 "	
"	35	28	240 "	8,57 "	
"	40	26	230 "	8,84 "	Спитъ, но легко про- буждается.
"	45	27	240 "	8,96 "	
"	50	28	200 "	7,21 "	
"	55	28	210 "	7,57 "	
7	0	29	230 "	7,93 "	
ч. 5' — 7 ч. 0'		29	229,16 "	7,94 "	Среднее дыханія послѣ введенія героина.

Результатъ :

Паденіе частоты дыханія въ 1' = 70,40 %

Уменьшеніе объема дыханія въ 1' = 46,90 %.

Увеличеніе объема одного дыханія = 80,45 %.

Опытъ LXVII.

Кроликъ вѣсомъ 1500,0.

Время.		Частота дыханія въ 1'.	Объемъ дыханія въ 1'.	Объемъ од- ного дыханія.	З а м ѣ ч а н і я.
Час.	Мин.				
10 ч. 12' — 10 ч. 30'		86	320 ссм.	3,74 ссм.	Среднее норм. дыханія. Подкожно 0,005 heroïn. m.
10	36	—	—	—	
"	40	50	70 "	1,40 "	
"	42	40	50 "	1,25 "	
"	45	54	110 "	2,03 "	
"	47	32	40 "	1,25 "	
"	49	24	10 "	0,41 "	
"	51	30	15 "	0,50 "	
"	55	24	15 "	0,62 "	
"	57	26	26 "	1,0 "	
11	0	24	15 "	0,62 "	
"	12	26	22 "	0,84 "	
"	15	31	26 "	0,83 "	
"	20	32	42 "	1,31 "	
"	25	32	28 "	0,87 "	
"	32	28	32 "	1,14 "	
"	50	36	40 "	1,11 "	
10 ч. 36' — 11 ч. 50'		32	29,4 "	1,01 "	Среднее дыханія послѣ введенія героина.

Результатъ :

Паденіе частоты дыханія въ 1' = 62,79 %.

Уменьшеніе объема дыханія въ 1' = 90,8 %.

Уменьшеніе объема одного дыханія = 72,99 %.

Таблица I.

Вліяніе героина на дыханіе у кроликовъ.

№ опыта.	Вѣсъ кролика.	Количество героина рго Кіло живот.	Паденіе частоты дыханія въ 1' въ %	Уменьшен. объема дыханія въ 1' въ %	Увелич. объема отдѣльнаго дыхан. въ %	Уменьш. объема отдѣльнаго дыхан. въ %	Замѣчанія.
LXII	1800,„	0,55 mg.	43,7	78,3	—	61,8	
LXIII	1750,„	1 „	57,07	64,66	—	28,53	
LXIV	1900,„	1 „	62,66	44,66	62,54	—	
LXV	1400,„	1 „	64,21	66,89	—	6	
LXVI	1900,„	1 „	70,40	46,9	80,45	—	
LXVII	1500,„	1 „	62,79	90,81	—	72,99	

И такъ, изъ опытовъ на дыханіе мы можемъ сдѣлать слѣдующіе выводы:

Послѣ введенія героина частота дыханія и его минутный объемъ падаютъ во всѣхъ случаяхъ. Паденіе частоты было въ моихъ опытахъ 43,7%—70,4% и паденіе минутнаго объема 44,66%—78,3%.

Что касается объема отдѣльнаго дыханія, то въ двухъ случаяхъ (опыты: LXIV и LXVI) мы видимъ его увеличеніе на 62,54% геср. на 80,45% и въ четырехъ случаяхъ находимъ паденіе отъ 6% до 72%.

Увеличеніе объема отдѣльнаго дыханія наблюдается въ моихъ опытахъ у кроликовъ вѣсомъ 1900,0; у кроликовъ вѣсомъ ниже 1900,0 мы видимъ паденіе объема отдѣльнаго дыханія. То же наблюдали Santesson, Lewandowsky и A. Fraenkel.

Объясненіе этого факта, по моему мнѣнію, нужно искать въ томъ обстоятельствѣ, что у кроликовъ малаго вѣса, т. е. молодыхъ, героинъ производитъ болѣе угнетающее дѣйствіе на дыханіе, чѣмъ у кроликовъ ббльшаго вѣса, т. е. постарше и покрѣпче.

Выводы.

Подводя итоги результатамъ моихъ опытовъ о дѣйствіи героина на животныхъ, я прихожу къ слѣдующимъ выводамъ:

Негоіnum ригиm, данное собакѣ *per os*, проявляетъ свое дѣйствіе довольно скоро.

Въ весьма слабыхъ дозахъ героинъ дѣйствуетъ слегка наркотически. Животныя легко пробуждаются, и, наступившая послѣ героина, дремота, вообще, продолжается не долго.

Въ среднихъ и большихъ дозахъ героинъ дѣйствуетъ на животныхъ возбуждающимъ образомъ, не вызывая предварительнаго наркоза. Животныя находятся въ состояніи оцѣпенѣнія, впадаютъ легко въ судороги, теряютъ сознаніе, рефлексъ становятся подавленными и движенія затруднены вслѣдствіе наступившей атаксіи и сильной ригидности мышцъ. Затѣмъ рефлекторная возбудимость повышается и, когда животныя начинаютъ оправляться отъ описаннаго состоянія, у нихъ замѣчаются въ слѣдующіе послѣ отравленія дни сильная боязливость и повышенная рефлекторная реакція. Зрачки расширены.

Героинъ въ малыхъ дозахъ весьма значительно понижаетъ частоту, минутный объемъ и объемъ отдѣльнаго дыханія. Наступающее вслѣдствіе этого плохое провѣтриваніе легкихъ, сопутствуемое ослабленіемъ окислительныхъ процессовъ въ организмѣ, ведетъ къ значительному паденію t^0 у животного. Только у крупныхъ кроликовъ наблюдается повышеніе объема отдѣльнаго дыханія.

Тетаническія судороги, вызываемыя у лягушки героиномъ, находятся въ зависимости отъ раздраженія позвоночнаго мозга, такъ какъ послѣ отдѣленія черепнаго мозга отъ спинного судороги и тетаническіе толчки не исчезаютъ и повторяются съ прежней силой.

Героинъ дѣйствуетъ ослабляющимъ или парализующимъ

образомъ на эксцитомоторные нервныя сердечныя узлы, какъ у лягушекъ, такъ и у теплокровныхъ.

Героинъ дѣйствуетъ на рефлексъ лягушки усиливающимъ образомъ вслѣдствіе раздраженія спинного мозга. Героинъ не парализуетъ окончаній двигат. нервовъ и не дѣйствуетъ на мышцы.

Въ малыхъ и большихъ дозахъ героинъ понижаетъ кровяное давленіе; въ среднихъ дозахъ кровяное давленіе повышается.

Героинъ ослабляетъ вазомоторный (вазоконстрикторный) центръ и тѣмъ даетъ перевѣсъ его антагонисту — вазодилататорному центру.

Героинъ дѣйствуетъ на сосуды лягушекъ и теплокровныхъ расширяющимъ образомъ.

Смерть послѣ героина наступаетъ отъ паралича дыханія. При искусственномъ дыханіи сокращенія сердца могутъ продолжаться у отравленнаго животнаго весьма долго.

Нероин. purum, введенное per os, растворяется resp. расщепляется медленно въ желудочно-кишечномъ сокѣ, а потому переносится собаками въ дозахъ гораздо большихъ, чѣмъ heroïn. muriat. Этотъ препаратъ всасывается въ желудкѣ съ такой же быстротой, какъ и подкожно и весьма скоро вызываетъ у кроликовъ и у собакъ токсическія явленія.

У собакъ героинъ вызываетъ поносъ, частые и продолжительныя тenezмы, слюнотеченіе и рвоту. У этихъ животныхъ замѣчается парезъ конечностей особенно заднихъ, подергиванія мышцъ и судороги. У кроликовъ не наблюдается разстройствъ кишечника.

Экспериментальныя наблюденія

надъ дѣйствіемъ метилморфина (кодеина).

Опыты на лягушкахъ.

Постановка опытовъ та же, что при изслѣдованіи дѣйствія героина (См. стр. 46.)

Наблюденія надъ общимъ состояніемъ.

Опытъ LXVIII.

Temporaria-самецъ 27,0.

Время		З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.	
10	10	Посажена подъ колоколь. Сидитъ спокойно.
"	15	Впрыснуто 0,005 codeïni phosphor.
"	25	Сидитъ спокойно въ обыкновенной посадкѣ. Положеніе на спинѣ сохраняетъ 2" и быстро принимаетъ обычное положеніе. Зрачки чуть расширены. Дышетъ ровно и глубоко.
"	40	Переноситъ положеніе на спинѣ. По временамъ тетаническія судороги.
"	45	Возбуждена. Въ припадкѣ судорогъ падаетъ на спину; но скоро переворачивается на животъ.
"	50	Зрачки сильно расширены. Дыханіе ровное и глубокое. Посадка обыкновенная. При попыткѣ ускакать падаетъ въ тетаніи на спину, но скоро переворачивается на брюшко.

Время		З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.	
11	0	Сильно возбуждена; тетанические толчки; со спины перевернуться не въ состояніи; контрактура въ переднихъ лапкахъ. Дыхательныя движенія весьма рѣдки.
11	10	Полное бездвигеніе; сведеніе переднихъ лапокъ; головка перегнута напередъ; фарадич. раздраженіе л. п. ischiadic. вызываетъ сокращеніе л. задней лапки. Непосредственное раздраженіе мышцы фарад. токомъ также вызываетъ сокращеніе. Состояніе полного бездвигенія продолжалось затѣмъ 2 сутокъ, и лягушка околѣла.

Опытъ LXIX.

Temporaria-самка 42,0.

11	40	Посажена подъ колоколь.
"	43	Впрыснуто 0,003 codeini phosphorici.
"	50	Нѣсколько возбуждена; положенная на спину, медленно переворачивается на брюшко. Парезъ конечностей.
2	0	Постукиванія о тарелку и тактильныя раздраженія вызываютъ слабые рефлексы.
"	5	Реагируетъ на слабое прикосновеніе клоническими судорогами; самостоятельныя клоническія судороги въ заднихъ конечностяхъ.
"	15	Рефлексы повышены; судороги чаще; слабые тетанические толчки.
"	20	Тетанические толчки сильнѣе.
"	30	Очень сильныя тетаническія судороги.
"	55	Полное бездвигеніе.
1	0	Слабо реагируетъ на болев. раздраженія. Раздраженіе токомъ л. п. ischiadici вызываетъ сокращеніе л. задней лапки. Электрич. возбудимость мышцы сохранена. На слѣдующій день найдена безъ признаковъ жизни.

Опытъ LXX.

Temporaria-самка. 52,0. Къ концу опыта головной мозгъ отдѣленъ отъ позвоночнаго.

Время.		З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.	
11	15	Посажена подъ колоколь.
"	20	Впрыснуто 0,01 codein. phosphor.
"	27	Замѣтно возбуждена. Зрачки чуть уже. На спинѣ лежитъ 10" и потомъ медленно переворачивается на животъ. Парезъ конечностей. Дыханіе поверхностное. Изрѣдка болѣе глубокіе вдохи.
"	30	Со спины не въ состояніи перевернуться.
"		Реагируетъ весьма слабо на болев. раздраженія. Остановки дыханія. Рѣдкіе вдохи средней глубины.
"	31	Полное бездвигеніе. Рефлексy угасли.
"	43	Со спины не переворачивается. При слабомъ прикосновеніи тетанические толчки. Самостоятельныя клоническія судороги. Зрачки сужены; рѣдкіе вдохи. Головной мозгъ отдѣленъ отъ позвоночнаго.
"	54	При дотрогиваніи сильныя тетанические толчки, а также самостоятельныя судороги. Opistotonus. Полное бездвигеніе; дыханіе отсутствуетъ. Это состояніе продолжалось 2 сутокъ. На третій день лягушка найдена безъ признаковъ жизни. Сердце въ діастолѣ, наполнено и не реагируетъ на массажъ и фарадизацію.

Опытъ LXXI.

Temporaria-самка. 50,0.

10	25	Взята изъ бассейна и посажена подъ колоколь.
"	28	Впрыснуто 0,02 Codein. phosphor.

Время.		З а м ѣ ч а н і я.
Час.	Мин.	
10	32	Весьма возбуждена. Отъ времени до времени тетаническіе толчки, которые наступаютъ и при постукиваніи о тарелку. На спинѣ лежитъ неподвижно. Зрачки сильно сужены. При малѣйшемъ прикосновеніи тетаническіе толчки. Дыханіе часто останавливается, поверхностно. Рѣдкіе вдохи средней глубины.
"	52	Полное бездвигеніе. Реагируетъ весьма слабо короткими тетаническими толчками. Зрачки расширены.
11	0	Не реагируетъ ни на какія раздраженія.
9 ч. утра.		На слѣдующій день состояніе то же; сокращенія сердца очень слабы.
1 ч. дня.		Отсутствіе признаковъ жизни. Сердце въ діастолическомъ покоѣ и не реагируетъ ни на массажъ, ни на фарадическій токъ.

Опытъ LXXII.

Temporaria-самка. 41,0. Впрыснуто 0,03 Codeini phos. Послѣ нѣсколькихъ секундъ наступили сильныя тетаническія судороги и быстрая смерть. Сердце найдено въ полудіастолѣ и неспособное реагировать на какія бы то ни было раздраженія.

Опытъ LXXIII.

Temporaria - самецъ. 48,0.

5	20	Вынута изъ бассейна и посажена подъ колокол.
"	25	Впрыснуто 0,001 Codein. phos.
"	26	Возбуждена; мечется подъ колоколомъ.
"	27	На спинѣ не лежитъ.
"	29	На спинѣ не лежитъ. Зрачки обыкновен. шир.
"	33	Дышетъ глубоко и часто. Возбуждена. На спинѣ не лежитъ.
"	45	Состояніе то же.

Время.		З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.	
"	50	Впрыснуто 0,001 Codeini phos.
6	9	Сильно возбуждена. На спинѣ не лежитъ.
"	8	Тоже.
"	12	Посадка обыкновенная. При прыжкахъ замѣтна нѣкоторая ригидность мышцъ.
"	23	Дышетъ часто. Зрачки расширены.
7	20	Возбужденіе меньше. На спинѣ не лежитъ. На слѣдующій день: Замѣтно возбуждена и боязлива. Незначительный парезъ конечностей и ригидность при попыткахъ дѣлать прыжки. На спинѣ не лежитъ.

Изъ опытовъ LXVII—LXXIII видно, что кодеинъ дѣйствуетъ на лягушку уже въ дозѣ 0,001. Лягушка возбуждена и замѣчается нѣкоторая ригидность мышцъ конечностей. Начиная съ дозы 0,003, кодеинъ вызываетъ у лягушки судороги и столбнякъ. Затѣмъ наступаютъ полное бездвигеніе, потеря всякой возбудимости, и животное погибаетъ. Послѣ дозъ 0,005—0,01—0,03 описанныя явленія наступаютъ быстрѣе, и лягушка околѣваетъ еще скорѣе. Наступающія у лягушки послѣ впрыскиванія кодеина судороги и столбнякъ зависятъ отъ раздраженія позвоночнаго мозга, т. к. послѣ отдѣленія головного мозга отъ спиннаго, судороги не прекращаются.

Двигательные нервы а также мышцы лягушки не теряютъ своей возбудимости послѣ введенія кодеина. Наступающее послѣ кодеина бездвигеніе зависитъ, слѣдовательно, отъ парализующаго вліянія этого средства на головной мозгъ, а не отъ паралича мышцъ или же двигательныхъ нервовъ. Послѣ дозъ 0,003—0,005 зрачки расширены. Большія дозы вызываютъ сильное суженіе зрачковъ.

Дѣйствіе кодеина на сердце.

Опытъ LXXIV.

Temporaria-самецъ 42,0.

Время		Число серд. сокращеній въ 1'	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.		
12	40	—	Вскрыта грудная клѣтка.
"	45	54, 56, 54	
"	47	56, 56, 56	
"	50	—	Впрыснуто 0,0025 codeini phos.
"	55	50, 48, 40	
1	"	50, 48, 44	
"	5	—	Впрыснуто 0,0025 codein. phos.
"	10	46, 46, 46	
"	20	42, 42, 42	
"	25	—	Впрыснуто 0,0025 codein. phos.
"	35	42, 42, 42	Сильныя судороги; фибриллярныя сокращенія въ заднихъ лапкахъ. Сердце плохо опорожняется во всѣхъ отдѣлахъ.
"	40	36, 36, 36	Плохо опорожняется.
"	50	32, 32, 32	Паузы въ діастолѣ; плохо опорожняется, судороги и фибриллярныя сокращенія.
2	0	28, 28, 28	Опорожняется лучше; судороги слабѣе.
"	2	—	Впрыснуто 0,0025 codein. phos.
4	10	22, 22, 22	Предсердія расширены и опорожняются плохо. Желудочекъ опорожняется лучше.
"	15	—	Впрыснуто 0,0025 codein. phos.
"	25	18, 14, 18	Часть остановки въ діастолѣ. Сильно расширено. На 2 систолы предсердій одна діастола желудочка. На слѣдующее утро сердце найдено въ діастолѣ и совершенно неспособное реагировать ни на какія раздраженія.
5	"	18, 16, 18	
6	5	10, 8, 10	

Опытъ LXXV.

Temporaria-самка 57,0.

Время		Число серд. сокращеній въ 1'.	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.		
4	20	—	Вскрыта грудная клѣтка.
"	25	60, 58, 60	
"	27	—	Впрыснуто 0,01 codein. phos.
"	30	52, 56, 52	
"	45	44, 44, 46	
"	55	34, 34, 34	На 2 систолы предсердій одна діастола желудочка.
5	10	30, 30, 30	
"	32	22, 22, 22	
6	10	20, 22, 22	
6	46	—	Впрыснуто 0,005 codein. phos.
7	12	20, 18, 20	Плохо опорожняется.

Опытъ LXXVI.

Temporaria-самецъ 38,0.

4	35	—	Вскрыта грудная клѣтка.
"	40	44, 44, 44	
"	45	—	Впрыснуто 0,02 codein. phos.
5	0	32, 32, 32	
"	12	26, 26, 26	
"	30	22, 20, 22	Аритмія и плохо опорожняется.
6	10	18, 20, 18	

Опыты LXXIV—LXXVI обнаруживаютъ, что кодеинъ дѣйствуетъ на сердце, уменьшая число ударовъ послѣдняго, ослабляя его дѣятельность и нарушая его правильный ритмъ.

Это вліяніе кодеина на сердце можетъ зависѣть отъ центральныхъ причинъ (продолговатый мозгъ, центръ блуждающихъ нервовъ), отъ раздраженія окончаній блуждающихъ нервовъ въ самомъ сердцѣ, или отъ вліянія средства на нервныя узлы сердца, или же на самую сердечную мышцу. Для рѣшенія этихъ вопросовъ поставлены опыты:

Опытъ LXXVII.

Temporaria-самка. 52,о. Головной мозгъ разрушенъ Пакеленомъ 8 ч. 30' ут. Кураризація. Перерѣзаны nn. vagi.

Время		Число серд. сокращеній въ 1'.	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.		
11	15	—	Вскрыта грудная клѣтка.
"	20	46, 48, 52	
"	25	—	Перерѣзаны nn. vagi.
"	26	50, 52, 50	Раздраженіе периф. отрѣзка n. vagi даетъ остановку сердца въ діастолѣ.
"	30	—	Впрыснуто 0,01 codein. phos.
"	35	32, 32, 32	{ Расширено во всѣхъ отдѣлахъ и плохо опорожняется.
"	40	32, 30, 28	
12	10	—	Впрыснуто 0,01 codein. phos.
"	15	20, 18, 18	{ Плохо опорожняется; аритмія.
"	20	16, 18, 18	
"	25	14, 16, 14	

Опытъ LXXVIII.

Temporaria-самецъ. 50,о. Кураризована. Перерѣзка nn. vagorum.

12	30	—	Вскрыта грудная клѣтка.
"	33	54, 52, 54	
"	45	—	Перерѣзаны nn. vagi.
"	47	56, 54, 54	Раздражен. периф. отр. n. v. выз. остановку.
"	50	—	Впрыснуто 0,01 codein. phos.
"	55	44, 42, 42	{ Аритмія, плохо опорожняется.
"	58	42, 40, 40	
2	2	32, 32, 32	
"	10	—	Впрыснуто 0,01 codein. phos.
"	20	26, 28, 28	{ Плохо опорожняется. Аритмія.
"	35	20, 18, 22	
"	40	—	Впрыснуто 0,01 codein. phos.
"	55	14, 16, 14	Вялая и неправильная дѣятельность сердца.

Опытъ LXXIX.

Temporaria-самка. 48,о. Головной мозгъ разрушенъ. Атропинизація. Перерѣзка n. vagi sin.

Время		Число серд. сокращеній въ 1'.	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.		
9	30	—	Вскрыта грудная клѣтка.
"	35	50, 52, 50	
"	45	—	Перерѣзанъ n. vag. sin.
"	48	52, 50, 48	1 капля атропина на сердце.
"	52	—	При раздр. n. v. s. остановки сердца нѣтъ.
"	52	—	Впрыснуто 0,01 codein. phos.
10	2	46, 44, 42	{ Плохо опорожняется; аритмія.
"	12	32, 36, 34	
"	17	32, 30, 28	
"	20	—	Впрыснуто 0,01 codein. phos.
"	35	16, 18, 16	Слабо сокращается. Неправильная дѣятельность.

Опытъ LXXX.

Temporaria-самецъ. 47,о. Кураризована. Головной мозгъ разрушенъ. Перерѣзанъ n. vagus sin. Атропинизація.

10	15	—	Вскрыта грудная клѣтка.
"	20	48, 50, 52	
"	30	54, 52, 54	Перерѣзанъ n. vag. sin.
"	32	50, 48, 52	Капля solut. Atropin. sulfur. на сердце.
"	34	50, 52, 50	При раздр. пер. отрѣз. n. vag. sin. остановки нѣтъ.
"	35	—	Впрыснуто 0,01 codein. phos.
"	45	40, 42, 42	{ Удары слабы и неправильны.
"	55	32, 36, 34	
11	5	32, 30, 28	
"	10	—	Впрыснуто 0,01 cod. phos.
"	15	20, 22, 18	{ Дѣятельность сердца слаба и неправильна.
"	35	18, 20, 16	

Изъ опытовъ LXXVII—LXXX видно, что кодеинъ дѣйствуетъ на сердце не путемъ раздраженія блуждающихъ нервовъ въ ихъ центрѣ въ продолговатомъ мозгу или же ихъ периферическихъ окончаній въ самой мышцѣ сердца; но вліяетъ на экситомоторные узлы самого сердца ослабляющимъ и парализующимъ образомъ.

Дѣйствіе кодеина на рефлексы.

Постановка опытовъ, какъ и при героинѣ (стр. 63).

Опытъ LXXXI.

Temporaria-самка. 65,0. Приготовлена наканунѣ по Туре-Сѣчену. Растворъ 1 капли H_2SO_4 на 25 смм. перегнанной воды. Метрономъ 60 уд. въ 1'.

Время		Число ударовъ метронома до появленія рефлекса.		З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.	л. лапка	пр. лапка	
5	0	9	12	} У контрольной ляг. л. пр. 16—16.
"	5	6	9	
"	7	—	—	Впрыснуто 0,002 cod. phos.
"	12	3	4	Тактильн. понижены.
"	15	2	4	У контрольной 12—9.
"	20	3	4	} У контрольной 9—11.
"	30	3	3	
"	40	4	4	} У контрольной 11—12.
"	50	4	5	
6	0	—	—	Впрыснуто 0,002 cod. phos.
"	5	12	13	} У контрольной 25—30.
"	20	3	3	
"	27	9	29	} У контрольной 30—36.
"	30	16	20	
"	40	9	11	
"	45	3	5	
"	46	30	40	У контрольной 24—26.
"	50	4	12	
"	52	12	20	

Время		Число ударовъ метронома до появленія рефлекса		З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.	л. лапка	пр. лапка	
7	0	—	—	Впрыснуто 0,003 cod. phos.
"	5	60	34	У контрольной л. пр. 22—24.
"	8	6	6	} Тактильные рефлексы сильно повышены.
"	10	25	28	
"	11	25	30	
"	20	14	16	
"	21	44	8	} У контрольной 24—25.
"	31	9	7	
"	33	39	40	
"	35	41	45	} У контрольной 25—20.
"	42	65	50	
"	50	62	65	
"	8	30	6	
"	31	40	48	} Во все время опыта самостоятельныя конвульсии и тетан. толчки не наблюдались.
"	45	4	6	
"	47	30	36	
"	58	3	5	У контрольной. 26—24.
9	15	8	11	} На тактильныя раздраженія реагируетъ тетанич. судорогами.
"	20	9	12	

Опытъ LXXXII.

Temporaria-самка. 62,0. Приготовлена наканунѣ по Туре-Сѣчену. Постановка опыта какъ въ предыдущемъ.

5	30	20	16	Контрольная 7—2.
"	34	22	18	6—4.
"	42	20	17	8—10.
"	45	—	—	Впрыснуто 0,01 codein phos.
"	50	12	8	} Контрольная 7—8.
"	55	12	12	
6	—	27	32	
"	5	30	30	} Контрольная 8—8.
"	10	18	40	
"	15	44	46	
"	20	на 60	на 60	
"		0	0	10—10.

Время		Число ударовъ метронома до появленія рефлекса		З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.	л. лапка	пр. лапка	
"	30	на 60 0	на 60 0	{ При тактильн. раздраж. судороги.
"	40	тоже	тоже	
"	50	тоже	тоже	
7	30	4	2	
"	35	25	28	
"	40	18	16	

Опыты LXXXI—LXXXII показываютъ, что кодеинъ дѣйствуетъ на рефлексы различно въ зависимости отъ характера раздраженія. На химическія раздраженія возбудимость рефлекторнаго центра постепенно понижается и, по мѣрѣ ея исчезновенія, механическія раздраженія, наоборотъ, вызываютъ судороги. Послѣ того какъ наступила повышенная рефлекторная возбудимость на тактильныя раздраженія, возбудимость на химическія раздраженія начинаетъ повышаться и доходить до первоначальнаго состоянія, или же нѣсколько повышена. Механическія же раздраженія вызываютъ въ это время тетаническіе толчки или клоническія судороги.

Послѣ повторнаго раздраженія возбудимость на время изсякаетъ и вновь наступаетъ въ повышенной степени послѣ нѣкотораго времени отдыха рефлекторнаго центра.

Описанное вліяніе кодеина на рефлексы можетъ зависѣть или отъ угнетающаго, генер. раздражающаго дѣйствія этого средства на позвоночный мозгъ, или отъ подобнаго же дѣйствія на периферическіе нервы.

Для рѣшенія этихъ вопросовъ поставлены слѣдующіе два опыта:

Опытъ LXXXIII.

Temporaria-самка 60,0. Приготовлена по Туре-Сѣченову. Въ 10 ч. ут. перевязаны *arteriae iliaca et ischiadica* на лѣвой сторонѣ. Въ остальномъ обычная постановка опыта на рефлексы.

Время		Число ударовъ метронома до появленія рефлекса.		З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.	л. лапка	пр. лапка	
10	7	12	11	Контрольная л. п. 18—16
"	15	9	8	
"	16	—	—	Впрыснуто 0,006 <i>cod. phos.</i>
"	20	6	4	{ На тактильн. слабо.
"	25	7	8	
"	30	5	7	
"	35	20	26	{ Контрольная 22—26
"	36	29	32	
"	37	50	57	
"	45	14	16	{ На тактильныя раздраж. слабо.
11	15	26	29	
"	45	44	50	
12	0	на 53 0	на 55 0	{ Контрольная 24—26
"	20	64	62	
"	30	49	52	
"	31	65	67	{ На тактильн. раздраженія реагируетъ судорогами.
"		на 70	на 65	
"	32	0	0	
"	45	28	22	{ На тактильн. раздраженія реагируетъ судорогами.
1	0	18	16	
"	10	15	14	
"	15	12	15	{ На тактильн. раздраженія тетанич. толчки.
"	20	9	12	
"	25	11	14	
"	2	5	12	{ На тактильн. раздраженія тетанич. толчки.
"	6	45	36	
"	7	55	47	

Время		Число ударовъ метронома до появленія рефлекса.		З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.	л. лапка.	пр. лапка.	
2		на 60	на 55	{ На механич. раздраженія конвульси.
"	8	0	0	
"	20	11	9	

Опытъ LXXXIV.

Temporaria-самка. 56,0. Постановка опыта, какъ въ предыдущемъ.

11	15	16	10	{	л.	п.	
"	18	8	5		Контрольн.	12 — 9	
"	20	10	15			14 — 12	
"	25	—	—	Впрыснуто 0,007 codein. phosphor.			
"	30	8	10	{	л.	п.	
"	35	7	9		Контрольн.	14 — 16	
"	37	13	15				
"	45	8	10	{	Тактильн. раздраженія вызываютъ слабые рефлексы.		
"	46	4	15				
"	55	4	18				
12	0	4	20	{			
"	5	3	11				
"	10	5	12				
"	20	3	8	{			
"	30	3	6				
"	31	2	5				
"	40	4	25	{			
"	46	5	11				
"	52	4	10				
"	53	4	6	{			
"	55	4	10				
1	15	на 60 Орефл.	на 60 Орефл.		{ Тактильныя раздраженія вызы- ваютъ судороги.		
"	20						
"	35						
"	45	47	52	{			
"	50	28	36				
2	0	22	25		{ Контрольная л. — л.		
"	10	24	27				

Время.		Число ударовъ метронома до появленія рефлекса.		З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.	л. лапка.	пр. лапка.	
"	15	18	25	{ На механич. раздраженія реагируетъ сильными судорогами.
"	20	16	21	
"	25	15	17	
"	40	12	14	

Опыты LXXXIII—LXXXIV показываютъ, что кодеинъ дѣйствуетъ не на периферическіе нервы, а на рефлекторный центръ въ позвоночномъ мозгу сначала угнетающимъ, а потомъ возбуждающимъ образомъ. При этомъ степень возбудимости во второй стадіи не одинакова при химическихъ и механическихъ раздраженіяхъ. Въ то время, какъ возбудимость на химическія раздраженія, послѣ временнаго паденія, возвращается потомъ къ нормѣ или же нѣсколько выше ея, раздраженія тактильныя вызываютъ судороги или тетаническіе толчки.

Вліяніе кодеина на периферическіе сосуды.

Опытъ LXXXV.

Temporaria-самка. 42,0. Приготовлена наканунѣ по Туре-Сѣчену.

12 ч. 5'. Ширина артеріи распластанной подъ микроскопомъ плавательной перепонки лягушки равняется 1 1/2 микродѣленіямъ.

Время.		З а м ѣ ч а н і я.
Час.	Мин.	
12	10'	Впрыснуто 0,005 codein. phosphor.
"	15	Измѣненій нѣтъ.
"	20	Ширина артеріи равняется 1 микродѣленію
"	35	" " " 2 микродѣленіямъ

Время		З а м ѣ ч а н і я.
Час.	Мин.	
"	40	Ширина артерій равняется $1\frac{1}{2}$ микродѣленію.
"	50	" " " 1 "
"	55	Измѣненій нѣтъ.
1	5'	Ширина артерій равняется 2,2 микрод.
"	10'	" " " 1,7 "
"	20	" " " безъ измѣненій.

Опытъ LXXXVI.

Temporaria-самка. 39,0. Кураризована; головной мозгъ разрушенъ.

10	7'	Ширина артерій брыжжейки подъ микроскопомъ равняется $2\frac{1}{2}$ микродѣленіямъ.
"	12'	Впрыснуто 0,004 codein. phos.
"	15'	Измѣненій въ просвѣтъ артерій нѣтъ.
"	20'	Ширина артерій подъ микроскоп. = 2 мик. д.
"	30'	" " " " = $2\frac{1}{2}$ " "
"	40	" " " " = 2,3 " "
"	50	" " " " = 3 " "
"	55	" " " " безъ измѣненія.
11	10'	Ширина артерій = 2,6 мик. д.
"	17	" " = 2,2 " "
"	36	" " = 2,4 " "

Опыты съ искусственнымъ кровообращеніемъ.

(Постановка опытовъ та же, что при героинѣ см. стр. 69).

Опытъ LXXXVII.

Temporaria-самецъ. 46,0. Кураризована. Растворъ codeini phos. 0,5 : 1000.

Очередь промыв-ки.	Количество вытекшей нормальной жидкости въ 2'.	Очередь промыв-ки.	Количество вытекшей отравленной жидкости въ 2'.	З а м ѣ ч а н і я.
I.	$6\frac{1}{2}$ см.	II.	8 см.	По причинѣ сильнаго отека лягушки опытъ прекращенъ.
IV.	$11\frac{1}{2}$ "	III.	10 "	
V.	11 "	VII.	$12\frac{1}{2}$ "	
VI.	11 "	VIII.	14 "	
X.	$12\frac{1}{2}$ "	IX.	$14\frac{1}{2}$ "	
XI.	$12\frac{1}{2}$ "	XIII.	12 "	
XII.	13 "	XIV.	$12\frac{1}{2}$ "	
XVI.	10 "	XV.	12 "	
XVII.	10 "	XIX.	$9\frac{1}{2}$ "	
XVIII.	$9\frac{1}{2}$ "	XX.	$9\frac{1}{2}$ "	

Опытъ LXXXVIII.

Temporaria-самецъ. 50,0. Кураризована.

Очередь промыв-ки.	Количество вытекшей нормальной жидкости въ 5'.	Очередь промыв-ки.	Количество вытекшей отравленной жидкости въ 5'.	З а м ѣ ч а н і я.
I.	8 см.	II.	9 см.	Растворъ codein. phos. 0,5 : 1000.
III.	9 "	V.	$11\frac{1}{2}$ "	
IV.	11 "	VI.	10 "	
VII.	11 "	X.	10 "	
VIII.	11 "	XI.	10 "	
IX.	9 "	XII.	10 "	
XIII.	9 "			
XIV.	9 "			
				Значительно отека.

Опытъ LXXXIX.

Temporaria-самецъ. 41,0. Кураризована. Растворъ codeini phos. 0,5 : 1000.

Очередь промыв-ки.	Количество вытекшей нормальной жидкости въ 4'.	Очередь промыв-ки.	Количество вытекшей отравленной жидкости въ 4'.	Замѣчанія.
I	12 ссм.	II	13 ссм.	Значительно отекала.
III	16 "	IV	14 "	
VI	15 ¹ / ₂ "	V	14 "	
VII	15 ¹ / ₂ "	VIII	15 "	
XI	16 ¹ / ₂ "	IX	15 "	
XII	16 ¹ / ₂ "	X	18 "	
XIII	16 ¹ / ₂ "	XIV	18 ¹ / ₂ "	
XVI	16 ¹ / ₂ "	XV	18 "	
XVII	16 "			

Опытъ ХС.

Temporaria-самка. 41,0. Центральная нервная система разрушена. Растворъ codeini phos. 0,5: 1000.

Очередь промыв-ки.	Количество вытекшей нормальной жидкости въ 2'.	Очередь промыв-ки.	Количество вытекшей отравленной жидкости въ 2'.	Замѣчанія.
I	12 ссм.	II	12 ¹ / ₂ ссм.	
III	26 ¹ / ₂ "	IV	26 "	
V	25 "	VI	35 ¹ / ₂ "	
VII	27 "	VII	30 "	

Опытъ ХСІ.

Temporaria-самка. 28,0. Кураризована. Растворъ codein. phos. 1:1000.

I	9 ссм.	II	11 ссм.
III	12 ¹ / ₂ "	IV	12 "
V	11 ¹ / ₂ "	VI	9 "
VII	8 ¹ / ₂ "	VIII	9 "
IX	8 ¹ / ₂ "	X	8 ¹ / ₂ "

Опытъ ХСII.

Temporaria-самка. 56,0. Кураризована. Растворъ codein. phos. 1:1000.

Очередь промыв.	Количество вытекшей нормальной жидк. въ 2'.	Очередь промыв.	Количество вытекшей отравленной жидк. въ 2'.	Замѣчанія.
I	38 ссм.	II	28 ссм.	
III	27 ¹ / ₂ "	IV	28 ¹ / ₂ "	
V	20 ¹ / ₂ "	VI	22 ¹ / ₂ "	
VII	19 "	VIII	20 ¹ / ₂ "	
IX	17 "	X	13 ¹ / ₂ "	
XI	13 "	XII	15 "	
XIII	13 "	XIV	13 "	

Опытъ ХСIII.

Temporaria-самка. 54,0. Курариз. Раств. codein. phos. 2:1000.

Очередь промывк.	Количество вытек. нормальной жидк. въ 2 ¹ / ₂ '.	Очередь промывк.	Количество вытекшей отравленной жидк. въ 2 ¹ / ₂ '.	Замѣчанія.
I	6 ссм.	II	2 ¹ / ₂ ссм.	
III	5 "	IV	4 "	
V	5 ¹ / ₂ "	VI	2 ¹ / ₂ "	
VII	8 ¹ / ₂ "			

Опытъ ХСIV.

Temporaria-самка. 47,0. Кураризована. Растворъ codein. phos. 2:1000.

Очередь промыв-ки.	Количество вытекшей нормальной жидкости въ 2'.	Очередь промыв-ки.	Количество вытекшей отравленной жидкости въ 2'.	Замѣчанія.
I	17 ссм.	II	25 ссм.	
V	29 "	III	25 "	
VI	33 "	IV	25 "	
VII	29 "	VIII	38 "	
XI	30 "	IX	31 "	
	"	X	31 "	

Опытъ ХСV.

Temporaria-самецъ. 37,0. Центральная нервная система разрушена. Растворъ cod. ph. 4:1000.

Очередь промывк.	Количество вытекш. нормальной жидк. въ 1'.	Очередь промывк.	Количество вытекшей отравленной жидк. въ 1'.	Замѣчанія.
I	21 ссм.	IV	19 ссм.	
II	16 "	V	16 "	
III	14 "	VI	15 1/2 "	

Опытъ ХСVI.

Temporaria-самка. 38,0. Центральная нервная система разрушена. Растворъ codein. phos. 4:1000.

I	9 ссм.	IV	8 ссм.
II	8 "	V	11 "
III	7 "	VIII	13 "
VI	6 "	IX	20 "
VII	7 "	XII	24 "
X	24 "	XIII	20 "
XI	22 "	XIV	24 "
XV	22 "	XVI	19 "
XVII	14 "	XVIII	20 "
XXIV	4 "	XIX	17 "
XXV	3 "	XX	17 "
XXVI	7 "	XXI	15 1/2 "
XXVII	7 "	XXII	15 "
		XXIII	7 "
		XXIV	7 "

Сильный отекъ.

Опыты LXXXV—ХСVI показываютъ, что на просвѣтъ волосниковъ лягушки кодеинъ дѣйствуетъ періодически, то суживающимъ, то расширяющимъ образомъ. На сосудистую систему лягушки вообще кодеинъ дѣйствуетъ также неравно-

мѣрно, хотя замѣтно преобладаніе расширяющаго вліянія. Парализующее дѣйствіе большихъ дозъ кодеина на стѣнки сосудовъ меньше, чѣмъ героина, т. к. при промывкѣ растворомъ кодеина 4:1000 сократительная способность стѣнокъ сосудовъ оставалась вполне сохраненной, между тѣмъ какъ при промывкѣ растворомъ героина 4:1000 способность сосудовъ сокращаться и расширяться совершенно исчезала, вѣроятно, вслѣдствіе проникновенія яда въ ихъ мышечные и нервные элементы.

Опыты на теплокровныхъ.

Дѣйствіе кодеина на общее состояніе.

Опытъ ХСVII.

Кроликъ вѣсомъ 1550,0 около 1 mg. codein. phos. pro Kilo животного.

Время		Т°	Пульсъ въ 1'.	Дыханіе въ 1'.	Замѣчанія.
час.	мин.				
9	40	38,4	186	90	
"	43	—	150	88	
"	46	—	148	92	
"	50	—	152	81	
"	55	—	—	—	
10	0	—	—	—	Подкожно 0,0018 codein. phos. Сидитъ покойно, слегка дремлетъ; по скоро пробуждается; посадка обыкновенная. Ни дрожи, ни судорогъ.
"	15	38,2	166	54	Не дремлетъ. Предоставленный себѣ, уходитъ обыкновенными прыжками. Рефлексы нормальны.
11	30	38,3	158	66	
1	5	—	—	—	Ничѣмъ не отличается отъ нормы.

Опытъ ХСVIII.

Кроликъ вѣсомъ 1740,0. Около 0,00183 codein. phos. pro Kilo животн.

Время		Т°.	Пульсъ въ 1'.	Дыханіе въ 1'.	Замѣчанія.
час.	мин.				
10	15	38,8	156	92	Подкожно 0,0032 codein. phos. Рефлексы понижены, дремлетъ. При стукѣ не пробуждается. Зрачки слабо сужены.
"	18	—	148	88	
"	25	—	146	82	
"	28	—	—	—	
"	35	—	168	70	
"	39	—	216	61	Дремлетъ, но скоро пробуждается. Предоставленный себѣ, не уходитъ. Не дрожитъ. Судорогъ нѣтъ.
"	45	37,9	204	55	Состояніе то же.
11	5	—	178	54*	Не спитъ. Получивъ свободу, уходитъ обыкновенными прыжками.
"	30	—	166	56	

На слѣдующій день никакихъ уклоненій отъ нормы.

Опытъ ХСIX.

Кроликъ 1800,0. Около 0,0037 codein. phos. pro Kilo живот.

12	10	39,0	144	90	Подкожно 0,0066 codein. phos. Прыгаетъ бодро. Зрачки слегка сужены, не дремлетъ. Нѣсколько возбужденъ; рефлексы слегка повышены.
"	14	—	120	86	
"	18	—	156	88	
"	22	—	132	82	
"	35	—	—	—	
"	45	38,8	120	96	Не спитъ. Предоставленный себѣ уходитъ большими прыжками. Зрачки сужены. Рефлексы повышены. Судорогъ и дрожанія нѣтъ.
"	50	—	126	90	
1	45	—	—	—	
"	50	38,8	136	84	

Опытъ С.

Кроликъ 1750,0. Около 0,0057 codein. phos. pro Kilo живот.

Время		Т°.	Пульсъ въ 1'.	Дыханіе въ 1'.	Замѣчанія.
час.	мин.				
12	2	38,0	144	108	Выпрыснуто подъ кожу 0,01 codein phos. (Не спитъ. Зрачки шире. Сидитъ покойно. Состояніе то же.
"	6	—	140	96	
"	10	—	138	92	
"	12	—	—	—	
"	20	—	—	—	
"	30	38,0	108	84	Не спитъ. Рефлексы подавлены. Рефлексы подавлены. Предоставленный себѣ, передвигается неохотно и вяло.
"	52	—	—	—	
"	1	10	37,6	120	
"	35	—	132	66	Бодрѣй. Ничѣмъ не отличается отъ нормы.
4	30	—	—	—	

Опытъ CI.

Кроликъ 1600,0. Около 0,0206 codein phos. pro Kilo живот.

12	20	39,0	240	120	Подкожно 0,033 codein. phos. Не спитъ. Сидитъ покойно. Зрачки расширены.
"	25	—	228	108	
"	28	—	216	98	
"	32	—	—	—	
"	50	—	—	—	
"	55	38,5	162	146	(Рефлексы подавлены. Состояніе легкаго оцѣпенѣнія. Не трогается съ мѣста, а понукаемый, передвигается съ трудомъ. Парезъ конечностей.
1	15	37,5	176	144	
6	10	—	—	—	Возбужденъ. Пареза нѣтъ. Боязливъ и быстро уходитъ.

Опытъ СII.

Кроликъ 1850,0. Около 0,054 codein phos. pro
Kilo живот.

Время.		Т°	Пульсъ въ 1'.	Дыханіе въ 1'.	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.				
4	30	38,6	138	116	
"	35	—	142	112	
"	40	—	136	108	
"	44	—	—	—	
"	54	—	—	—	Впрыснуто подъ кожу 0,1 codein. phos. Дремлетъ; но легко про- буждается. Зрачки расширены. Дрожанія и судорогъ нѣтъ. Сидитъ покойно.
5	5	—	156	132	Возбужденъ; рефлексъ повышены.
"	10	—	—	—	При попыткахъ къ передвиже- нію замѣтны атаксія и парезъ. Впадаетъ въ дремоту; но скоро пробуждается. Судорогъ нѣтъ. На ногахъ не можетъ держаться, а лежитъ съ растопыренными конечностями.
"	15	38,8	158	128	Паретическое состояніе конечно- стей. Не спитъ. Рефлексъ по- вышены.
"	30	—	—	—	Клоническія судороги и легкій opis- totonus; зрачки расширены.
"	32	—	—	—	Судорогъ нѣтъ. Лежитъ на боку и скрежещетъ зубами. Ригид- ности нѣтъ.
"	35	—	180	120	Лежитъ съ растопыренными ко- нечностями. Легкое оцѣпенѣніе.
"	40	—	—	—	Дѣлаетъ попытки передвигаться. Парезъ конечностей меньше.
7	0	—	—	—	Возбужденъ. Рефл. повышены. Возбужденъ. Оправился. На слѣдующій день сильная бояз- ливость и возбужденное со- стояніе.

Опытъ СIII.

Кроликъ вѣсомъ 1600,0. Ок. 0,187 codein. phos. pro
Kilo жив.

Время		Т°	Пульсъ въ 1'.	Дыханіе въ 1'.	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.				
5	15	38,5	138	116	
"	20	—	156	108	
"	25	—	148	96	
"	30	—	—	—	Подкожно 0,3 codein. phos.
"	45	—	—	—	Не спитъ. Оцѣпенѣніе.
"	47	—	—	—	Судороги и opistotonus. Скреже- щетъ зубами. Дѣлаетъ перед- ними лапками плавательныя движенія.
"	52	—	—	—	Рефлексъ угасли. Корнеальный рефлексъ также отсутствуетъ. Зрачки сильно расширены.
"	53	38,5	162	12	
6	3	—	—	—	Реагируетъ слабо; корнеальный рефлексъ есть.
"	5	—	—	—	Слабѣя клоническія судороги. Оста- новка дыханія. Околѣлъ.
"	7	—	—	—	

Вскрытіе. Сердце въ діастолѣ и расширено во
всѣхъ полостяхъ. Слабѣя сокращенія праваго предсердія.
Гиперемія легкихъ, печени и почекъ. Сосуды мозговыхъ
оболочекъ, брыжжейки и лоснящейся оболочки налиты.
Другихъ измѣненій нѣтъ. Смерть наступила отъ паралича
дыханія.

Опытъ CIV.

Кроликъ вѣсомъ 2300,0. Окол. 0,14 codeïn. phos.
рго Kilo живот.

Время		З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.	
5	10	Т° 39,2. Дыханіе 108 въ 1'. Пульсъ 126 въ 1'.
"	18	Введено per os черезъ зондъ 0,2 codeïn. phos.
6	8	Никакой перемѣны.
"	10	Введено per os 0,14 codeïn. phos.
"	26	Немного возбужденъ, боязливъ; Зрачки расширены.
7	40	Состояніе то же.

На слѣдующій день, кромѣ нѣкоторой боязливости, никакого уклоненія отъ нормы.

Опытъ CV.

Кроликъ вѣсомъ 2180,0. Около 0,13 codeïn. phos.
рго Kilo живот.

11	40	Т° 38,7. Дых. 120 въ 1'. Пульсъ 146 въ 1'.
"	45	Введено per os черезъ зондъ 0,3 codeïn. phos.
"	50	Дыханіе 120 въ 1'. Пульсъ 180 въ 1'. Зрачки расширены. Неохотно передвигается.
12	1	Дремлетъ. Глаза полуоткрыты.
"	5	Находится въ дремотѣ. Глаза закрыты. Легко пробуждается. Дыханіе 102 въ 1', глубокое.
"	15	Не спитъ. Передвигается неохотно и вяло. Зрачки расширены. Т° 38,7.
"	20	Дремлетъ, но легко просыпается. Рефлексы нѣсколько повышены. Дыханіе частое и глубокое.

На слѣдующій день. Боязливъ. Въ остальномъ никакихъ уклоненій отъ нормы.

Опытъ CVI.

Кроликъ вѣсомъ 2200,0. Окол. 0,36 codeïn. phos.
рго Kilo животн.

Время.		З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.	
11	20	Т° 39,0. Дых. 118 въ 1'. Пульсъ 158 въ 1'.
"	22	Введено per os 0,4 codeïn. phos.
"	29	Возбужденъ. Зрачки расширены. Предоставленный себѣ, уходитъ быстрыми прыжками.
"	35	Не спитъ. Возбужденъ и боязливъ. Т° 39,0. Дых. 116 въ 1', средней глубины. Пульсъ 150 въ 1'.
"	40	Не спитъ. Status idem.
"	43	Дано per os 0,2 codeïn. phos.
"	45	Возбужденъ. Все прыгаетъ. Зрачки уже. Дых. 156 въ 1'. Пульсъ 120 въ 1'.
"	50	Сидитъ покойно въ обыкновенной посадкѣ.
"	55	Не спитъ. Зрачки расширены. Передвигается прыжками.
12	15	Не спитъ. Status idem.
"	17	Дано per os 0,2 codeïn. phos.
"	22	Не спитъ. Зрачки расширены. Возбужденъ и боязливъ. Передвигается хорошо, прыжками.
"	45	Не спитъ. Состояніе то же.
1	20	Состояніе то же. Т° 38,7. Дых. 132 въ 1'. Пульсъ 120 въ 1'.

На слѣдующій день, кромѣ боязливости, не обнаруживаетъ никакихъ уклоненій отъ нормы.

Опытъ CVII.

Кобель ок. года; 6500,0. Бодрый и рѣзвый.

4	35	Т° 38,0. Пульсъ 102 въ 1'. Дых. 24 въ 1'.
"	45	Введено per os чер. зондъ 0,2 codeïn. puri.
5	3	Никакой перемѣны.
"	5	Дано per os 0,3 codeïn. puri.
"	25	Дефекація и мочеиспусканіе.

Время		З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.	
5	40	Дефекація. Общее состояніе безъ измѣненія.
"	45	Дано per os 0,4 codeīni puri.
6	5	Никакихъ измѣненій. Бодръ и рѣзвъ. Хорошо держится на ногахъ. Съ жадностью съѣлъ нѣсколько кусковъ мяса.
"	15	Икота и позывы на рвоту. Притихъ и приунылъ.
"	16	Вырвалъ съѣденное мясо и часть жидкости, введенной вмѣстѣ съ порошкомъ кодеина.
"	20	Вялъ. Позывы на рвоту.
"	28	На ногахъ стоитъ не твердо; но не ложится. Небольшое слюнотеченіе. Подергиванія въ ушахъ. Заднія конечности подкашиваются. Не ложится. Изрѣдка визжитъ.
"	35	Т° 36,6. Пульсъ 114 въ 1'. Дых. 18 въ 1', средней глубины.
8	10	Не лежитъ. Глаза ясны. Слюнотеченія нѣтъ. Вялъ и на ногахъ держится нетвердо.

На слѣдующій день. На ногахъ держится нетвердо. Другихъ уклоненій отъ нормы не замѣтно.

Опытъ CVIII.

Кобель-щенокъ. 6300,0. Бодрый и рѣзвый.

11	30	Т° 37,0. Пульсъ 82 въ 1'. Дых. 20 въ 1'.
"	35	Дано per os черезъ зондъ 0,01 codeīn. phos.
12	2	Никакой перемѣны.
"	10	Дано per os 0,04 codeīn. phos.
"	45	Никакой перемѣны.
"	50	Дано per os 0,2 codeīn. phos.
1	5	Незначительное слюнотеченіе.
"	15	Введено въ желудокъ 0,2 cod. phos.
"	25	Притихъ. Вялый. Не беретъ мяса. Воду пьетъ. Не ложится. Стоитъ, пошатываясь.
"	40	Сѣлъ. Подергиванія въ ушахъ.

Время.		З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.	
"	55	Сонливость. Слюнотеченіе.
2	15	Дремлетъ, сидя; но легко пробуждается.
"	30	Не спитъ. Слюнотеченія нѣтъ. Глаза ясны. На ногахъ держится нетвердо.

На слѣдующій день, кромѣ вялости, никакихъ уклоненій отъ нормы.

Изъ опытовъ CVII—CVIII видно, что, въ дозахъ 0,001—0,0018 pro Kilo, codeīn. phos., подкожно, дѣйствуетъ на кроликовъ слегка снотворно. Сонливость и дремота, въ которыя животныя впадаютъ послѣ впрыскиванія кодеина въ указанныхъ дозахъ, сопровождаются незначительнымъ ослабленіемъ рефлекторной возбудимости. Послѣ дозъ 0,003—0,005 pro Kilo животного подкожно сна не наступаетъ, а подавленность рефлексовъ усиливается. Послѣ впрыскиванія 0,02 на килограммъ кролика наступаютъ парезъ, оцѣпенѣніе, угнетенное состояніе съ пониженіемъ рефлексовъ. Состояніе угнетенія переходитъ вскорѣ въ возбужденное съ повышеніемъ рефлексовъ. Послѣ дозы 0,054 подкожно на кило животного оцѣпенѣніе и парезъ наступаютъ скоро послѣ незначительнаго періода возбужденія. Затѣмъ слѣдуютъ судороги. Животное оправляется, и, въ качествѣ послѣдующаго дѣйствія кодеина, у кролика наблюдаются на слѣдующій день нѣкоторый парезъ, повышенная рефлекторная возбудимость и боязливость. Послѣ введенія 0,187 кодеина подкожно на кило животного наступаетъ быстрая смерть отъ паралича дыханія. Предварительно кроликъ впадаетъ въ столбнякъ, который чередуется клоническими судорогами. Введенное per os codeīn. phos. не вызвало у кроликовъ токсическихъ явленій даже въ дозахъ 0,14—0,36 pro Kilo животного, между тѣмъ какъ подкожно дозы 0,054—0,18

рго Kilo оказались сильно ядовитыми геср. смертельными. На 1⁰ кодеинъ дѣйствуетъ понижающимъ образомъ. Частота дыханія послѣ малыхъ дозъ кодеина падаеъ гораздо меньше, чѣмъ послѣ небольшихъ дозъ героина. Небольшія дозы кодеина вліяютъ на ритмъ сердца замедляющимъ образомъ. Большія дозы кодеина учащаютъ дыханіе. Codein. pur. растворяется геср. расщепляется въ желудочно-кишечномъ сокѣ у собаки медленно. Cod. pur., введенное впродолженіе 1 часа въ желудокъ собаки въ 6½ кило въ количествѣ 0,9 (т. е. 0,13 рго Kilo животного), не вызвало сильныхъ токсическихъ явленій. Послѣ введенія per os той же собакѣ 0,45 cod. phos. дѣйствие средства обнаружилось лишь незначительной сопливостью животного.

Дѣйствіе кодеина на кровеносную систему.

Опытъ СІХ.

Кроликъ вѣсомъ 1750,0. Правая arter. carotis соединена съ манометромъ кимографа Людвигъ; въ лѣвую venam jugularem вставлена канюля

Время		Кровяное давленіе.	Пульсъ въ 1'.	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.			
1	55	120	240	Впрыснуто въ v. jug. 0,001 codein. phos.
2	2	122	240	
"	4	122	244	
"	8	—	—	
"	12	126	250	
"	21	114	288	Судороги, продолжающіяся 25". Животное не покойно. Судороги впродолженіе 20".
"	27	116	276	
"	30	114	244	
"	32	—	—	
"	40	108	240	
"	43	—	—	

Время		Кровяное давленіе.	Пульсъ въ 1'.	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.			
2	53	—	—	Введено въ v. jug. 0,001 codein. phos.
"	55	102	180	Слабья судороги.
"	58	80	210	
3	0	—	—	Судороги.
"	7	—	—	Впрыснуто 0,002 codein. phos.
"	10	76	240	
"	15	88	280	
"	16	—	—	Введено въ v. jug. 0,002 codein phos.
"	35	110	240	
3	40	—	—	Введено въ v. jug. 0,003 codein. phos.
"	42	104	100	
"	44	—	—	Введено въ v. jug. 0,003 codein. phos.
"	"	—	—	Спустя 14" сильныя судороги.
"	46	110	140	
"	48	—	—	Впрыснуто 0,002 codein. phos.
"	50	134	150	
"	52	—	—	Судороги 20".
"	55	—	—	Впрыснуто 0,003 codein. phos.
"	58	122	148	
"	59	—	—	Судороги.
4	0	—	—	Введено въ v. jug. 0,005 codein. phos.
"	2	126	120	
"	4	—	—	Впрыснуто 0,01 codein. phos.
"	6	132	120	
"	7	—	—	Впрыснуто 0,04 codein. phos.
"	"	—	—	Спустя 10" очень сильныя тетаническіе толчки.

Отъ 4 ч. 10' до 4 ч. 24'. Постепенное паденіе кровяного давленія до нуля и постепенное замедленіе сердечнаго ритма. Отъ времени до времени судороги. Остановка дыханія на 4' раньше остановки сердца.

Вскрытіе. Мозговые оболочки налиты кровью; въ мозговомъ веществѣ слѣдовъ кровоизліяній нѣтъ. Сердце

найдено въ діастолѣ и наполнено во всѣхъ полостяхъ. Легкія полнокровны. Сосуды брыжжейки и серозной оболочки желудочно-кишечнаго тракта переполнены. Большія брюшныя железы (печень, почки, поджел. желѣза) полнокровны. Въ остальномъ отклоненій отъ нормы не обнаружено.

Опытъ СХ.

Кроликъ вѣсомъ 1750,0. Кураризованъ. Трахеотомія. Правая art. carotis соединена съ кимографомъ. Въ лѣв. v. jugularem вставлена канюля. Во время опыта перерѣзаны оба nn. vagi.

Время.		Кровяное давленіе.	Пульсъ въ 1'.	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.			
10	40	138	380	
11	—	—	—	Перерѣзка vagorum.
11	20	—	—	Аритмія. Животное не покойно. Дано кураре.
11	58	—	—	Животное покойно, кривая показываетъ полное и равномерное дѣйствіе кураре.
12	0	128	300	
"	15	128	300	
"	18	—	—	Впрыснуто 0,002 codein. phos.
"	26	142	168	
"	30	—	—	Впрыснуто 0,002 " "
"	33	126	156	
"	38	119	168	
"	40	—	—	Впрыснуто 0,003 " "
"	44	124	144	
"	52	—	—	Впрыснуто 0,005 " "
"	55	128	132	
1	2	—	—	Впрыснуто 0,01 " "

Время.		Кровяное давленіе.	Пульсъ въ 1'.	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.			
1	9	122	120	
"	10	—	—	Впрыснуто 0,01 codein. phos.
"	"	114	120	
"	20	—	—	Впрыснуто 0,03 " "
"	21	94	90	
"	23	—	—	Впрыснуто 0,02 " "
"	25	68	84	
"	28	—	—	Впрыснуто 0,02 " "
"	31	85	90	
"	32	—	—	Впрыснуто 0,02 " "
"	33	96	96	Аритмія
"	35	—	—	
"	41	32	72	Впрыснуто 0,03 " "
"	43	—	—	Опытъ прекращенъ.

Вскрытіе. Сердце расширено, сокращается слабо и плохо опорожняется. Легкія совершенно бѣлы и только мѣстами на заднихъ краяхъ имѣются небольшіе геморрагическіе инфаркты. Nilus легкаго темнорозоваго окрашиванія. Сосуды брыжжейки и серозной оболочки желудочно-кишечнаго канала мало наполнены.

Опытъ СХІ.

Кобель 9500,0. Кураризованъ. Трахеотомія. Правая art. carotis соединена съ кимографомъ; въ лѣв. v. jugul. вставлена канюля, Nn. vagi цѣлы; лѣв. n. vagus взятъ на нитку. Введенъ per venam jugul. растворъ atropini sulfur. Послѣ атропинизаціи фарадич. раздраженіе n. vagi sin. не оказываетъ никакого дѣйствія на давленіе и пульсъ.

Время		Кровяное давление.	Пульсъ въ 1'.	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.			
1	35	166	168	
"	43	—	—	Впрыснуто 0,05 codein. phos.
"	45	74	170	
"	48	50	168	
"	49	—	—	" 0,02 " "
"	51	74	168	
"	53	—	—	Впрыснуто 0,03 codein. phos.
"	55	80	132	
"	56	—	—	" 0,05 " "
2	0	72	132	
"	2	—	—	" 0,05 " "
"	3	64	132	
"	5	—	—	" 0,05 " "
"	7	60	120	
"	10	—	—	" 0,05 " "
"	15	60	120	
"	21	—	—	" 0,05 " "
"	22	70	120	
"	30	—	—	" 0,05 " "
"	31	74	120	
"	35	—	—	" 0,05 " "
"	36	76	120	
"	38	—	—	" 0,005 " "
"	40	66	120	
"	42	—	—	Опытъ прекращенъ.

Опытъ СХІІ.

Кроликъ, вѣсомъ 1600,0. Кураризованъ; трахеотомія. Прав. arter. carot. соединена съ кимографомъ; въ л. ven. jugul. вставлена канюля. Оба п. vagi перерѣзаны и периферич. отрѣзокъ л. п. vagi взятъ на нитку. Раздраженіе токомъ периф. отрѣз. л. п. vagi при Р. К. 200 mm. въ продолженіе 10" до и послѣ впрыскиванія codein. phos.

Время.		Пulse. въ 1'.	Паден. частот. пульса въ %	Замѣчанія.
Час.	Мин.			
12	7	До раздраж. п. vag. s. 216		
		Во время раздр. " " " 108	50 %	
"	12	До раздраж. " " " 210		
		Во время раздр. " " " 108	48,5 %	
"	15	—	—	Впрыснуто 0,002 codein phos.
"	20	До раздраж. " " " 240		
		Во время раздр. " " " 105	56,2 %	

Результатъ: Возбудимость п. vagi послѣ впрыскиванія кодеина усилилась, вѣроятно, благодаря ослабленію двигательныхъ первыхъ узловъ сердца.

Опыты СІХ—СХІІ показываютъ, что кодеинъ понижаетъ кровяное давленіе и влияетъ на ритмъ сердца замедляющимъ образомъ. Указанное дѣйствіе кодеина на сердце не находится въ зависимости отъ раздраженія п. п. vagorum въ ихъ центрѣ или отъ раздраженія ихъ окончаній въ сердечной мышцѣ, а зависитъ отъ непосредственнаго ослабляющаго дѣйствія кодеина на экситомоторные первые узлы сердца. Вліяніе кодеина на кровяное давленіе и на сердце не обнаруживаетъ такихъ колебаній, какія мы встрѣчаемъ при героинѣ.

Вліяніе кодеина на периферическіе сосуды.

Опыты производились на бычачьихъ почкахъ. Постановка опытовъ та же, что и при героинѣ. (См. стр. 93.)

Опытъ СХІІІ.

Бычачья почка средней величины. Растворъ codein. phos. 0,5:1000 и 1:1000.

Очередь промывк.	Количество вытекш. нормальной крови въ 1'.	Очередь промывк.	Количество вытекш. отравленной крови въ 1'.	Замѣчанія.
I.	170, 124, 96 ссм.	II.	26, 20, 26 ссм.	Растворъ codein. ph. 0,5:1000.
	96, 64, 50 "		25 "	
	52, 50, 44 "			
III.	26, 34, 32 "	IV.	30, 28, 28 "	Растворъ codein. ph. 1:1000.
	32, 32 "			
V.	28, 28 "	VI.	30, 32, 36, 72, 44 "	
VII.	54, 58, 44 "	VIII.	40, 38, 44, 50 "	Растворъ codein. ph. 0,5:1000.
IX.	52, 50, 38, 30 "	X.	28, 22, 22 "	
XI.	26, 24, 24 "	XI.	30, 28, 26, 24 "	

Опытъ CXIV.

Бычачья почка средней величины. Растворъ codein. phos. 0,9:1000 и 0,48:1000.

I.	60, 60 ссм.	II.	31, 18, 20 ссм.	Растворъ cod. phos. 0,9:1000.
	58, 60 "		30, 33, 34 "	
III.	41, 50, 44 "	IV.	42, 44 "	
	49, 42, 40 "		40, 38 "	Растворъ cod. phos. 0,48:1000.
V.	32, 26 "	VI.	28, 30, 23 "	
	32, 30 "		22, 21, 24 "	
VII.	21, 20 "	VIII.	21, 24 "	
	20, 20 "		24, 20, 20 "	

Опытъ CXV.

Бычачья почка средней велич. Раств. cod. ph. 0,48:1000 и 0,99:1000.

Очередь промывк.	Количество вытекш. нормальной крови въ 1'.	Очередь промывк.	Количество вытекш. отравленной крови въ 1'.	Замѣчанія.
I.	21, 22 ссм.	II.	19, 6, 19, 22 ссм.	Растворъ cod. phos. 0,48:1000.
	22, 22, 22, 23 "		22, 22, 22 "	
III.	15, 26, 24 "	IV.	24, 30 "	Растворъ cod. phos. 0,99:1000.
	24, 21 "		24, 24 "	
V.	31, 27 "	VI.	21, 24, 20 "	
	20, 19 "		20, 20 "	

Опытъ CXVI.

Бычачья почка, большая.

Растворъ codein. phos. 0,5:1000 и 1:1000.

I.	34, 34, ссм.	II.	62, 62 ссм.	Растворъ 0,5:1000.
	36, 42, "		56, 58 "	
III.	52, 50, 48, "	VI.	48, 70 "	Растворъ cod. phos. 0,4:1000.
	48, 38, "		60, 32 "	
V.	70, 52, 70, "	VI.	60, 66 "	Растворъ 1:1000.
	50, 48, "		72, 76 "	
VII.	58, 40, 46, "	VIII.	40, 66 "	Растворъ cod. phos. 1:1000.
	46, 46, "		60, 60 "	
XI.	42, 30, 34, "	X.	30, 30 "	Растворъ cod. phos. 0,5:1000.
	28, 28 "		26, 24 "	

Опытъ CVII.

Кроликъ вѣсомъ 1750,0. Прикрѣпленъ къ операционному столу, отсепарованъ и перерѣзанъ n. sympatic. sin., головной

отрѣзокъ котораго взять на нитку. Сосуды лѣвой ушной раковины замѣтно распирились и наполнились послѣ перерѣзки названнаго нерва. Раздраженіе головного отрѣзка п. sympath. s. при 200 mm P. K. салазанаго аппарата du Bois-Reymond'a вызываетъ предѣльное суженіе сосудовъ и анемію ушной раковины послѣ 20"—24". Черезъ 5 мин. послѣ подкожнаго впрыскиванія кролику 0,002 codeïni phos. раздраженіе головного отрѣзка п. sympath. s. при той же силѣ тока вызываетъ суженіе сосудовъ и поблѣднѣніе лѣвой ушной раковины кролика спустя 30"; черезъ 11' послѣ впрыскиванія суженіе наступаетъ спустя 45"; черезъ 25' послѣ инъекціи сокращеніе сосудовъ и анемія л. уха наступили спустя 46" послѣ начала раздраженія.

Результатъ: Сократительная энергія сосудовъ ушной раковины кролика черезъ 25 минутъ послѣ впрыскиванія 0,001 кодеинарго Kilo животнаго пала на 154,5 %, т. е. сосуды л. ушной раковины кролика, расширившіеся послѣ перерѣзки л. п. sympath., послѣ впрыскиванія кодеина расширились еще больше.

Опытъ CXVIII.

Кошка вѣсомъ 2500,0. Кураризована. Трахеотомія. Правая arter. carotis соединена съ кимографомъ; въ л. venam jugular. вставлена канюля. Отпрепарованъ л. nerv. splanchnicus, перерѣзанъ и периферическій его отрѣзокъ взять на нитку. Раздраженіе периферич. отрѣзка л. п. splanchnici при P. K. 160 mm въ продолженіе 10" до и послѣ введенія codeïni phosphor.

Время			Кровяное давленіе	Повыш. кров. давленія въ %	Замѣчанія.
час.	мин.				
5	8		148		Посл. курариз. и перѣз. л. п. splanchn.
"	10	До раздр. п. splanchn. s.	140		
		Во время раздр. " "	210	50 %	
"	12	До раздраж. " "	136		Ведено въ л. яр. вену 0,05 с. ph.
		Во время раздр. " "	206	51,4	
"	15				
"	17		118		
"	20		126		
"	28		186		} Возбуждена. Дано кураре
"	31	До раздраж. " "	70		
		Во время раздр. " "	70	0 %	
"	35	До раздраж. " "	62		
		Во время раздр. " "	62	0 %	
"	38	До раздраж. " "	42		
		Во время раздр. " "	44	4,7 %	
"	48	До раздраж. " "	78		
		Во время раздр. " "	82	5,1 %	

Данный опытъ показываетъ, что кодеинъ дѣйствуетъ на сосуды органовъ брюшной полости расширяющимъ образомъ. Послѣ впрыскиванія кошке 0,05 cod. phos. раздраженіе периф. отрѣз. л. п. splanchn. одинаковое время и одинаковой силой тока, что и до введенія кодеина, дало значительно меньшее повышеніе кровянаго давленія.

Опыты CXIII—CXVIII показываютъ, что кодеинъ дѣйствуетъ на периферическіе сосуды теплокровныхъ животныхъ въ зависимости отъ дозы и продолжительности воздѣйствія названнаго средства на стѣнки сосудовъ то суживающимъ, то расширяющимъ образомъ. При растворахъ 0,5:1000 и 1:1000 кодеинъ обнаруживаетъ расширяющее дѣйствіе. Ясно расширяющее дѣйствіе кодеина на периферическую сосудистую систему видно изъ опыта на п. sympathicus у кролика (CXVII) и изъ опыта CXVIII на п. splanchnicus у кошки.

Дѣйствіе кодеина на главный сосудодвигатель- ный центр въ продолговатомъ мозгу.

(Опыты на nn depressor. splanchnicus, eturalis. Постановку опытовъ см. стр. 100).

Опытъ СХІХ.

Кроликъ вѣсомъ 1750,0. Правая art. carot. соединена съ кимографомъ; въ лѣв. venam jugularem вставлена канюля. Отпрепарованъ лѣв. n. depressor, перерѣзанъ и центральный его отрѣзокъ взятъ въ лигатуру. Раздраженіе центрального отрѣзка л. nerv. dopressoris при Р. К. 180 mm впродолженіи 15" до и послѣ введенія codeini phosphorici.

Время.			Кровяное давленіе.	Паден. кров. давленія въ %	Замѣчанія.
Час.	Мин.				
1	57	До раздр. n. depr. s.	122		
		Во время раздр. "	114	6,5 %	
2	2	До раздраж. "	122		
		Во время раздр. "	100	18,03 %	
"	6		—	—	Введено 0,001 cod. ph.
"	12	До раздраж. "	126		
		Во время раздр. "	106	15,08 %	
"	20	До раздраж. "	114		
		Во время раздр. "	92	19,2 %	
"	22	До раздр. "	116		
		Во время раздр. "	86	25,8 %	
"	30	До раздр. "	114		
		Во время раздр. "	84	26,3 %	
"	32	До раздраж. "	116		} Судороги.
		Во время раздр. "	102	12,06 %	
"	45	До раздраж. "	110		Животное покойно.
		Во время раздр. "	86	21,8 %	

Опытъ СХХ.

Кроликъ вѣсомъ 1850,0. Кураризованъ. Трахеотомія. Правая art. carot. соединена съ кимографомъ, въ

л. v. jugul. введена канюля. Отсепарованъ л. nerv. depressor, перерѣзанъ и центральный отрѣзокъ взятъ въ лигатуру. Перерѣзаны nn. vagi. Раздраженіе центр. отр. л. n. depr. токомъ при Р. К. 150 mm. впродолженіе 15" до и послѣ впрыкив. кодеина.

Время.			Кровяное давленіе.	Паденіе кров. давленія въ %	Замѣчанія.
час.	мин.				
10	38		138		Перерѣзка nn. vagorum и искусствен. дыханіе. По причинѣ непокойн. состоянія животнаго введено кураре.
11	7		—	—	
"	20		—	—	
"			—	—	
12	0		128		} Животн. покойно.
"	10		126		
"	12	До раздраж. n. depr. s.	126		
"		Во время раздр. " " "	102	19,04 %	
"	15	До раздраж. " " "	128		Введено 0,002 cod. phosphor.
"		Во время раздр. " " "	102	20,3 %	
"	17	До раздраж. " " "	144		
"		Во время раздр. " " "	118	17,6 %	
"	19				
"	22	До раздраж. " " "	142		
"		Во время раздр. " " "	118	16,9 %	
"	25	До раздраж. " " "	144		
"		Во время раздр. " " "	116	19,4 %	Впрыснуто 0,002 cod. phosphor.
"	27	До раздраж. " " "	142		
"		Во время раздр. " " "	124	12,6 %	
"	29		—	—	
"	32	До раздраж. " " "	126		
"		Во время раздр. " " "	90	28,5 %	
"	37	До раздраж. " " "	118		
"		Во время раздр. " " "	90	23,7 %	
"	45	До раздраж. " " "	124		
"		Во время раздр. " " "	82	33,8 %	
"	55	До раздраж. " " "	128		
"		Во время раздр. " " "	90	29,6 %	

Опытъ СХХІ.

Котъ вѣсомъ 2250,0. Кураризованъ. Трахеотомія. Прав. art. carotis соединена съ кимографомъ; въ л. ven. jugular. вставлена канюля. Отпрепарованъ л. per v. splanchnicus, перерѣзанъ и **центральный** отрѣзокъ его взятъ въ лигатуру. Раздраженіе центр. отр. л. n. splan. токомъ при Р. К. 120 mm. впродолженіе 10" до и послѣ введенія codeïn. phosphor.

Время			Кровяное давленіе	Повыш. кров. давленія въ %	Замѣчанія.
час.	мин.				
10	45		83		Послѣ препаровки и перерѣзки n. splanchnici.
11	14	До раздр. n. splan. s.	66		
		Во время раздр. " "	112	69,69%	
"	16	До раздр. " "	72		
		Во время раздр. " "	110	52,77 "	
"	18				Введено 0,002 codeïn. phos.
12	10	До раздр. " "	70		
		Во время раздр. " "	102	45,71 "	
"	12	До раздр. " "	86		
		Во время раздр. " "	114	32,55 "	
"	15		—	—	Введено 0,002 codeïn. phos.
"	20	До раздр. " "	102		
"		Во время раздр. " "	112	9,80 "	Живот. непокойно.
"	22		—	—	Введено кураре.
"	25	До раздр. " "	64		
		Во время раздр. " "	78	21,87 "	
"	27	До раздр. " "	78		
		Во время раздр. " "	82	5,12 "	Живот. покойно.
"	30	До раздр. " "	76		
		Во время раздр. " "	86	13,15 "	
"	35	До раздр. " "	76		
		Во время раздр. " "	98	28,9 "	Живот. безпок.

Опытъ СХХІІ.

Котъ вѣсомъ 4400,0. Кураризованъ. Трахеотомія. Прав. arter. carot. соединена съ кимографомъ; въ лѣв. v. jugular. вставлена канюля. Отсепарованъ лѣв. per v. splanchnicus, перерѣзанъ и **центральный** отрѣзокъ взятъ на шпатель. Раздраженіе **центральной** отрѣзка л. n. splanchn. токомъ при Р. К. 200 mm. впродолженіе 15" до и послѣ выпрыскиванія codeïn. phos.

Время			Кровяное давленіе	Повыш. кров. давл. въ %	Замѣчанія.
час.	мин.				
12	3	До раздраж. n. spl.	134		
		Во время раздр. " "	186	37,3 %	
"	7	До раздраж. " "	132		
		Во время раздр. " "	184	39,3 %	
"	10		—	—	Введено 0,005 c. ph.
"	20	До раздраж. " "	124		
		Во время раздр. " "	140	12,9 %	
"	25	До раздраж. " "	120		
		Во время раздр. " "	142	18,3 %	
"	30	До раздраж. " "	112		
		Во время раздр. " "	118	5,3 %	
"	35		—	—	Выпрыскнут. 0,005 c. p.
"	41	До раздраж. " "	106		
		Во время раздр. " "	112	5,6 %	
"	55	До раздраж. " "	108		
		Во время раздр. " "	112	3,7 %	
1	8	До раздраж. " "	112		
		Во время раздр. " "	116	3,5 %	
"	10		—	—	0,02 cod. phos.
"	18	До раздраж. " "	114		
		Во время раздр. " "	130	14,3 %	Возбужденъ.

Опытъ СХХІІІ.

Котъ вѣсомъ 4300,0. Кураризованъ. Правая arter carot. соединена съ кимографомъ. Въ лѣв. v. jugular. вставлена канюля. Отпрепарованъ лѣв. п. cruralis, перерѣзанъ и центральный отрѣзокъ его взятъ въ лигатуру. Раздраженіе центрального отрѣзка лѣв. п. crural. токомъ при Р. К. 120 mm. впродолженіе 15" до и послѣ впрыскиванія codein. phos.

Время			Кровяное давленіе.	Повыш. крово- давленія въ 0/0	Замѣчанія.
час.	мин.				
11	3	До раздр. п. crur.	134		
		Во время раздр. " "	176	31,3 %	
"	10	До раздр. " "	128		
		Во время раздр. " "	172	34,3 "	
"	14		—	—	Впрыснуто 0,005 codein. phos.
"	24	До раздр. " "	110		
		Во время раздр. " "	126	14,5 "	
"	29	До раздр. " "	110		
		Во время раздр. " "	120	9,09 "	
"	33	До раздраж. " "	110		
		Во время раздр. " "	122	10,9 "	Въ 11 ч. 3' введено 0,005 codein. phos.
"	45	До раздр. " "	116		Судороги.
		Во время раздр. " "	146	25,8 "	
"	46				Дано кураре.
"	50	До раздр. " "	110		
		Во время раздр. " "	120	9,09 "	

Опыты СХІХ—СХХІІІ показываютъ, что кодеинъ ослабляетъ дѣйствіе вазомоторнаго (вазоконстрикторнаго) центра и усиливаетъ реакцію его антагониста — сосудорасширяющаго центра.

Дѣйствіе кодеина на дыханіе.

(Способъ изслѣдованія такой же, какъ и при героинѣ.

См. стр. 105.)

Опытъ СХХІV.

Кроликъ вѣсомъ 2100,0.

Время		Частота дыханія въ 1'.	Объемъ дыханія. въ 1'.	Объемъ одного дыханія	Замѣчанія.
час.	мин.				
4 ч. 10'	— 4 ч. 30'	62	385 ссм.	6,20 ссм.	Среднее норм. дыханія.
"	32	—	—	—	Впрыснуто подкожно 0,0024 cod. phos.
"	35	55	315 "	5,54 "	
"	40	54	310 "	5,74 "	
"	45	50	260 "	5,20 "	
"	50	42	230 "	5,47 "	
"	55	40	250 "	6,25 "	
"	0	40	260 "	6,50 "	
"	15	40	260 "	6,50 "	
"	20	38	240 "	6,31 "	
"	20	33	300 "	9,09 "	
"	30	40	300 "	7,50 "	
"	35	35	380 "	10,85 "	
"	40	44	380 "	8,63 "	
4 ч. 35'	— 5 ч. 40'	42	290 "	6,96 "	Среднее дыханія послѣ впрыскив. codein. phos.

Результатъ :

Среднее { Паденіе частоты дыханія въ 1' = 32,25 %.
Паденіе объема дыханія въ 1' = 24,15 %.
Увеличеніе объема одного дыханія = 12,24 %.

Опытъ СХХV.

Кроликъ вѣсомъ 2000,0.

Время.		Частота дыханія въ 1'.	Объемъ дыханія въ 1'.	Объемъ одного дыханія.	З а м ѣ ч а н і я.
Час.	Мин.				
5 ч. 20' — 5 ч. 40'		70	390 см.	5,57 см.	Среднее норм. дыханія. Подкожно 0,004 cod. phos.
5	45	—	—	—	
"	47	40	300 "	7,50 "	
"	50	36	260 "	7,22 "	
6	10	36	300 "	8,33 "	
"	15	36	320 "	8,88 "	
"	20	38	320 "	8,42 "	
"	25	40	350 "	8,75 "	
"	30	36	380 "	10,55 "	
"	35	35	320 "	9,14 "	
"	40	38	300 "	7,94 "	
5 ч. 47' — 6 ч. 40'		37	316 "	8,52 "	Среднее дыханія послѣ впрыскив. кодеина.

Результать :

Среднее { Паденіе частоты дыханія въ 1' = 47,14 %.
 Уменьшеніе объема дыханія въ 1' = 18,97 %.
 Увеличеніе объема одного дыханія = 52,96 %.

Опытъ СХХVI.

Кроликъ 1550,0.

Время.		Частота дыханія въ 1'.	Объемъ дыханія въ 1'.	Объемъ одного дыханія.	З а м ѣ ч а н і я.
Час.	Мин.				
9 ч. 35' — 9 ч. 55'		83	420 см.	5,06 см.	Среднее норм. дыханія. Подкожно 0,0016 codein. phos.
9	56	—	—	—	
"	58	65	380 "	5,84 "	
10	0	58	360 "	6,22 "	
"	5	50	340 "	6,80 "	
"	10	53	380 "	7,16 "	
"	15	54	320 "	5,92 "	
"	20	45	340 "	7,55 "	

Время		Частота дыханія въ 1'.	Объемъ дыханія въ 1'.	Объемъ одного дыханія	З а м ѣ ч а н і я.
час.	мин.				
10	25	43	340 см.	7,86 см.	
"	30	56	390 "	6,96 "	
"	35	55	440 "	8,00 "	
"	40	62	400 "	6,45 "	
"	45	60	400 "	6,66 "	
"	50	66	470 "	7,12 "	
"	55	52	390 "	7,50 "	
11	0	52	420 "	8,07 "	
"	15	50	380 "	7,60 "	
9 ч. 58' — 11 ч. 15'		54	383 "	7,44 "	Среднее дыханія послѣ введенія codein phos.

Результать :

Среднее { Паденіе частоты дыханія въ 1' = 34,93 %.
 Уменьшеніе объема дыханія въ 1' = 8,80 %.
 Увеличеніе объема одного дыханія = 43,34 %.

Опытъ СХХVII.

Кроликъ 1750,0.

Время		Частота дыханія въ 1'.	Объемъ дыханія въ 1'.	Объемъ одного дыханія	З а м ѣ ч а н і я.
Час.	Мин.				
11 ч. 25' — 11 ч. 38'		105	436 см.	4,15 см.	Среднее норм. дыханія. Подкожно 0,0018 codein phos.
11	40	—	—	—	
"	48	92	470 "	5,10 "	
"	52	92	430 "	4,67 "	
"	54	88	390 "	4,43 "	
12	0	80	400 "	5,00 "	
"	5	72	360 "	5,00 "	
"	10	68	370 "	5,44 "	
"	15	76	330 "	4,07 "	
"	20	66	270 "	4,09 "	
"	25	63	300 "	4,76 "	Находится въ дремотѣ.
"	27	66	260 "	3,93 "	
"	30	62	280 "	4,51 "	

Время.		Частота дыханія въ 1'.	Объемъ дыханія въ 1'.	Объемъ од- ного дыханія.	З а м ѣ ч а н і я.
Час.	Мин.				
12	35	62	290 ссм.	4,67 ссм.	Дремлетъ.
"	40	58	300 "	5,17 "	
"	45	60	340 "	5,66 "	
"	50	62	340 "	5,80 "	
11 ч. 48'—12 ч. 50'		71	342 "	4,82 "	Среднее дыханія послѣ введенія codein phosph.

Результатъ :

Среднее { Уменьшеніе частоты дыханія въ 1' = 32,38 %.
Уменьшеніе минутн. объема дых. въ 1' = 21,55 %.
Увеличеніе объема одного дыханія = 16,14 %.

Опытъ СХХVІІІ.

Кроликъ 1800 gr.

5 ч. 15'—5 ч. 50'.		111	652 ссм.	5,87 ссм.	Среднее норм. дыханія. Впрыс. 0,0033 codein. phosph.
5	55	—	—	—	
6	0	90	600 "	6,66 "	
"	25	68	490 "	7,20 "	
"	26	56	400 "	7,14 "	
"	30	70	380 "	5,42 "	
"	35	66	400 "	6,06 "	
"	40	66	420 "	6,36 "	
"	45	70	390 "	5,57 "	
"	50	74	450 "	6,08 "	
"	55	70	450 "	6,42 "	
7	0	70	480 "	6,85 "	
6 ч. 0'—7 ч. 0'.		70	446 "	6,37 "	Среднее дыханія послѣ впрыск. cod. ph.

Результатъ :

Среднее { Паденіе частоты дыханія въ 1' = 36,03 %
Уменьшеніе объема дыханія въ 1' = 31,59 %.
Увеличеніе объема одного дыханія = 8,51 %.

Опытъ СХХІХ.

Кроликъ 1740,0.

Время.		Частота дыханія въ 1'.	Объемъ дыханія въ 1'.	Объемъ од- ного дыханія.	З а м ѣ ч а н і я.
Час.	Мин.				
10 ч. 10'—10 ч. 20'		86	595 ссм.	7,15 ссм.	Среднее норм. дыханія. Введено 0,0032 codein. phosph.
"	22	—	—	—	
"	25	90	580 "	6,44 "	
"	30	70	500 "	7,14 "	
"	35	61	500 "	8,19 "	
"	40	55	420 "	7,63 "	
"	43	49	430 "	8,77 "	
"	45	48	430 "	8,95 "	
"	50	49	500 "	10,20 "	
"	55	50	470 "	9,40 "	
11	0	48	450 "	9,37 "	
"	5	48	410 "	8,54 "	
"	7	44	430 "	9,77 "	
"	10	44	430 "	9,77 "	
"	15	46	430 "	9,34 "	
"	20	55	490 "	8,90 "	
10 ч. 25'—11 ч. 20'		54	462 "	8,74 "	Среднее дыханія послѣ впрыск. cod. ph.

Результатъ :

Среднее { Паденіе частоты дыханія въ 1' = 37,20 %.
Уменьшеніе объема дыханія въ 1' = 22,35 %.
Увеличеніе объема одного дыханія = 22,23 %.

Таблица II.

Вліяніе кодеина на дыханіе у кроликовъ.

№ опыта.	Вѣсъ кролика.	Колич. кодеина рго Kilo животн.	Паденіе частоты дыханія въ 1' въ ‰.	Уменьшен. объема дыханія въ 1' въ ‰.	Увелич. объема одного дыханія въ ‰.	Уменьш. объема одного дыханія въ ‰.
CXXIV.	2100,0	ок. 1 mg.	32,25	24,15	12,24	—
CXXV.	2000,0	„ 2 „	47,14	18,97	52,96	—
CXXVI.	1550,0	„ 1 „	34,93	8,8	43,34	—
CXXVII.	1750,0	„ 1 „	32,38	21,55	16,14	—
CXXVIII.	1800,0	„ 1,8 „	36,03	31,59	8,51	—
CXXIX.	1740,0	„ 1,8 „	37, 2	22,35	22,23	—

Опыты CXXIV—CXXIX вполне опредѣленно показываютъ, что кодеинъ вліяетъ на дыханіе кроликовъ постояннымъ увеличеніемъ его отдѣльнаго объема, что паденіе частоты дыханія въ 1' и уменьшеніе минутнаго объема дыханія послѣ введенія кодеина не такъ рѣзки, какъ послѣ введенія героина. Кодеинъ слѣдовательно, дѣйствуетъ менѣе угнетающимъ образомъ на дыханіе животныхъ, какъ взрослыхъ, такъ и молодыхъ, и, въ одинаковыхъ съ героинѣмъ дозахъ, не обнаруживаетъ того ослабляющаго дѣйствія на дыхательный центръ, которое мы видимъ послѣ введенія диацетилморфина.

W. Heinz¹⁾, занимавшійся вопросомъ о вліяніи нѣкоторыхъ фармакологическихъ средствъ на величину дыханія, нашелъ, что морфинъ и кодеинъ понижаютъ дыханіе почти въ 2½ раза противъ нормы. Вліянія же кодеина и морфина на объемъ отдѣльнаго дыханія названный авторъ не изучалъ.

1) W. Heinz. Die Grösse der Athmung unter dem Einfluss einiger wichtiger Arzneistoffe. Dissertation. Bonn 1890.

Выводы.

На лягушекъ кодеинъ дѣйствуетъ весьма сильно уже въ очень малыхъ дозахъ. Въ слабыхъ дозахъ кодеинъ дѣйствуетъ на теплокровныхъ слегка наркотически; но усыпленіе при этомъ гораздо слабѣе, чѣмъ при одинаковыхъ дозахъ рго Kilo животного героина. У теплокровныхъ зрачки послѣ небольшихъ дозъ кодеина немного сужены; послѣ среднихъ и большихъ дозъ — расширены. У лягушекъ же наблюдалось совершенно обратное.

Въ среднихъ и большихъ дозахъ кодеинъ дѣйствуетъ на животныхъ возбуждающимъ образомъ и вызываетъ судороги, столбнякъ и повышенную рефлекторную возбудимость. Предварительнаго сна не наступаетъ. Затѣмъ животныя впадаютъ въ состояніе бездвигенія или оцѣпенѣнія, съ трудомъ передвигаются, у нихъ появляется дрожь, ригидность и парезъ мышечной системы. Рефлексы подавлены. Оправившись послѣ отравленія кодеиномъ, животныя обнаруживаютъ повышенную рефлекторную возбудимость, боязливость, хотя не въ такой сильной степени, какъ послѣ отравленія героинѣмъ. Кодеинъ не дѣйствуетъ на двигательные нервы и мышечную систему парализующимъ образомъ.

Кодеинъ понижаетъ частоту и минутный объемъ дыханія гораздо меньше, чѣмъ героинъ. Объемъ же отдѣльнаго дыханія послѣ кодеина повышается постоянно, безразлично, какъ у крупныхъ, такъ и у небольшихъ кроликовъ. Благодаря этому t⁰ послѣ кодеина у кроликовъ понижается весьма мало или остается нормальной. У собакъ послѣ введенія кодеина рег ос наблюдалось значительное паденіе t⁰.

Судороги и столбнякъ, вызываемые кодеиномъ у лягушекъ зависятъ отъ раздраженія спиннаго мозга, такъ какъ послѣ отдѣленія послѣдняго отъ головного мозга, конвульсіи и тетаническіе толчки не прекращаются и не ослабѣваютъ.

Кодеинъ парализуетъ или ослабляетъ эксцитомоторные нервные узлы сердца. Кодеинъ понижаетъ кровяное давленіе.

На вазомоторный (констрикторный) центръ кодеинъ дѣйствуетъ ослабляющимъ образомъ и даетъ перевѣсъ сосудорасширяющему центру.

Кодеинъ дѣйствуетъ на сосуды лягушекъ и теплокровныхъ расширяющимъ образомъ.

Смерть послѣ отравленія кодеиномъ наступаетъ отъ паралича дыханія.

Кодеинъ дѣйствуетъ на кроликовъ различно, введено-ли это средство подкожно или *per os*.

Дѣйствующая доза въ 2-мъ случаѣ гораздо выше, чѣмъ въ 1-мъ.

Codeinum purum и *phosphor.* переносятся собаками *per os* въ довольно большихъ дозахъ. Кодеинъ вызываетъ у собакъ очень слабый гипнозъ и незначительное усиленіе перистальтики. Тенезмы не наблюдались.

Сравнительное фармакологическое дѣйствіе героина и кодеина.

На лягушекъ кодеинъ дѣйствуетъ въ гораздо болѣе слабой дозѣ, чѣмъ героинъ. Лягушки, оправлявшіяся послѣ 0,04 героина, погибали уже отъ 0,002 кодеина.

На теплокровныхъ героинъ дѣйствуетъ въ гораздо болѣе слабой дозѣ, чѣмъ кодеинъ. Особенно замѣтна эта разница при примѣненіи того и другого средства *per os*.

Гипнотическое дѣйствіе минимальныхъ дозъ героина на животныхъ сильнѣе, чѣмъ кодеина. Въ этомъ отношеніи героинъ стоитъ ближе къ своему родоначальнику — морфину, чѣмъ кодеинъ.

Смертельная доза героина для лягушекъ и кроликовъ выше, чѣмъ кодеина. Дѣйствіе героина на кроликовъ одинаково, какъ при подкожномъ примѣненіи, такъ и при примѣненіи внутрь. Кодеинъ же дѣйствуетъ на кроликовъ подкожно гораздо сильнѣе, чѣмъ *per os*. *Heroin. pur.* и *her. muriat.* введенныя собакамъ *per os*, дѣйствуютъ гораздо сильнѣе, чѣмъ *cod. pur.* и *cod. ph. per os* у тѣхъ же животныхъ.

Столбнячное и судорожное дѣйствіе героина сильнѣе, чѣмъ кодеина.

Героинъ повышаетъ рефлекторную возбудимость позвоночного мозга больше, чѣмъ кодеинъ.

Героинъ понижаетъ частоту и минутный объемъ дыханія гораздо сильнѣе, чѣмъ кодеинъ.

У средних и небольших кроликов героинъ всегда понижаетъ объемъ отдѣльнаго дыханія, и только у животныхъ вѣсомъ отъ 1900 gr. и больше замѣтно увеличеніе отдѣльнаго объема дыханія, между тѣмъ какъ кодеинъ повышаетъ этотъ объемъ независимо отъ величины животного. Героинъ дѣйствуетъ на дых. центръ болѣе угнетающимъ образомъ, чѣмъ кодеинъ.

Т⁰ послѣ малыхъ дозъ героина у кроликовъ значительно падаетъ; послѣ же малыхъ дозъ кодеина т⁰ у этихъ животныхъ остается безъ измѣненій. Это зависитъ отъ того, что съ паденіемъ объема дыханія окислительные процессы въ организмъ животного послѣ введенія героина сильно понижаются. Послѣ же кодеина провѣтриваніе легкихъ страдаетъ гораздо меньше. У собакъ наблюдается паденіе т⁰ и послѣ кодеина.

Фармакологическое значеніе введенія группъ метила и ацетила въ основу алкалоидовъ.

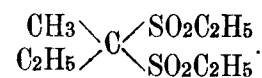
Физиологическое дѣйствіе извѣстнаго препарата находится въ связи съ его химическимъ строеніемъ. Это доказано тѣмъ, что съ измѣненіемъ химической структуры вещества, или съ варіаціей группировки составляющихъ его элементовъ, или же, наконецъ, съ введеніемъ новыхъ группъ въ его основное ядро, — физиологическія свойства данного вещества совершенно измѣняются или же только видоизмѣняются. Такъ, напримѣръ, Сrum Brown и Fraser и др.¹⁾ нашли, что послѣ введенія группъ метила въ алкалоиды съ различными физиологическими дѣйствіями (стрихнинъ, бруцинъ и тебаинъ или же — морфинъ, никотинъ, атропинъ), получаютъ вещества, которые дѣйствуютъ подобно кураре, т. е. парализуютъ окончанія двигательныхъ нервовъ. Данные наблюденія даже привели къ общему выводу, что сложные радикалы, въ которыхъ метиль находится у 4-го азота, также обладаютъ парализующими свойствами. Изъ 3-основныхъ алкалоидовъ (менѣе ядовитыхъ) путемъ метилизаціи можно получить аммоніевыя основанія, которыя неизмѣримо ядовитѣй. Въ сугаре заключаются два основанія: curin (3-основный) и sugatin (аммоніевое основаніе). Первый мало ядовитъ; второй представляетъ сильный ядъ. Метилируя curin, Boehm

1) Emil-Fraenkel. l. c. стр. 16.

получилъ сугагін — вещество, которое оказалось въ 226 разъ ядовитѣй основнаго — сугін'а. Если въ брэнцкатехинѣ замѣстить одинъ водный остатокъ группой метоксила, то получается гваяколъ, который повышаетъ рефлаторную возбудимость. При замѣщеніи же и второго воднаго остатка метоксиловой группой получается совершенно недѣятельный вератролъ. По Loew'y¹⁾ введеніе метила у азота алкалоидовъ: стрихнина, бруцина, кодеина, морфина и никотина дѣлаетъ послѣдніе гораздо менѣе ядовитыми. Извѣстно также, что нѣкоторыя метиловые соединенія фармакологически менѣе дѣятельны соотвѣствующихъ этиловыхъ соединеній: Mering доказалъ, что диметилацеталь

$$\text{CH}_3\text{CH} \begin{array}{l} \text{OCH}_3 \\ \text{OCH}_3 \end{array} \text{ значительнo слабѣй ацетала } \text{CH}_3\text{CH} \begin{array}{l} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array}$$

Сульфональ $\text{CH}_3 \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{C} \begin{array}{l} \text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ слабѣе тріонала



Фенолы, алкоголи и другія вещества (морфинъ), содержащія гидроксилы и сами по себѣ ядовитыя, входя въ соединеніе съ сѣрной кислотой, образуютъ неядовитыя парныя вещества. Тоже наблюдается при введеніи радикаловъ органическихъ кислотъ въ нѣкоторыя ядовитыя вещества: анилинъ и ацетанилидъ (антифебринъ). Совсѣмъ иное происходитъ при ацетилованіи морфина и нѣкоторыхъ другихъ алкалоидовъ. Нагпакъ²⁾ указываетъ на то, что нѣкоторыя органическія основанія при замѣщеніи кислотными остатками и особенно группой ацетила, могутъ сдѣлаться болѣе ядовитыми, чѣмъ первоначальныя основныя вещества. Въ химической technikѣ, говоритъ цитируемый мной авторъ, въ настоящее время господствуетъ стремленіе все ацетилировать. Ацетанилидъ, фенацетинъ, амидобензолъ, амидофенолъ, на самомъ

1) E. Fraenkel. l. c. стр. 22.

2) Ueber die Giftigkeit des Heroïns. Münch. med. Wochen. № 27. 1899.

дѣлѣ, являются менѣе ядовитыми продуктами. Но это подходитъ къ основаніямъ изоциклическихъ соединеній; основанія же съ гетероциклическими соединеніями и тѣ, дериваты которыхъ образуютъ большую часть природныхъ алкалоидовъ, обнаруживаютъ совершенно иное. Многіе алкалоиды вѣдь сами являются лишь продуктами кислотныхъ замѣщеній болѣе простыхъ и менѣе ядовитыхъ основаній. Атропинъ, скополаминъ и гоматропинъ значительно ядовитѣй тропина; кокаинъ ядовитѣй экгонина. При искусственномъ замѣщеніи болѣе простыхъ основаній кислотными остатками, именно ацетилованіе даетъ особенно сильно дѣйствующіе продукты. Такъ, ацетилтропинъ превосходитъ по ядовитости различныя другія производныя тропина¹⁾. Таковы же отношенія моно-и диацетилморфина къ морфину.

Какъ бы послѣдній ни былъ ядовитъ, первые еще болѣе ядовиты. Если въ гваяколѣ замѣстить второй гидроксилъ кислотной группой, то вещество удерживаетъ свои ядовитыя свойства, такъ какъ кислотные радикалы легко отщепляются въ организмъ²⁾.

Е. Fraenkel²⁾ полагаетъ что „ацетилованіе только тогда уничтожаетъ ядовитыя свойства вещества, когда замѣщаются водороды амидной группы; если же ацетиловыя группы замѣщаютъ водные остатки въ основаніяхъ, то весьма часто получаютъ гораздо болѣе ядовитыя вещества“ (курс. подл.) А. С. Barnes³⁾ изслѣдовалъ фармакологическое дѣйствіе недавно добытаго д-ромъ Vieth'омъ препарата морфина — Morphoxylessigsäure. Средство это оказалось для кроликовъ и для лягушекъ почти совершенно безвреднымъ. За то метиловые и этиловые эфиры

1) Gottlieb. Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmac. Bd. 37, стр. 218.

2) E. Fraenkel. l. c. стр. 291 и стр. 293.

3) Dr. Albert C. Barnes (Philadelphia). Ueber einige Krampferregende Morphinderivate und ihren Angriffspunkt. Arch. f. experiment. Pathol. und Pharmac. 1901. Bd. 46 стр. 68.

этой кислоты обнаружили сильно ядовитое дѣйствіе на подобіе пикротоксина. Дыханіе становится судорожнымъ и затѣмъ наступаетъ параличъ дыхательнаго центра. Наступаютъ сильная аритмія и замедленіе сердечной дѣятельности. Введенные *per os* метиловый и этиловый эфиры *Morphoxylessigsäure* не обнаруживаютъ никакого дѣйствія, т. к. быстро распадаются въ желудочно-кишечномъ сокѣ на индифферентную *Morphoxylessigsäure* и алкоголь.

Наркотическія свойства морфина связаны съ его гидроксильными группами. При замѣщеніи этихъ группъ алкогольными или кислотными радикалами усыпляющія свойства морфина исчезаютъ и на сцену выступаютъ свойства тетанизирующія. Кодеины тѣмъ больше обладаютъ стрихниноподобнымъ характеромъ, т. е. тѣмъ сильнѣе дѣйствуютъ на спинной мозгъ, чѣмъ больше алкогольныхъ группъ входятъ въ нихъ и чѣмъ выше стоятъ эти группы. Морфинъ обладаетъ специфическимъ наркотическимъ дѣйствіемъ на центральную нервную систему. Кодеинъ обнаруживаетъ это дѣйствіе меньше; въ немъ преобладаетъ судорожное вліяніе, наркотическое же почти отсутствуетъ. Особенно при высокихъ дозахъ усыпляющее дѣйствіе кодеина совсѣмъ отсутствуетъ, судорожное же доходитъ до столбняка; отсутствуетъ также и болеутоляющее дѣйствіе. Какими бы радикалами ни замѣщался Н въ феноловомъ гидроксилѣ морфина (алкогольными группами жирнаго или ароматическаго рядовъ) — получаютъ дериваты, въ которыхъ наркотическія свойства морфина исчезли, а тетанизирующія и возбуждающія получили перевѣсъ. Исслѣдованія показали, что диацетилморфинъ (героинъ) дѣйствуетъ на лягушку подобно кодеину. У кролика это производное морфина въ самыхъ малыхъ дозахъ вызываетъ наркозъ; большія дозы вызываютъ столбнякъ. Подобно диацетилморфину дѣйствуютъ и моноацетиль и бензоилморфинъ. Всѣмъ этимъ производнымъ морфина обще то, что усыпляющее дѣйствіе ихъ или совсѣмъ отсутствуетъ (среднія и большія дозы),

или же весьма слабо выражено (самыя малыя дозы). Наоборотъ — тетанизирующее дѣйствіе тѣмъ рѣзче, чѣмъ доза выше. Угнетающее вліяніе ацетилированныхъ дериватовъ морфина на позвоночный мозгъ и на дыхательный центръ въ малыхъ дозахъ гораздо сильнѣе, чѣмъ у морфина. Наркотическое дѣйствіе диацетилморфина у собакъ болѣе выражено, чѣмъ дѣйствіе кодеина; тетаническое же дѣйствіе сильнѣе, чѣмъ дѣйствіе морфина.

Это наблюдалось также Мering'омъ и др. Поэтому приведенныя производныя морфина необходимо отнести къ группѣ кодеина, безразлично, чѣмъ замѣщены водные остатки основного вещества — алкогольными группами или же группами жирнаго и ароматическаго рядовъ и безразлично, — замѣщены ли оба остатка или только одинъ. Такъ какъ при названныхъ замѣщеніяхъ въ молекулѣ морфина собственно ничего не измѣняется, то вліяніе этихъ замѣщеній можно объяснить закрытіемъ пункта сдѣйствія (*Verankerungspunkt*) въ этомъ веществѣ для извѣстнаго органа (*E. Fraenkel*). Но такъ какъ организмъ легче отщепляетъ кислые остатки, чѣмъ алкогольные, то при кислотныхъ замѣщеніяхъ восстановление основного дѣйствія алкалоида совершается легче. Мeringъ отдаетъ предпочтеніе тѣмъ производнымъ морфина, которыя получаютъ при замѣщеніи Н его фенолгидроксила радикаломъ алкоголя жирнаго или ароматическаго рядовъ. Наблюденія многихъ изслѣдователей показали, что съ измѣненіемъ вещества путемъ введенія въ него новыхъ группъ измѣняется его отношеніе къ извѣстнымъ группамъ клѣтокъ въ организмѣ, на которыя (клѣтки) данное вещество оказываетъ свое дѣйствіе. Сначала на клѣтку дѣйствуютъ (вѣроятно, ею закрѣпляются) крайнія группы молекулы и затѣмъ уже наступаетъ закрѣпленіе и всего молекулярнаго комплекса. Когда измѣняется характеръ крайнестоящихъ группъ, мѣняется и отношеніе клѣтокъ къ видоизмѣненному веществу: онѣ не закрѣпляютъ его больше, и вещество становится бездѣйтельнымъ. Предполагаютъ, что клѣтки

органовъ обладаютъ особенной способностью выбирать тѣ или другія химическія вещества, вступать съ ними въ устойчивыя или неустойчивыя соединенія, химически или механически связывать эти вещества. Но отъ чего зависитъ это выбирающее (селективное) свойство группы клѣтокъ и въ чемъ его сущность, этотъ темный вопросъ ждетъ еще освѣщенія.

Въ морфинѣ одна изъ гидроксильныхъ группъ должна быть разсматриваема, какъ точка закрѣпленія для подвергающейся его дѣйствию группы клѣтокъ организма. Если введеніемъ группы сѣрной кислоты точка эта замыкается, морфинъ уже теряетъ свойство закрѣпляться клѣтками центральной нервной системы. Если же на мѣсто гидроксила ввести органическій радикалъ — алкогольный или кислотный, т. е., если превратить морфинъ въ ацетилморфинъ, диацетилморфинъ (героинъ), метоксиморфинъ или этилморфинъ, то гипнотическія свойства этого алкалоида ступенчато или совсѣмъ исчезаютъ и на первое мѣсто выступаетъ его стрихниноподобное дѣйствіе на центры спинного мозга и на дыхательный центръ. Здѣсь метилированіе и ацетилированіе рѣзче лишь вызываютъ наружу уже присущее морфину судорожное дѣйствіе. Въ бруцинѣ (диметилстрихнинѣ) введенные метоксила, наоборотъ, ослабляютъ вліяніе основного вещества (стрихнина) на позвоночный мозгъ. Очевидно, въ бруцинѣ и въ кодеинѣ имѣются совсѣмъ другія группировки ихъ молекулъ. Этимъ только возможно объяснить различное вліяніе метилированія въ одномъ и въ другомъ случаѣ. Ксантинъ не укрѣпляетъ мускулатуры сердца; онъ вызываетъ окоченѣніе мышцъ и парализуетъ спинной мозгъ.

Диметилксантинъ (теоброминъ) и триметилксантинъ (кофеинъ) вызываютъ: 1-й увеличеніе работоспособности сердца, тонизируя сердечную мышцу; 2-ой тоже, но въ большей степени.

Вообще, что касается алкалоидовъ, то о связи ихъ дѣйствія съ структурой и съ варіаціей химическихъ замѣщеній пока извѣстно еще весьма мало.

Краткій очеркъ

клиническихъ наблюденій надъ дѣйствіемъ героина.

Терапевтическое примѣненіе героина начато Dreser'омъ¹⁾ и, по его предложенію, докторомъ Floret²⁾ на приходящихъ больныхъ фабрики красокъ Bayer'a и С^о. въ Elberfeld'ѣ. Основываясь на результатахъ своихъ опытовъ съ героинномъ на кроликахъ, Dreser высказалъ предположеніе, что это средство должно оказаться весьма полезнымъ противъ расстройствъ дыханія и какъ успокаивающее при мѣстномъ раздраженіи дыхательныхъ путей. Dreser нашелъ, что героинъ углубляетъ вдыханіе и увеличиваетъ объемъ отдѣльнаго дыханія, не смотря на то, что частота и общій объемъ послѣдняго въ одну минуту падаютъ.

При катарральной припухлости слизистой оболочки дыхательныхъ путей и скопленіи въ нихъ мокроты доступъ воздуха къ легкимъ затрудненъ. Диацетилморфинъ, измѣняя учащенное и поверхностное дыханіе бронхитика въ болѣе глубокое и медленное, благотворно вліяетъ на болѣзненный процессъ, механически расширяя просвѣтъ суженныхъ бронхъ и освобождая ихъ отъ закупоривающей слизи.

1) I. c.

2) Dr. Floret. Klinische Versuche über die Wirkung und Anwendung des Heroins. Therap. Monatsh. 1898. X стр. 512.

Онъ же: Therap. Monatsh. 1899. Nr. VI.

Кромѣ того, наблюденія Dreser'a дали увеличеніе объема вдыхаемаго воздуха у кроликовъ почти вдвое и значительное повышеніе работоспособности дыхательныхъ мышцъ послѣ введенія героина. Слѣдовательно, героинъ долженъ былъ оказаться пригоднымъ и у истощенныхъ больныхъ, и у стариковъ. Dreser съ успѣхомъ давалъ героинъ людямъ въ дозахъ 0,01.

Floret примѣнялъ героинъ въ 100 случаяхъ при острыхъ и хроническихъ заболѣваніяхъ дыхательныхъ путей, у фтизиковъ, при эмфиземѣ, бронхіальной астмѣ, при коклюшѣ у дѣтей 3—4—8 лѣтъ и находилъ дѣйствіе этого средства не хуже дѣйствія морфина и кодеина. Героинъ оказывался дѣйствительнымъ тамъ, гдѣ кодеинъ не приносилъ никакого облегченія. Какъ противуболевое средство и, специально, при боляхъ въ брюшной полости героинъ оказался недѣйствительнымъ. Всѣ побочныя дѣйствія морфина героину не присущи. Сердечные больные переносили героинъ хорошо.

Врослым Floret давалъ по 0,005—0,01.

У одного больного 74 лѣтъ съ эмфиземой легкихъ героинъ въ дозѣ 0,01 3—4 раза въ день оказывалъ весьма благотворное дѣйствіе, между тѣмъ какъ кодеинъ въ дозѣ 0,03 нѣсколько разъ въ день не доставлялъ никакого облегченія. Дѣтямъ не моложе 2-хъ лѣтъ Floret назначалъ героинъ отъ 0,001—0,005 на пріемъ нѣсколько разъ въ день и не наблюдалъ при этомъ никакихъ неприємныхъ явленій. Въ указанныхъ дозахъ героинъ не вызывалъ ни сонливости, ни усталости.

G. Strube¹⁾ давалъ героинъ въ случаяхъ затрудненнаго дыханія, при катаррахъ дыхательныхъ органовъ съ кашлемъ и бессонницей вслѣдствіе кашлевого раздраженія. Прежде всего Strube испробовалъ героинъ на чахоточныхъ, которымъ назначалъ по 0,005 въ пилюляхъ. Послѣ авторъ

1) Georg Strube. Mittheilung über therapeutische Versuche mit Heroin. Berlin. Klin. Wochen. 1898 № 45 стр. 993.

давалъ героинъ и въ порошкахъ по 0,005 her. pur. съ сахаромъ и также въ капляхъ въ той же дозѣ. Вообще, больше 0,01 pro dosi и 0,025 pro die авторъ не назначалъ. Больные принимали средство охотно, такъ какъ оно доставляло имъ покой и облегчало кашель. Дѣйствіе героина начиналось уже спустя 1/2 часа послѣ пріема и продолжалось 2—4 часа; больные чувствовали „усталость“, ихъ точно „оглушало“; голова „тяжелѣла“. Чахоточные съ зачатками болѣзни, обыкновенно, спали всю ночь уже послѣ одной пилюли; фтизики съ застарѣлой болѣзнью и съ кавернами принимали ночью еще одну пилюлю и спали затѣмъ покойно до утра. При кровохарканіи диацетилморфинъ дѣйствовалъ хорошо, прекращая кашель. Strube нашелъ болеутоляющее дѣйствіе героина ниже морфина. На 8-ми больныхъ авторъ специально наблюдалъ дѣйствіе героина на дыханіе и пульсъ (двое чахоточныхъ поздней стадіи, 3 фтизика во второй стадіи, 2 съ astma bronchiale, одинъ 89-ти лѣтній старикъ съ vitium cordis и nephritis chronica). Дыханіе у названныхъ больныхъ становилось рѣже. Пульсъ оставался полнымъ и не падалъ въ частотѣ. Особенно благотворно подѣйствовалъ героинъ у старухи съ мочекаменной астмой (дыханіе съ 52-хъ понизилось до 36-ти и сдѣлалось болѣе покойнымъ) и у 2-хъ больныхъ съ бронхіальной астмой. Побочнаго дурнаго дѣйствія героина, субъективнаго или объективнаго характера, авторъ не замѣчалъ. Больные оставались довольны средствомъ. Авторъ замѣчалъ привыканіе къ героину, благодаря чему приходилось увеличивать дозу. На зрачки и кишечникъ героинъ не вліялъ. Strube совѣтуетъ, однако, не быть щедрымъ съ героиномъ, пока не выяснено, насколько сильно привыканіе къ нему. Показаніемъ для диацетилморфина авторъ считаетъ всѣ тѣ случаи dyspnoe и кашлевого раздраженія, въ которыхъ показуются морфинъ и кодеинъ. На дыханіе героинъ дѣйствуетъ лучше кодеина; морфину же героинъ уступаетъ въ общемъ наркотическомъ дѣйствіи.

Dr. Dali¹⁾ отдает героину преимущество предъ солями морфина и другими наркотиками, потому что средство это не вызываетъ запоровъ, тошнотъ, рвоты и пр. Кровяное давление не измѣняется, обстоятельство позволяющее, по мнѣнію автора, пользоваться этимъ средствомъ у больныхъ съ страданіями сердца и сосудистой системы, не опасаясь непріятныхъ побочныхъ вліяній. Главное показаніе — кашель. Авторъ давалъ героинъ во многихъ случаяхъ бронхита, ларингита, катарральныхъ поражений дыхательныхъ органовъ и оставался всегда доволенъ полученными результатами. Успокаивающее дѣйствіе наступало быстро, уже черезъ 1/2 часа. Давался героинъ по 0,005 на пріемъ 3 раза въ день. Противъ ночныхъ потовъ туберкулезныхъ и противъ одышки авторъ назначалъ до 0,02 pro die.

Dr. Bardet²⁾ прочелъ въ засѣданіи терапевтическаго общества въ Парижѣ (11 октября 1899 г.) докладъ члена-корреспондента этого общества Clemente Ferreira о клиническихъ наблюденіяхъ надъ дѣйствіемъ солянокислаго героина. Ferreira давалъ это средство двумъ фтизикамъ, одному астматику, одному бронхитику и двумъ больнымъ инфлуэнцой. Въ пріемахъ отъ 0,005 до 0,02 pro die героинъ переносился хорошо и незамѣтно было никакого дурнаго побочнаго дѣйствія. Особенно благотворно дѣйствовало средство у страдавшаго астмой. У туберкулезныхъ и другихъ больныхъ кашель довольно скоро затихалъ.

Dr. Manquat³⁾ наблюдалъ дѣйствіе героина у двухъ больныхъ съ сильнымъ кашлемъ и обильной мокротой. Въ дозахъ отъ 0,002—0,005 2—3 раза въ день героинъ на кашель не дѣйствовалъ, но одышка замѣтно ослабѣвала (курс. подл.) и въ одномъ случаѣ замѣчалось

1) Dr. Dali. Gazeta medica Catalana, мартъ 1899. Рефер. F. Berini въ Revue de Thérapeutique 1899 № 14 стр. 500.

2) Revue de Thérapeutique 1899. № 20 стр. 696.

3) Le Bulletin médical 1899. № 89 стр. 1015.

легкое наркотическое дѣйствіе. Побочныхъ дѣйствій героина авторъ не наблюдалъ.

Dr. Turnauer¹⁾ давалъ героинъ чахоточнымъ и эмфизематикамъ въ Всеобщей Больницѣ въ Вѣнѣ и нашелъ дѣйствіе этого средства весьма надежнымъ въ тѣхъ случаяхъ, когда необходимо уменьшить кашлевое раздраженіе, ослабить одышку и вызвать сонъ. Авторъ замѣтилъ привыканіе къ героину, хотя безъ дурныхъ послѣдствій. Изъ побочныхъ явленій Turnauer указываетъ на легкую тошноту въ двухъ случаяхъ, и у пожилой дамы съ артеріосклерозомъ наблюдались состояніе опьянѣнія и легкій обморокъ.

Dr. A. Holtkamp²⁾ нашелъ героинъ лучше морфина въ смыслѣ быстроты и вѣрности дѣйствія и благодаря отсутствію побочныхъ вліяній и дурныхъ послѣдствій. Авторъ примѣнялъ новое средство при хроническомъ воспаленіи гортани, при бронхитахъ, при воспаленіи легочнаго мѣшка съ упорнымъ кашлемъ и коликами въ боку; при коклюшѣ, при сѣдалищной боли и мышечномъ ревматизмѣ, при кардиальгій. Героинъ также оказался полезнымъ при общей нервозности и нервной безсонницѣ. Взрослымъ авторъ давалъ по 0,005 3 раза въ день въ порошкахъ или капляхъ вмѣстѣ съ водой горькихъ миндалей. Дѣтямъ диацетилморфинъ назначался по 0,0005—0,002. У чахоточныхъ Holtkamp наблюдалъ, кромѣ уменьшенія кашля, пониженіе t° на 0,6°C—1,3°C и уменьшеніе ночныхъ потовъ.

Dr. Weiss³⁾ наблюдалъ болеутоляющія свойства героина при различныхъ заболѣваніяхъ. У чахоточныхъ средство это хорошо вліяло на лихорадку, на кашель и на дыханіе. Авторъ предпочитаетъ героинъ морфину и кодеину при заболѣваніяхъ дыхательныхъ путей.

1) Wiener Med. Presse. 1899. № 12.

2) A. Holtkamp. Weitere Mittheilungen über therapeutische Versuche mit Heroïn. Deutsch. Med. Wochenschr. № 4. 1899 г. стр. 25.

3) Die Heilkunde. Oct. 1898 г.

Prof. Leo¹⁾ советует не превышать дозу героина болѣе 0,005, такъ какъ ему пришлось наблюдать въ двухъ случаяхъ послѣ приѣма 0,01 диасетилморфина тошноту и головокруженіе, а въ одномъ случаѣ — обморокъ. И малыя дозы этого средства вызываютъ, по наблюденіямъ Leo, тяжесть головы и тошноту. Цитируемый авторъ находитъ болеутоляющее и гипнотическое дѣйствіе героина слабѣе, чѣмъ морфина и кодеина. На кашель и на отдышку, при различныхъ заболѣваніяхъ дыхательныхъ путей, героинъ вліялъ скоро и вѣрно. При отдышкѣ же отъ мочекаменной героинъ оказался менѣе полезнымъ. Leo находитъ, что героинъ такъ же хорошо вліяетъ на отдышку, какъ дигиталисъ на урегулированіе сердечной дѣятельности. Героинъ былъ испробованъ въ 8 случаяхъ эмфиземы, въ 15-хроническаго бронхита и въ 5 — бронхіальной астмы. Отрицательные результаты наблюдались рѣдко. Часто дѣйствіе героина сказывалось весьма быстро: отдышка прекращалась, кашель ослабѣвалъ, и больные получали возможность засыпать лежа. Иногда благотворное дѣйствіе героина продолжалось 8—14 дней послѣ приѣма. У одного астматика даже весьма долго не повторялись приступы. Тамъ, гдѣ нужно было вліять и на отдѣленіе мокроты, Leo прибавлялъ къ героину іодистый калий.

Prof. Eulenburg²⁾ примѣнялъ 2% растворъ легко растворимаго солянокислаго героина въ стерилизованной водѣ. Инъекціи переносились больными всегда хорошо и не вызывали никакихъ неблагопріятныхъ послѣдствій ни мѣстныхъ, ни общихъ. Авторъ не советуетъ превышать дозу въ 0,01 и рекомендуетъ начинать съ дозъ въ 0,005 и меньше, такъ какъ большія дозы вызывали общую слабость съ тошнотой, головокруженіемъ и рвотой. Героинъ ока-

1) Leo. Ueber den therapeutischen Werth des Heroïn's. Deut. Med. Woch. 1899 № 12.

2) Prof. Eulenburg. Ueber subcutane Injectionen von Heroïnum muriaticum. Deut. Med. Wochen. 1899 № 12.

зался полезнымъ при кашлѣ, удушьи и отдышкѣ и, введенный подкожно, дѣйствовалъ скорѣе и продолжительнѣе. Героинъ, по наблюденіямъ Eulenburg'a, успокаивалъ боли при разныхъ нейралгіяхъ и являлся хорошимъ замѣстителемъ морфина при отвыканіи у морфинистовъ.

Dr. Léon Bougrier¹⁾ испытывалъ дѣйствіе героина на 50 больныхъ и только въ 3 случаяхъ наблюдалъ не успѣхъ. Героинъ назначался туберкулезнымъ, эмфизематикамъ, бронхитикамъ, астматикамъ и при коклюшѣ. Назначался героинъ 0,03 pro die. Только въ одномъ случаѣ, гдѣ больной принялъ сразу 0,02, наблюдалось состояніе опьяненія. Послѣ внутреннихъ приѣмовъ 0,005 героина дѣйствіе наступало спустя 20—30 минутъ. Послѣ подкожнаго примѣненія героинъ проявлялъ свое дѣйствіе спустя 10 минутъ. Кашель исчезалъ, отдышка ослабѣвала, и больные могли проводить ночь въ спокойномъ снѣ. Авторъ советуетъ начинать съ малыхъ дозъ и потомъ, въ случаѣ надобности, постепенно повышать послѣднія. Bougrier никогда не замѣчалъ разстройствъ сердечной дѣятельности и кровообращенія послѣ героина. У фтизиковъ авторъ наблюдалъ паденіе t⁰ и прекращеніе ночныхъ потовъ. Иногда героинъ вызывалъ легкіе запоры. Привыканія не наступало. Въ 6 случаяхъ коклюша у дѣтей отъ 2—4 и отъ 9—10 лѣтъ авторъ видѣлъ хорошее дѣйствіе героина въ дозѣ 0,005 pro die для маленькихъ дѣтей и 0,01 pro die для дѣтей болѣе взрослыхъ.

Д-ръ Георгіевскій²⁾ давалъ героинъ 7 чахоточнымъ по 0,005—0,01 3—4 раза въ сутки и видѣлъ благотворное вліяніе въ тѣхъ случаяхъ, гдѣ морфинъ и кодеинъ

1) Léon Bougrier. Étude chimique, physiologique et clinique sur l'Héroïne. Thèse de Paris. 1899.

Онъ же. Les effets thérapeutiques de l'héroïne. Gaz. hebdomadaire de médecine et de chirurgie. 1900. № 12.

2) Протоколы засѣданій Общества Ярославскихъ врачей 1898 г. Реф. „Врачъ“ 1899 г., № 10, стр. 1179.

мало дѣйствовали. Героинъ также хорошо успокаивалъ кашель у 10 больныхъ, страдавшихъ гриппомъ.

А. В. Бекетовъ ¹⁾ наблюдалъ дѣйствіе героина у чахоточныхъ, которымъ назначалъ это средство по 0,005 на приемъ въ порошкахъ или пилюляхъ. Кашель довольно скоро уменьшался, уменьшалась также частота дыханія, особенно въ тѣхъ случаяхъ, гдѣ учащеніе зависѣло отъ болѣи и отдышки вслѣдствіе кашля. Дыханіе становилось рѣже и глубже. При отдышкѣ же другаго происхожденія героинъ не оказывалъ вліянія. Авторъ отрицаетъ благотворное вліяніе героина „при отдышкѣ разнаго происхожденія“ и приписываетъ этому лѣкарству общее болеутоляющее дѣйствіе. Вліянія на кровообращеніе не замѣчалъ: пульсъ не измѣнялся. Перемѣны же пульса зависѣли „отъ измѣненія числа и глубины дыханій“. Героинъ вызывалъ сонъ, уменьшая кашель. Специфически же снотворно при безсонницѣ героинъ не дѣйствовалъ. Ни привыканій, ни дурныхъ вліяній авторъ не наблюдалъ. Суточный приемъ героина не превышалъ 0,25 pro die.

Dr. Wierzbicki ²⁾ примѣнялъ героинъ въ клиникѣ проф. Rąpenski'аго въ Краковѣ въ теченіи 3 мѣсяцевъ при бронхитахъ катаррального происхожденія и бронхитахъ съ эмфиземой. Героинъ благотворно вліялъ на кашель и уменьшалъ мокроту. Нѣкоторые больные жаловались на ощущеніе царапанія въ гортани. Приемы въ 0,02 вызывали сонливость, ощущеніе усталости, сухость въ зѣвѣ и пищеводѣ, жажду и запоръ (самонаблюденіе). Въ малыхъ дозахъ героинъ наркотическаго дѣйствія не оказывалъ.

Dr. Manges ³⁾ нашелъ, что героинъ быстро успо-

¹⁾ А. В. Бекетовъ. Къ вопросу о лѣченіи героиномъ. „Врачъ“ 1899 г., № 10, стр. 276.

²⁾ Dr. Wierzbicki. Przegląd lekarski. 27./V, 1899. Реф. „Врачъ“ 1899 г., № 26, стр. 767.

³⁾ The New-York Medical Journal. 26./XI 1898 г. Реф. „Врачъ“ 1899 г., № 1, стр. 11.

каиваетъ кашель при различныхъ страданіяхъ бронховъ и легкихъ. При нервномъ кашлѣ средство менѣе дѣйствительно. Послѣ большихъ приѣмовъ (0,01) авторъ замѣчалъ парестезію, хотя въ меньшей степени, чѣмъ послѣ морфина и кодеина. Дѣйствіе лѣкарства наступало уже спустя 1/2 часа послѣ приѣма. Героинъ оказался также полезнымъ при удушьи. У чахоточныхъ героинъ уменьшалъ кашель и ночные поты. Обще-обезболивающаго вліянія героинъ не обнаруживалъ.

Dr. Franz Tauszk ¹⁾ нашелъ дѣйствіе героина при различныхъ страданіяхъ бронховъ, легкихъ и плейры весьма хорошимъ. Уже послѣ 0,003 бронхіальное удушье прекращалось, кашель ослабѣвалъ и успокаивались боли. Неприятныя явленія иногда наблюдались въ родѣ тяжести головы и головокруженія. Болѣе 0,03 pro die авторъ не назначалъ.

Dr. R. Bloch ²⁾ назначалъ героинъ при гриппѣ въ настоѣ груднаго чая (0,05—0,1 : 150,0—200,0) и замѣчалъ быстро успокаивающее дѣйствіе этого средства. Сонъ улучшался. Хорошіе результаты наблюдались также въ дѣтской практикѣ, при бугорчаткѣ, при разстройствѣ сердечной дѣятельности (къ infus. Digitalis прибавлялся героинъ въ дозѣ отъ 0,03—0,05). Побочныхъ дѣйствій не наблюдалось, хотя больные иногда жаловались на слабость и разбитость послѣ приѣма героина.

Dr. H. Rosin ³⁾ наблюдалъ дѣйствіе героина на 48 приходящихъ больныхъ поликлиники проф. Senator'a въ Берлинѣ. Rosin давалъ по 0,005 4 раза въ сутки. Въ общемъ, кромѣ 6 больныхъ, результаты были не особенно благопріятны. Изъ побочныхъ явленій послѣ героина авторъ отмѣчаетъ головную боль, тошноту, рвоту и головокруженіе.

¹⁾ Dr. F. Tauszk. Orvösi Hetilap. 1898. № 50. Реф. „Врачъ“ 1899. № 5 стр. 141.

²⁾ Die Heilkunde. 1899. Mai.

³⁾ Die Therapie der Gegenwart. Реф. „Врачъ“ 1899. № 24 стр. 701.

Д-ръ Ваицьеръ¹⁾ описываетъ случай отравленія героиномъ. 19-го мая 1899 г. къ автору пришла молодая женщина съ жалобой на боль въ груди и сильный кашель. Прописанъ героинъ по 0,005 3 раза въ сутки. На слѣдующій день автора позвали къ больной, которую онъ нашель въ глубокомъ снѣ. Съ большимъ трудомъ удалось разбудить больную. Сонливость наступила у нея уже послѣ первого порошка. Послѣ второго порошка больная впала въ безчувственное состояніе. Разбуженная авторомъ, пациентка не въ состояніи была открыть глаза и вскорѣ опять заснула. Общій парезъ. Зрачки слабо расширены. Кожная болевая чувствительность понижена. Дыханіе ровное съ усиленными вдохами, 26 въ минуту. Пульсъ 74 въ минуту. Сонъ продолжался 52 часа. Больная жаловалась затѣмъ на головную боль и тошноту. Авторъ полагаетъ въ данномъ случаѣ идіосинкразію къ героину.

Dr. W. Klink²⁾ видѣлъ 2 случая, гдѣ, по ошибкѣ, героинъ принимался 3 раза въ день по 0,05 безъ всякаго вреднаго дѣйствія и вообще безъ всякаго замѣтнаго вліянія. Авторъ полагаетъ, что къ героину, какъ и къ другимъ наркотическимъ средствамъ, можетъ быть индивидуальная толерантность.

Dr. F. Carbonell Solés³⁾ описываетъ случай отравленія героиномъ. Больная 40 лѣтъ, страдавшая отдышкой, приняла, по ошибкѣ аптекаря, 0,167 героина вмѣсто 0,002. Больная тотчасъ же почувствовала себя дурно, а черезъ 4 часа наступила полная протрація. Зрачки сужены, пульсъ 40, слабый. Въ нижнихъ конечностяхъ — судороги, t° 35,0°, задержаніе мочи и тошнота. Послѣ удаленія яда рвотой и послѣ подкожнаго впрыскиванія кофеина и приѣма кофе внутрь больная стала оправляться.

1) „Врачъ“ 1899 г. № 25 стр. 748. Письмо въ редакцію.

2) W. Klink. Grosse Heroindosen ohne Intoxicationerscheinungen. München. Med. Wochen. 1899. № 42 стр. 1376.

3) Archivos de Ginecopatiya, Obstetrica y Pediatría. 1899 № 13. Реф. Deutsche Medicinische Zeitung. Сентябрь 1898 и „Врачъ“ 1899 № 40 стр. 1176.

Dr. Runkel¹⁾ сообщаетъ о дѣйствиі героина у дѣтей. Считая это средство мало ядовитымъ, авторъ находитъ его подходящимъ въ дѣтской практикѣ при болѣзняхъ дыхательныхъ органовъ и коклюшѣ. Героинъ быстро вызываетъ у дѣтей глубокий сонъ. Изъ 41 случая бронхита только въ двухъ средство не дѣйствовало. Въ 4-хъ случаяхъ коклюша героинъ только разъ оказался не дѣйствительнымъ. Вообще же это средство прекрасно дѣйствовало при коклюшѣ, ослабляя и укорачивая приступы кашля. Авторъ, однако, предостерегаетъ отъ примѣненія большихъ дозъ у дѣтей.

Dr. Hinter²⁾ наблюдалъ хорошее дѣйствіе героина при коклюшѣ. Авторъ находитъ, что средство это благотворно вліяетъ на продолжительность болѣзни, на частоту и продолжительность приступовъ. Дурныя дѣйствія не наблюдались послѣ примѣненія героина даже у дѣтей 10—12 мѣсяцевъ. Въ первые 24 часа послѣ приѣма лекарства у дѣтей порой наступаетъ продолжительный сонъ.

В. Н. Клименко³⁾ сравнивалъ противукашлевое и болеутоляющее дѣйствіе новыхъ дериватовъ морфина у 54 больныхъ съ дѣйствіемъ Dower'овыхъ порошковъ. Еще 19 больныхъ получали, кромѣ того, морфинъ и Dower'овы порошки. 66 больныхъ получали только одно какое-нибудь изъ названныхъ производныхъ морфина. Другіе 66 больныхъ получали, кромѣ одного изъ новыхъ дериватовъ морфина, еще одинъ какой-нибудь изъ старыхъ препаратовъ морфина. Всѣхъ больныхъ было 205: 100 коечныхъ въ Усиленномъ Лазаретѣ Финляндскаго полка и 105 изъ частной практики автора.

1) Wien. Klin. Rundschau 1900. стр. 581. Рефер. въ Gaz. Hebdomad. de médecine et de chirurg 1900. № 62 стр. 744.

2) Münch. Med. Woch. № 20. 1900. стр. 713. Докладъ Нюрнбергскому Медицинскому Обществу и Поликлиники. 18 янв. 1900 г.

3) В. Н. Клименко. Къ вопросу о лѣчебномъ дѣйствиі героина, діонина и перонина. „Врачъ“ № 4. 1900 г. стр. 123. „Изъ П-бургск. Мед.-Хирургич. Общества“.

Болезни, при которых новыя производныя морфина примѣнялись д-ромъ Клименко были слѣдующія: острый и хроническій ларингиты; острый и хроническій бронхиты, плевриты, крупозная пневмонія, туберкулезъ легкихъ, застойные бронхиты при порокахъ сердца, катарральная пневмонія, катарръ желудка и гастралгіи. Героинъ назначался авторомъ отъ 0,005 pro dosi и 0,015—0,025 pro die. Авторъ нашелъ, что героинъ обладаетъ противукашлевыми и болеутоляющими свойствами. По силѣ дѣйствія авторъ ставитъ героинъ ниже морфина и діонина и выше кодеина, перонина и Dower'овыхъ порошковъ. Героинъ дѣйствовалъ спустя $\frac{1}{2}$ часа, и дѣйствіе его продолжалось до 3-хъ часовъ. Снотворное дѣйствіе героина наступало послѣ втораго-третьяго приема. Изъ побочныхъ явленій авторъ замѣчалъ запоръ, тошноту, рвоту, головокруженіе, сонливость, тяжесть головы, чувство легкаго опьянѣнія и поты. „Вреднаго дѣйствія на кровеносную систему не замѣчено.“ Въ общемъ докладчикъ высказался за героинъ, какъ за хорошее противукашлевое и болеутоляющее средство.

Д-ръ Чигаевъ ¹⁾ наблюдалъ привыканіе къ героину. Послѣ 3-хъ недѣльнаго примѣненія въ дозѣ 0,003 средство уже перестало дѣйствовать на больного.

Dr. H. Brauser ²⁾ началъ свои наблюденія надъ терапевтическимъ дѣйствіемъ героина съ лѣта 1898 года. Первые 80 случаевъ составляли: 36 съ туберкулезомъ легкихъ въ разныхъ стадіяхъ; 25 съ острымъ и хроническимъ бронхитами, (4 страдали также эмфиземой); 6 случаевъ отдышки вслѣдствіе сердечныхъ страданій; 4 случая крупознаго воспаленія легкихъ; 4 случая выпотнаго и сухаго плевритовъ; 5 больныхъ съ болями отъ разныхъ причинъ. Затѣмъ подвергались наблюденію

еще 100 больныхъ, всѣ почти стационарные. Среди этой категоріи чахоточныхъ было меньше; было много больныхъ съ катарральною и крупозною пневмоніями на почвѣ гриппозной инфекции. Героинъ давался въ порошкахъ; дѣлались также подкожныя впрыскиванія раствора солянокислаго героина. Чтобы имѣть возможность вывести болѣе вѣрныя заключенія относительно дѣйствія героина, больные, въ промежку съ этимъ лѣкарствомъ, черезъ 2—3 дня получали порошки съ сахаромъ, или иной разъ морфинъ, другой разъ кодеинъ. Симптоматически героинъ дѣйствовалъ слѣдующимъ образомъ: кашлевое раздраженіе въ большинствѣ случаевъ быстро успокаивалось при утренней и послѣобѣденной дозахъ въ 0,005 и 0,01. Меньшія дозы не дѣйствовали. Случалось, что и указанные приемы мало дѣйствовали и приходилось на ночь давать еще 0,01 героина. Авторъ назначалъ фтизикамъ по утрамъ, еще до вставанія съ постели, 10—15 капель 1% раствора heroini muriatici, всегда съ хорошимъ успѣхомъ. Brauser, однако, не замѣчалъ, чтобы героинъ дѣйствовалъ лучше морфина. У больныхъ съ сильнымъ кашлемъ, какъ это встрѣчается при крупозной пневмоніи, героинъ часто совсѣмъ не дѣйствовалъ, даже въ приемахъ 0,02, въ то время какъ морфинъ доставлялъ облегченіе. Въ сравненіи съ кодеиномъ, героинъ оказался болѣе дѣйствительнымъ. Что касается вліянія на дыханіе, то въ большинствѣ случаевъ авторъ замѣчалъ замедляющее дѣйствіе героина. Дыханіе падало съ 40 до 33; съ 36 до 28, съ 34 до 28. Порогъ уменьшеніе дыханія не превышало 2—3 въ одну минуту, такъ что являлось сомнительнымъ, было-ли тутъ вліяніе героина вообще. Въ $\frac{1}{3}$ всѣхъ случаевъ авторъ вовсе не замѣчалъ вліянія героина на дыханіе, особенно у пневмониковъ съ сильно учащеннымъ дыханіемъ (tachypnoë). Не смотря на дозы въ 0,015 у такихъ больныхъ не замѣчалось никакого измѣненія въ формѣ дыханія. Вліяніе героина при сердечномъ удушьи, при отдышкѣ вслѣдствіе острыхъ и хро-

1) „Врачъ“ 1900. № 4 стр. 123.

2) Dr. H. Brauser. Erfahrungen über Heroïn. Deutsch. Archiv für klinisch. Medicin Bd. 68. 1900. S. 87.

нических бронхитовъ, при эмфиземѣ, крупозной пневмоніи и при настоящей бронхіальной астмѣ было неравномѣрно.

Въ нѣкоторыхъ случаяхъ отдышки, по причинѣ перерожденія сердечной мышцы, дѣйствіе героина было несомнѣнное: дыханіе становилось медленнѣе, покойнѣе; напряженность вспомогательныхъ дыхательныхъ мышцъ уменьшалась; больные успокаивались. Въ другихъ же случаяхъ отдышки успѣха отъ героина не наблюдалось, а морфинъ обнаруживалъ въ подобныхъ случаяхъ болѣе вѣрное дѣйствіе. Какъ снотворное, героинъ, въ наблюденіяхъ Вгаусера, оказался мало дѣйствительнымъ. Средство это улучшаетъ сонъ только благодаря успокаивающему дѣйствію на кашель. Какъ болеутоляющее средство, героинъ не обнаруживалъ никакого дѣйствія. При нейтральгіяхъ, при коликахъ, при плеуритическихъ, кардіалгическихъ и ревматическихъ боляхъ героинъ оказался не дѣйствительнымъ. Подкожное введеніе лѣкарства давало тѣ же результаты, что и внутреннее употребленіе. Побочное дурное дѣйствіе героина авторъ наблюдалъ одинъ разъ у одного эмфизематика съ артеріосклерозомъ, страдавшаго астматическими припадками. У этого больного наступилъ угрожающій коллапсъ послѣ 0,01 героина. Вообще же, дурныя побочныя дѣйствія послѣ героина авторомъ не наблюдались, хотя средство назначалось имъ больнымъ съ сердечными болѣзнями даже при разстройствѣ компенсаціи. Наклонность къ запорамъ рѣдко наблюдалась.

Привыканіе наступало при продолжительномъ примѣненіи, но медленнѣе, чѣмъ при употребленіи морфина. Вгаусер приходитъ къ выводу, что героинъ такъ же быстро успокаиваетъ кашель, какъ и морфинъ; что это средство полезно при разныхъ формахъ удушья, хотя и не такъ вѣрно дѣйствуетъ, какъ морфинъ. Какъ снотворное и болеутоляющее, героинъ не дѣйствителенъ. Побочныя дѣйствія рѣдки. Героинъ не ядовитѣе морфина. Вгаусер

полагаетъ, что тамъ, гдѣ желаютъ дѣйствовать седативно, не вызывая сна, героинъ можетъ замѣнять морфинъ.

Dr. Freudental¹⁾ предпочитаетъ героинъ при порокахъ сердца другимъ наркотикамъ, такъ какъ средство это не обнаруживаетъ будто дурнаго вліянія на сосудистую систему.

Dr. Medea²⁾ примѣнялъ героинъ въ видѣ подкожныхъ впрыскиваній по 0,008 въ 50 случаяхъ и нашелъ паденіе частоты дыханія и пульса и пониженіе кровяного давленія. На бронхіальное удушье героинъ не оказывалъ никакого вліянія.

Dr. Meyer³⁾, наоборотъ, видѣлъ хорошее дѣйствіе героина при отдышкѣ съ кашлемъ, при боляхъ и бессонницѣ. Героинъ дѣйствовалъ уже въ дозахъ отъ 0,003 до 0,005.

Dr. Kandel⁴⁾ пользовался героиномъ при лѣченіи морфинизма и замѣтилъ, что средство это уничтожаетъ страхъ, наступающій у морфинистовъ въ періодѣ отвыканія.

Dr. G. Krebs⁵⁾ предостерегаетъ отъ употребленія героина при астмѣ и эмфиземѣ.

Dr. Mirtl⁶⁾ примѣнялъ героинъ съ хорошими результатами при женскихъ болѣзняхъ. При пара- и периметрикахъ боли успокаивались тампонами, пропитанными героин-глицериномъ (1:1000), приблизительно отъ 0,01—0,015 героина на тампонъ. Облегченіе наступало уже спустя 1/4—1/2 часа послѣ введенія тампона и продолжалось

1) Проф. Н. Котовщиковъ: „Обзоръ важнѣйшихъ работъ, относящихся къ діагностикѣ частной патологии и терапіи заболѣваний легкихъ и плевры за 1899 г.“ Мед. Обоз. 1900. IX.

2) Тамъ же.

3) Котовщиковъ I. с.

4) Nouveaux remèdes. 900. № 13. Рефериров. Э. Меркль. Отчетъ за 1900 г. № 188.

5) Deutsch. Med. Zeitung 900. № 68 стр. 805. Рефер. Э. Меркль I. с.

6) Mitteilungen über therapeutische Versuche mit Heroïn. Wien. Klin. Rund. 1899. № 25. Реф. Münch. Med. Woch. 99 № 27 стр. 901.

24—36 часовъ даже день послѣ удаленія послѣдняго. Когда боли бывали сильнѣе, растворъ брался крѣпче (?) Въ половинѣ всѣхъ случаевъ авторъ отмѣтилъ ощущение незначительной усталости послѣ примѣненія героина, хотя въ общемъ больныя оставались болѣе довольны героиновыми тампонами, чѣмъ тампонами изъ 10 % хлораль-глицерина.

Dr. Jul. Pollak¹⁾ примѣнялъ солянокислый героинъ у 50 больныхъ. Отъ 0,005 на ночь авторъ замѣчалъ наступленіе хорошаго сна и успокоенія кашлеваго раздраженія. Побочныя дѣйствія и запоры обыкновенно не замѣчались, хотя у 3-хъ больныхъ на третій день появились признаки отравленія (суженіе зрачковъ, учащенный, малый пульсъ, тошнота и рвота). Въ дозахъ 0,01 и болѣе отравленіе наступало чаще. Героинъ хорошо дѣйствовалъ въ 2 случаяхъ капиллярнаго бронхита уже при назначеніи 0,005 на приемъ. Дѣйствіе обыкновенно продолжалось 1—2 часа; потомъ приходилось вновь повторять приемъ. При бронхіальной астмѣ героинъ не приносилъ никакой пользы. Въ 4 случаяхъ сухаго кашля, гдѣ кодеинъ не дѣйствовалъ, героинъ обнаруживалъ хорошее дѣйствіе.

Д-ра Thomson, Robinson и Manges²⁾ наблюдали рвоту послѣ героина. Manges наблюдалъ это явленіе въ 8—10% всѣхъ случаевъ. Авторъ полагаетъ, что здѣсь имѣла мѣсто индивидуальная идіосинкразія и советуетъ предупреждать больныхъ, или уменьшать приемы, либо совсѣмъ оставлять лѣкарство.

Д-ръ М. А. Штернъ³⁾ находитъ героинъ хорошимъ средствомъ при бронхіальномъ удушьи. Авторъ замѣчалъ уменьшеніе числа дыханій. Дыханіе становилось болѣе

глубокимъ; чувство тоски исчезало, боли проходили, кашель ослабѣвалъ, и наступалъ спокойный сонъ.

Dr. Witthauer¹⁾ не находилъ вреднаго дѣйствія героина на сердце и на дыханіе. Авторъ давалъ heroinum muriaticum въ растворѣ съ Aqua laugocerasi. Тошнота наблюдалась рѣдко и обыкновенно у тѣхъ больныхъ, которые плохо переносили опіаты. Героинъ хорошо вліялъ на кашлевое раздраженіе, но задерживалъ выдѣленіе мокроты, а потому авторъ считаетъ это средство противопоказаннымъ въ тѣхъ случаяхъ, гдѣ надо опасаться застоя мокроты. Авторъ советуетъ начинать съ 0,0025 и постепенно доходить до 0,005 — 3 раза въ день. Авторъ наблюдалъ исчезновеніе плефритическихъ коликъ послѣ приема 0,0075. При оофоритахъ героинъ также оказался полезнымъ. Героинъ не вызывалъ запоровъ и успокаивалъ боли при нервной диспепсiи. При myelitis transversa и сѣдалищной боли подкожныя впрыскиванія раствора героина приносили облегченіе. При миокардитѣ съ удушьемъ героинъ дѣйствовалъ хорошо, а на бронхіальную астму не оказывалъ вліянія.

Dr. Kropil²⁾ описываетъ случай, гдѣ мальчикъ 4½ лѣтъ украдкой отъ матери съѣлъ 2 пластинки съ героиномъ по 0,005 въ каждой, одну передъ обѣдомъ, другую послѣ обѣда. Въ общемъ мальчикъ принялъ 0,01 героина, и явленія отравленія были неболѣшія: блѣдность лица, тошнота и легкая рвота.

Dr. G. Lotheisen³⁾ примѣнялъ въ хирургической клиникѣ въ Инсбрукѣ, у пьяницъ, наркозъ хлористымъ этиломъ съ подкожными впрыскиваніями солянокислаго героина. Подобный же способъ наркоза примѣнялся авторомъ

1) Wiener Klinisch. Wochenschr. 18 янв. 1900. Рефер. „Врачъ“ 1900, № 8, стр. 244.

2) The New-York Medical Journal 3,10 и 24 февр. и 29 янв. 1900 г. Реф. „Врачъ“ 1900. № 10, стр. 300 и № 13, стр. 400.

3) „Еженедѣльникъ“ № 19. 1900.

1) Рефер. во „Врачъ“ 1900 г. № 9, стр. 273.

2) Dr. Kropil. Ueber die Unschädlichkeit des Heroïn's. Allgem. med. Centr. Ztg. № 40. 1900 г. Рефер. Therap. Monatsh. 1900. № VII.

3) Münch. Med. Woch. 1900. Май.

при грыжесеченіяхъ, когда требовалось полное расслабленіе мышцъ. Рвота при этомъ способъ наркоза была гораздо слабѣе, чѣмъ при усыпленіи эфиромъ, или хлороформомъ.

Dr. L. Nied¹⁾ рекомендуетъ героинъ, какъ весьма хорошее болеутоляющее и противукашлевое средство у чахоточныхъ и бронхитиковъ. Авторъ не наблюдалъ никакихъ нежелательныхъ побочныхъ дѣйствій послѣ примѣненія героина. Хотя Nied и заявляетъ, что онъ не замѣчалъ у своихъ больныхъ привыканія къ диацилморфину, это, однако, противорѣчитъ тому обстоятельству, что у нѣкоторыхъ пациентовъ автору приходилось повышать дозы. Приемы назначались отъ 0,005 до 0,1 (!).

Dr. E. Stadelmann²⁾ считаетъ героинъ полезнымъ противъ одышки и кашля. Привыканіе къ героину хотя и наступаетъ, но не такъ скоро, какъ у морфина. Авторъ наблюдалъ, что 0,003 героина по своему дѣйствию соответствовалъ 0,005 морфина. Больные, однако, часто не могли указать, что лучше на нихъ дѣйствуетъ: первое или второе средство. Авторъ замѣчалъ хорошее вліяніе героина на одышку и совѣтуетъ замѣнять морфинъ героиномъ, особенно въ тѣхъ случаяхъ, когда приходится долго пользоваться наркотиками. Авторъ приводитъ 2 наблюденія: одно — надъ чахоточнымъ, которому дѣлали впрыскиванія героина по 0,003 въ сутки и постепенно до 2—3—4 и 5 разъ въ сутки. Спустя 7 мѣсяцевъ больному впрыскивали 3 раза въ день по 0,003 и ночью 2 раза по 0,005, т. е. 0,019 въ сутки. Больной умеръ спустя 9 мѣсяцевъ. Самые большія количества, которыя впрыскивались ему подъ конецъ жизни были отъ 0,03 до 0,035 въ сутки. Больной предпочиталъ героинъ морфину, такъ какъ послѣ одного впрыскиванія послѣдняго у него появилась головная боль. Другое наблюденіе относится къ табетiku, которому, по при-

1) Deutsch. Med. Wochenschr. 1900, июль.

2) Deutsche Aerzte Zeitung. 15 сент. 1900 г. Реферир. „Врачъ“ 1900 г., № 43, стр. 1310.

чинѣ сильныхъ болей, героинъ впрыскивался около 3 мѣсяцевъ по 0,003. Дома больной продолжалъ самъ дѣлать себѣ впрыскиванія 3 раза въ день по 0,005. За 3 мѣсяца пациентъ израсходовалъ 1,5 героина. Вернувшись въ клинику черезъ 9 мѣсяцевъ, больной потреблялъ для успокоенія мучившихъ его болей уже по 1,0 въ сутки. Развивалась картина, подобная морфинизму. Попытки уменьшить приемы вызывали у пациента маниакальные приступы. Авторъ совѣтуетъ, поэтому, обращаться съ героиномъ осторожно и не давать его больнымъ на руки.

Dr. Ligowsky¹⁾ пользовался 5% растворомъ героина для анестезированія слизистой оболочки носоглотки и при ларингитахъ и фарингитахъ. Авторъ пользовался также внутри-гортанными вливаніями раствора солянокислаго героина для анестезіи слизистой оболочки гортани и нащелъ, что средство это устраняетъ затрудненіе глотанія и ослабляетъ кашель у чахоточныхъ.

Д-ра Павинскій и Адельтъ²⁾ примѣняли героинъ у 50 больныхъ съ расстройствами кровообращенія и напши, что средство это обладаетъ общеуспокаивающимъ дѣйствіемъ и что оно очень мало вліяетъ на кровяное давленіе. По мнѣнію авторовъ, героинъ можно назначать артерioskлеротикамъ и при интерстиціальномъ нефритѣ. Специфическаго вліянія на vagus не наблюдалось. Героинъ дѣйствуетъ благотворно на сердце, благодаря успокаивающему вліянію на центральную нервную систему. Это седативное дѣйствіе героина на сердце авторы наблюдали у пейрастениковъ и истеричныхъ: пульсъ у такихъ больныхъ становился рѣже и правильнѣе. Героинъ оказался полезнымъ при удушьи и бессонницѣ. Дыханіе больныхъ становилось рѣже и болѣе глубокимъ. На желудочно-кишечный каналъ средство не

1) Die Heilkunde 1901. Маѣ. Рефер. „Врачъ“ 1901 г. № 20, стр. 648.

2) Gazeta lekarska. 9 Дек. 1900. Реферир. „Врачъ“ 1901 г. № 3, стр. 88.

влияло. Хорошее дѣйствіе героинъ проявлялъ при недостаточности клапановъ аорты. При недостаточности двустворки, *valvulae tricuspidalis* и суженіяхъ устьевъ героинъ мало дѣйствовалъ. Хорошее дѣйствіе обнаруживалъ героинъ при затвердѣніи артерій, при сердечной астмѣ, при миокардитѣ и нейрозахъ сердца. Въ подходящихъ случаяхъ авторы назначали диацетилморфинъ вмѣстѣ съ іодистымъ калиемъ. При грудной жабѣ героинъ не оказывалъ хорошаго дѣйствія и, наоборотъ, влиялъ хорошо при болѣзни Graves'a въ періодъ разстройства уравновѣшенія сердечной дѣятельности. Ночные поты фтизиковъ не уменьшались. При катаррахъ дыхательныхъ путей героинъ оказывалъ хорошее дѣйствіе. Привыканія къ героину авторы не наблюдали даже при долгомъ употребленіи.

Изъ приведеннаго мной бѣглаго очерка о результатахъ терапевтическаго примѣненія героина читатель видитъ, что лѣкарственное значеніе этого средства далеко еще не выяснено и что необходимы еще дальнѣйшія наблюденія для рѣшенія вопроса о его пригодности въ этомъ отношеніи.

Произведенные мною опыты на животныхъ подтвердили сдѣланныя наблюденія *Santesonn'a*, *Lewandowsk'ago*, *A. Fraenkel'a*, *Winternitz'a* и *Harnack'a*, что героинъ дѣйствуетъ на дыханіе у животныхъ скорѣе угнетающимъ, чѣмъ стимулирующимъ образомъ.

По мнѣнію *Lewandowsk'ago* героинъ можетъ имѣть примѣненіе въ терапіи тамъ, гдѣ необходимо доставить пациенту субъективное облегченіе при кашлѣ и при удушьи. Насколько, однако, это средство можетъ быть полезно для улучшенія объективнаго состоянія больного, это вопросъ спорный.

Сильное паденіе минутнаго объема дыханія послѣ введенія героина бросается въ глаза, какъ въ моихъ опытахъ, такъ и въ опытахъ цитированныхъ мною экспериментаторовъ, не исключая и *Impens'a*.

Оставляя въ сторонѣ споръ о томъ, углубляется-ли, или нѣтъ, дыханіе послѣ героина, какъ имѣющій второстепенное значеніе, *Santesonn* подчеркиваетъ значеніе болѣе важнаго момента — „паденія минутнаго объема легочнаго провѣтриванія — явленія всегда наступающаго“ послѣ введенія диацетилморфина.

Harnack указываетъ на то, что ни въ одной области фармакологіи примѣненіе къ людямъ результатовъ, добытыхъ на животныхъ, такъ не рискованно, какъ именно при наркотическихъ средствахъ, которыя дѣйствуютъ у человѣка главнымъ образомъ на черепной мозгъ. Здѣсь на каждомъ шагѣ приходится наталкиваться на крайнія *vice-versa*: морфій для животныхъ менѣе сильный ядъ, чѣмъ для людей и, наоборотъ, кодеинъ ядовитѣе для животныхъ, чѣмъ для людей; амиленъ-гидратъ, почти безвредный для людей, для животныхъ является сильнымъ ядомъ.

Уже *Schröder*, забывшій это основное положеніе, сдѣлалъ въ свое время ошибку, предсказавъ кодеину дурную терапевтическую будущность. *Schröder* исходилъ лишь изъ результатовъ, добытыхъ имъ на животныхъ. Наблюденія же у постели больного потомъ показали совсѣмъ иное: въ метилморфинѣ (кодеинѣ) терапія нашла весьма хорошее, для человѣка мало опасное, наркотическое средство. *Harnack* указываетъ далѣе на то, что *Dreser'u* и *Floret* потомъ пришлось значительно уменьшить терапевтическія дозы героина въ сравненіи съ указанными ими первоначально и обращаетъ вниманіе на то, что для дѣтей и для взрослыхъ названными авторами рекомендуются почти одинаковыя дозы. „Solche Widersprüche müssen den praktischen Arzt irreführen“¹⁾.

Уже доза 0,005 показываетъ, что новое средство находится по сосѣдству съ самыми ядовитыми лѣкарствами и

1) Ueber die Giftigkeit des Heroïn's. München. Med. Woch. № 27. 1899. S. 884.

название „heroin“, говоритъ Нагнаск, вполне къ нему подходитъ: его нужно отнести къ средствамъ „героническимъ.“

Это средство оказывается, такимъ образомъ, ядовитѣе азотнокислаго стрихнина, солянокислаго морфина и въ 20 разъ ядовитѣе фосфорнокислаго кодеина. Особенно Нагнаск предостерегаетъ, чтобы героинъ не попалъ въ руки публики. Уже это средство рекомендуется альпинистамъ, какъ облегчающее восхожденіе на горы и рекомендуется также горбатымъ, какъ облегчающее дыханіе и понижающее потребность въ кислородѣ.

Нагнаск опасается, что врачамъ скоро придется имѣть дѣло съ новой болѣзью — „геронизмомъ“.

Замѣститель морфина долженъ имѣть слѣдующія качества: 1) отсутствіе сильно наркотическихъ свойствъ, 2) отсутствіе опасности привыканія и 3) отсутствіе угнетающаго дѣйствія на дыханіе.

Тѣ изъ производныхъ морфина должны получить самое большое примѣненіе при заболѣваніи дыхательныхъ путей, которыя, кромѣ специфическаго воздѣйствія на механизмъ дыханія, въ остальномъ не обнаруживаютъ никакого наркотическаго дѣйствія и не вызываютъ привыканія.

Какъ представитель такого „чистаго“ дѣйствія противукашлевого средства изъ группы морфина является, по мнѣнію А. Fraenkel'я¹⁾, кодеинъ, который надо только давать въ большихъ дозахъ. Между тѣмъ какъ героинъ, по своему фармакологическому положенію между морфиномъ и кодеиномъ, является болѣе ядовитымъ и не свободенъ отъ опасныхъ побочныхъ дѣйствій.

Лично мнѣ приходилось примѣнять героинъ у фтизиковъ въ начальной стадіи, при гриппозныхъ ларинго-бронхитахъ, при сердечномъ удушьи на почвѣ перерожденія сердечной мышцы и при нейрозахъ сердца. У туберкулезныхъ насту-

пало быстрое привыканіе къ лѣкарству, т. что приходилось повышать дозы. Кромѣ того, эти больные жаловались на царапаніе въ гортани и усиленіе кашля послѣ героина. На ночные поты у моихъ больныхъ героинъ не оказывалъ вліянія.

При сердечной астмѣ на почвѣ артеріосклероза я назначалъ героинъ въ настоѣ *Adon. vernal.* вмѣстѣ съ препаратами брома. Въ началѣ больные чувствовали облегченіе. Они получали возможность засыпать, лежа и не испытывали обычной мучительной тоски и жажды воздуха. Но послѣ 3—4 пузырьковъ героинъ въ приведенной мной комбинаціи переставалъ дѣйствовать.

При гриппозныхъ заболѣваніяхъ дыхательныхъ путей *heroin. muriat.* оказывало успокаивающее дѣйствіе на кашель, хотя и въ этихъ случаяхъ мной наблюдалось быстрое привыканіе къ новому лѣкарству.

При нейзорохъ сердца героинъ въ комбинаціи съ бромидами оказывалъ хорошее дѣйствіе. На бессонницу вслѣдствіе общаго нервнаго разстройства героинъ не оказывалъ вліянія.

Я назначалъ *heroin. mur.* по 0,0025 3—4 раза въ день въ порошкахъ въ *Sacch. foenicul.* или съ *thiosol.* (у туберкул.)

При ларинго-бронхитахъ на почвѣ гриппозной инфекціи я назначалъ героинъ въ капляхъ по слѣдующей формулѣ:

Rp.

Heroini muriat. 0,1.

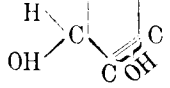
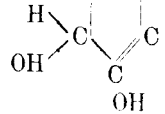
Tinct. Opii benzoic. 10,0.

Aqu. lauroceras. 5,0.

M.D.S. По 10—12 капель 3—4 раза въ день.

1) A. Fraenkel. Ueber Morphinderivate in ihrer Bedeutung als Hustenmittel. Münchener Med. Woch. 1899. № 46. S. 1525.

Поправки и замѣченные опечатки.

Стран.	Строка.	Напечатано:	Должно быть:
1	4 сверху	Диацетиль —	Диацетиль —
7	2 и 3 снизу	диацетиль-морфина	диацетилморфина
„	10 „	диацетиль-морфину	диацетилморфину
9	3 сверху	диацетиль-морфина	диацетилморфина
10	12 „	галогенного	галогеннаго
„	15 и 16 „	диацетильныя	диацетиловыя
11	5 и 6 „	съ воднымъ остаткомъ	съ 1 молекулой воды
„	9 „	тройное	третичное
„	1 снизу	$C_{17}H_{17}NO_3$	$C_{17}H_{17}NO_2$
		апоморфинъ	апоморфинъ
12	4, 6 и 12 „	Vongerrichten	Vongerichten
„	5 „	съ цинковой пылью	надъ цинковой пылью
13	2 сверху	съ цинковой пылью	надъ цинковой пылью
„	8 „	тройное	третичное
„	10 „	$C_{17}H_{17}O(OCH_3)=N<\begin{smallmatrix} CH_3 \\ OH \end{smallmatrix}$	$C_{17}H_{17}O(OH)(OCH_3)=N<\begin{smallmatrix} CH_3 \\ OH \end{smallmatrix}$
		кодеинметилгидратъ	кодеинметилгидратъ
„	10 снизу	пропущено	(C_4H_4NO)
„	9 „	диметилоксэтиламины	диметилоксэтиламинъ
„	5 „	однометиловымъ	однометиловымъ
„	4 и 5 „	диоксифенантрена	диоксифенантрена
„	1 „	диоксифенантрени- нонъ	диоксифенантренинонъ
14	7 сверху	марганцовокислымъ	марганцовокислымъ
„	8 „	фталову кислоту	фталевую кислоту
„	11 „	фталов. кислот.	фталев. кислот.
„	14 „	протокатеховую кис- лоту	протокатехиновую кис- лоту
„	10 снизу	v. Konstanecki	v. Kostanecki
15	9 и 10 „	CH_2OH	CH_2OH
		$CH_2N(CH_2)_2$	$CH_2N(CH_3)_2$
16	внизу		
21	1—2 снизу	спиного	спиннаго
22	5 сверху	то же	то же
24	16 снизу	то же	то же
29	10 и 14 „	спинное	спинное
34	4 „	Dr. E. Impens	2) Dr. E. Impens
„	9 „	E. Impens	E. Impens ²⁾
39	6 сверху	эйпнеическомъ	эйпноическомъ
41	1 „	со 110—91 въ 1'	съ 110—91 въ 1'
117	2 „	надъ дѣйствіемъ	надъ фармакологиче- скимъ дѣйствіемъ.

Многоуважаемому директору юрьевского фармаколог. института, профессору С. И. Чирвинскому, приношу здѣсь глубокую благодарность за предоставленную мнѣ тему, за научныя и техническія указанія и за сердечное и теплое поощреніе во все время работы.

Ассистенту института, приватъ-доценту, доктору медицины Г. П. Свирскому выражаю сердечное спасибо за неутомимую помощь при производствѣ опытовъ и за постоянное содѣйствіе совѣтомъ и указаніемъ, гдѣ только то требовалось.

Оглавление.

	стр.
Введение	3
Краткій очеркъ химическихъ и фармакологическихъ свойствъ морфина и его производныхъ: метил- и диацетилморфина	9
Фармакологическія свойства морфина	17
Фармакологическія свойства кодеина	22
Фармакологическія свойства героина	27
Экспериментальныя наблюденія надъ фармакологическимъ дѣйствіемъ диацетилморфина (героина):	
Опыты на лягушкахъ:	
Наблюденія надъ общимъ состояніемъ	46
Дѣйствіе героина на сердце	54
Дѣйствіе героина на рефлексы	63
Вліяніе героина на периферическіе сосуды	68
Опыты съ искусственнымъ кровообращеніемъ	69
Опыты на теплокровныхъ:	
Дѣйствіе героина на общее состояніе	74
Дѣйствіе героина на кровеносную систему	83
Вліяніе героина на периферическіе сосуды	93
Дѣйствіе героина на главн. сосудодвигат. центръ въ про- долговатомъ мозгу	100
Дѣйствіе героина на дыханіе	105
Выводы	115
Экспериментальныя наблюденія надъ фармакологическимъ дѣйствіемъ метилморфина (кодеина):	
Опыты на лягушкахъ:	
Наблюденія надъ общимъ состояніемъ	117
Дѣйствіе кодеина на сердце	122
Дѣйствіе кодеина на рефлексы	126
Вліяніе кодеина на периферич. сосуды	131
Опыты съ искусственнымъ кровообращеніемъ	132
Опыты на теплокровныхъ:	
Дѣйствіе кодеина на общее состояніе	137
Дѣйствіе кодеина на кровеносную систему	146
Вліяніе кодеина на периферическіе сосуды	151
Дѣйствіе кодеина на главн. сосудодвигат. центръ	156
Дѣйствіе кодеина на дыханіе	161
Выводы	167
Сравнительное фармакологическое дѣйствіе героина и кодеина	169
Фармакологическое значеніе введенія группъ метила и ацетила въ основу алкалоидовъ	171
Краткій очеркъ клиническихъ наблюденій надъ дѣйствіемъ героина	177
Поправки и замѣченныя опечатки	201

Положенія.

1. Введеніе группы ацетила въ основу морфина ослабляетъ его гипнотическія свойства и усиливаетъ его судороги вызывающее и тетанизирующее дѣйствіе.
2. Введеніе группы метила въ основу морфина еще больше ослабляетъ его наркотическое дѣйствіе и въ меньшей степени усиливаетъ его конвульсивное дѣйствіе на теплокровныхъ.
3. Снотворное и судороги вызывающее дѣйствіе героина на теплокровныхъ животныхъ сильнѣе, чѣмъ дѣйствіе кодеина.
4. Ацетилированныя и метилированныя производныя морфина дѣйствуютъ ослабляющимъ образомъ на вазомоторный (вазоконстрикторный) центръ и тѣмъ даютъ перевѣсъ его антагонисту — центру вазодилаторному.
5. Терапевтическое примѣненіе героина у дѣтей ранняго возраста рискованно, благодаря гипнотическому дѣйствію, которое онъ обнаруживаетъ въ малыхъ дозахъ, и благодаря сильному предрасположенію дѣтскаго организма къ судорогамъ.
6. При назначеніи героина необходимо имѣть въ виду индивидуальную идіосинкразію и привыканіе къ этому средству.
7. Nervus depressor является весьма цѣннымъ физиологическимъ реактивомъ для опредѣленія фармакодинами-

ческаго вліянія того или иного средства на сосудо-двигательный центръ.

8. Фармакологія въ опытахъ есть единственно цѣлесообразный методъ преподаванія этой важной для врачей отрасли медицинскаго знанія.
 9. Было бы желательно, чтобы фармакологи-преподаватели имѣли основательную больничную подготовку и имѣли бы въ своемъ распоряженіи клиническія отдѣленія, гдѣ бы производились наблюденія относительно дѣйствія новыхъ фармакологическихъ средствъ на больной организмъ.
 10. Подобныя клиническія отдѣленія могли бы въ то же время служить учрежденіями для практическаго усовершенствованія врачей-терапевтовъ.
 11. Терапевтическому примѣненію новыхъ лѣкарственныхъ веществъ должно предшествовать всестороннее изученіе ихъ фармакологическаго дѣйствія на организмъ животныхъ.
 12. Усиленное кормленіе брюшнотифозныхъ больныхъ плотной и жидкой пищей не оказываетъ никакого дурнаго вліянія на ходъ болѣзни и, наоборотъ, во многихъ отношеніяхъ дѣйствуетъ весьма благотворно на больной организмъ.
-