

285

212033

# О ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМЪ НОРМИРОВАНИИ

(СТАНДАРДИЗИРОВАНИИ)

НАПЕРСТЯНКИ И ДРУГИХЪ СЕРДЕЧНЫХЪ СРЕДСТВЪ.

## ДИССЕРТАЦІЯ

на степень МАГИСТРА ФАРМАЦІИ

И. К. ГОЛЬБЕРГА.

С.-ПЕТЕРБУРГЪ.  
Тип. Т-ва «Екатерингофское Печатное Дѣло», Екатеринг. пр., 10.  
1912.

# О ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМЪ НОРМИРОВАНИИ

(СТАНДАРДИЗИРОВАНИИ)

НАПЕРСТЯНКИ И ДРУГИХЪ СЕРДЕЧНЫХЪ СРЕДСТВЪ.

## ДИССЕРТАЦІЯ

на степень МАГИСТРА ФАРМАЦІИ

И. К. ГОЛЬБЕРГА.

Изъ лабораторіи проф. А. С. Гинзберга при кафедрѣ фармацевтической химіи и фармакогнозіи С.-Петербургскаго Женскаго Медицинскаго Института.

С.-ПЕТЕРБУРГЪ.

Тип. Т-ва «Екатерингофское Печатное Дѣло», Екатеринг. пр., 10.

1 9 1 2.

## Содержаніе.

	Стр.
Введение . . . . .	1—VI
Историческій очеркъ . . . . .	1— 36
Экспериментальная часть . . . . .	37—137
Глава I. Сравненіе способовъ Focke и Houghton'a . . . . .	38
Глава II. Поиски стандарта и испытаніе обоихъ методовъ по отношенію къ химически-однородному веществу . . . . .	62
Глава III. Изслѣдованіе и критика способа Houghton'a . . . . .	75
Глава IV. Изслѣдованіе способа Focke и усовершенствованіе его . . . . .	90
Глава V. Теоретическое обоснованіе способа Focke и указаніе условій для широкаго практическаго примѣненія его . . . . .	111
Глава VI. Опыты на изолированномъ сердцѣ лягушки по способу Williams'a и критика результатовъ . . . . .	121
Выводы и заключенія . . . . .	136

Печатано съ разрѣшенія Медицинскаго Факультета ИМПЕРАТОРСКАГО

Юрьевскаго Университета.

Юрьевъ, 21-го декабря 1912 г.

№ 2338.

Деканъ *В. Афанасьевъ*.

0224270

## ВВЕДЕНИЕ.

При правильномъ леченіи врачъ, вводя въ заболѣвшій организмъ какое-нибудь лекарство, ждетъ отъ него опредѣленнаго количественнаго эффекта; только знаніе послѣдняго даетъ возможность правильно дозировать лекарство и вести дѣло леченія увѣренно и рационально.

Поэтому лекарственныя вещества, особенно растительнаго и животнаго происхожденія, должны обладать извѣстнымъ постоянствомъ состава и одинаковымъ опредѣленнымъ дѣйствіемъ. Этого можно достигнуть въ томъ случаѣ, если соблюдаются извѣстныя условія для изготовленія препаратовъ изъ сырого лекарственнаго матеріала, составъ и свойства котораго выяснены, и тѣмъ выяснена и его доброкачественность передъ приготовленіемъ галеновыхъ препаратовъ<sup>1)</sup>. Контрольному изслѣдованію, однако, должны подвергнуться также и галеновые препараты, чтобы убѣдиться въ постоянствѣ ихъ состава, а слѣдовательно, и въ ихъ постоянномъ дѣйствіи.

При современной лабораторной и клинической техники върядъ ли можно было бы признать допустимымъ введеніе въ медицину, напр., какой-нибудь лечебной сыворотки неизвѣстной крѣпости.

Однако, такое положеніе пользуется правомъ гражданства для цѣлаго ряда весьма важныхъ медицинскихъ средствъ, какъ напр., опій, спорынья, многіе органотерапевтическіе препараты, почти вся группа такъ наз. сердечныхъ средствъ, среди которыхъ особаго вниманія заслуживаетъ наперстянка (*Digitalis purpurea*), какъ по частотѣ примѣненія, такъ и потому, что при болѣе долгомъ примѣненіи она проявляетъ кумулятивное дѣйствіе.

<sup>1)</sup> См. Блаубергъ. Изъ области теоретической и практической фармаціи. «Галеновые препараты», стр. 106—120.

Несмотря на попытки замѣнить многія изъ перечисленныхъ выше средствъ выдѣленными изъ нихъ чистыми химическими веществами, до сихъ поръ отдается преимущество основной растительной формѣ и изготовляемымъ изъ нея галеновымъ препаратамъ <sup>1)</sup>.

Видѣтъ съ тѣмъ, рѣдко можно встрѣтить два однородныхъ препарата изъ группы сердечныхъ средствъ, которые оказывали бы на организмъ одинаковое дѣйствіе, и можно даже смѣло сказать, что подавляющее большинство торговыхъ и аптечныхъ сортовъ ихъ, и въ частности Folium Digitalis, представляютъ собой препараты, по доброкачественности стоящіе ни же средняго.

Токсичность (вирулентность) отдѣльныхъ сортовъ Fol. Digitalis, Semen Strophanthi, Bulbus Scillae, Flor. Convallariae и др. сердечныхъ средствъ значительно колеблется; такъ напр., по Focke <sup>2)</sup> для перваго токсичность колеблется въ отношеніи 1,5—8,0 (100—500%); 100—275% (при тинктурахъ 100—400%) по Fränkel'ю и др. <sup>3)</sup>; для тинктуры втораго—100—6000% по Fränkel'ю <sup>4)</sup> и т. д., что дѣлаетъ пользование ими почти нераціональнымъ, а рѣдко и опаснымъ для больныхъ.

Доброкачественность значительной части рационально приѣмаемаго лекарственнаго багажа въ настоящее время по преимуществу опредѣляется путемъ нахожденія хотя бы валового количества дѣйствующихъ составныхъ началъ. Къ сожалѣнію, этотъ приемъ совершенно не приложимъ ко многимъ представителямъ группы сердечныхъ средствъ.

Невозможность опредѣлять доброкачественность листьевъ наперстянки и другихъ сердечныхъ средствъ химическимъ путемъ зависитъ отъ того, что имѣющіеся въ нихъ и обуславливающіе

ихъ дѣйствіе гликозиды не удается химически выдѣлить въ чистомъ видѣ, какъ таковыя, и опредѣлить ихъ количественно. При попыткахъ изолировать ихъ, мы вѣроятно всего получаемъ лишь продукты ихъ распада; оно и не трудно понять, если вспомнить, что въ растительныхъ клѣткахъ гликозиды всегда сопровождаются соответственными ферментами, рѣдко весьма легко расщепляющимися эти гликозиды, даже при самомъ незначительномъ количествѣ воды или даже просто влаги. Этимъ же объясняется и то, что при болѣе длительномъ сохраненіи таковаго растительнаго объекта, особенно не въ строго сухой атмосферѣ, количество первоначальныхъ гликозидовъ постепенно убываетъ; поэтому, напр., свѣжая крушиновая кора, вызывающая не только послабленіе, но и рвоту, со временемъ (примѣрно черезъ годъ) утрачиваетъ свое рвотное дѣйствіе, продолжая еще дѣйствовать какъ слабительное. Въ данномъ случаѣ препаратъ улучшился, но, напр., спорынья, наперстянка, ландышъ и т. п. вещества, наоборотъ, при сохраненіи ослабляются, а подчасъ и совсѣмъ утрачиваютъ свое цѣнное для медицины фармакологическое дѣйствіе.

Какъ указано было выше, особенное значеніе по частотѣ примѣненія имѣютъ листья наперстянки.

Въ Fol. Digitalis мы имѣемъ цѣлый рядъ дѣйствующихъ началъ, особенно подробно изслѣдованныхъ и изученныхъ химически и фармакологически Schmiedeberg'омъ <sup>1)</sup>, Boehm'омъ <sup>2)</sup>, Cloetta <sup>3)</sup>, Kiliani <sup>4)</sup>, Kraft'омъ <sup>5)</sup>, но и до настоящаго времени мы далеки отъ полнаго и яснаго представленія о точности его состава <sup>6)</sup>. Focke <sup>7)</sup> въ своихъ работахъ объ опредѣленіи доброкачественности наперстянки довольно подробно выяснилъ различ-

<sup>1)</sup> Блаубергъ I. с. стр. 23—24.

Gottlieb. Münch. Medic. Wochenschr. 1908. 24, 1267

Кравковъ. Основы фармакологии 1910. Ч. II, 44—49.

Gottlieb und Meyer. Die experimentelle Pharmakologie der Grundlage der Arzneibuchhandlung 1910, стр. 258 и др.

<sup>2)</sup> Focke. Therap. d. Gegenwart 1904, 251; Vierteljahr. f. ger. Med. und öff. Sanit. 1906. 32, 142.

<sup>3)</sup> Bühner. Corresp.—bl. für Schweiz. Aerzte 1900. № 20, 615.

Fränkel. Therap. d. Gegenwart 1902, 106.

Gottlieb. Münch. Med. Wochenschr. 1908. 24, 1267.

<sup>4)</sup> Fränkel I. c.

<sup>1)</sup> Schmiedeberg. Archiv. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1875. Bd 3. 16; 1883. Bd 16, 149.

<sup>2)</sup> Boehm. Pflüg. Archiv 1872, стр. 153.

<sup>3)</sup> Cloetta. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1898, 375.

<sup>4)</sup> Kiliani. Bericht d. deutsch. Chem. Ges. 1890. 23, 1555; 1891. 24, 339 и 395; 1892. 25, 2116; 1898. 31, 2454; 1899. 32, 2196.

Arch. d. Pharmaz. 1892. 230, 250 и 261; 1893. 231, 448 и 460; 1894. 232, 334; совм. съ Bazlen'омъ 1895. 233, 299, 311 и 698; 1896. 234, 273 и 481; 1899. 237, 446 и 455 и совм. съ Windaus'омъ 458 и 466.

<sup>5)</sup> Kraft. Schweiz. Wochenschr. f. Chemie u. Pharmaz. 1911, 161, 173, 236.

<sup>6)</sup> Gottlieb. Münch. Med. Wochenschr. 1908, 1265.—и др.

<sup>7)</sup> Focke. Therap. d. Gegenw. 1902, 44; Zeitschr. f. Klin. Med. 1902, 377 (5 и 8); Archiv d. Pharmaz. 1903, 128; Vierteljahr. f. ger. Med. u. öff. Sanit. 1906, 32, 130.

ную силу дѣйствія и, слѣдовательно, неоднородность составныхъ частей ея въ зависимости отъ возраста, времени и мѣста сбора листьевъ, способа и степени высушиванія, хранения <sup>1)</sup> и т. п.

Всѣ эти особенности наперстянки, равно какъ и другихъ сердечныхъ средствъ, заставляютъ обращать на нихъ все большее вниманіе и искать путей для провѣрки торговыхъ препаратовъ уже не химическимъ путемъ, не могущимъ дать соответственныхъ указаній, а физиологическимъ, устанавливая для наперстянки, по образцу сыворотокъ и вакцинъ, токсическія единицы, resp., ея вирулентность или, выражаясь болѣе новымъ понятіемъ, вырабатывая для нея «стандартъ» (англ. Standard—образецъ, мѣрило, норма)—стандартизуя ее <sup>2)</sup>.

За послѣднее десятилѣтіе литература обогатилась многими работами въ выясненіи вопроса опредѣленія доброкачественности группы сердечныхъ средствъ физиологическими методами—Fränkel <sup>3)</sup>, Ziegenbein <sup>4)</sup>, Moschkowitsch <sup>5)</sup>, Focke <sup>6)</sup>, Gottlieb <sup>7)</sup>, Santesson <sup>8)</sup>, Dixon <sup>9)</sup>, Hatcher and Brody <sup>10)</sup>, Houghton <sup>11)</sup>, Burmann <sup>12)</sup>, Schmiedeberg <sup>13)</sup> и мн. друг.

Нѣсколько лѣтъ тому назадъ въ Германіи былъ введенъ

1) См. также И. Гольбергъ. «Къ вопросу о храненіи Fol. Digitalis». Фарм. Журн. 1911. № 22, стр. 513.

2) Fränkel. Therap. d. Gegenw. 1902, 106.

Прохоровъ. «Система терапевтическихъ еляницъ. Опытъ введенія въ медицину математическаго метода» 1906. С.-Петербургъ.

Изъ Лаборат. Park, Davis & Co. «Стандартизація»—и др.

3) l. c.

4) Archiv d. Pharmaz. 1902, 454.

5) Ibid. 1903, 358.

6) Ibid. 1903, 128 и 669; 1907, 646; 1909, 545; 1910, 345; 1911, 323; Vierteljahr. f. ger. Med. u. öffentl. Sanit. 1906, 32, 130; Berlin. Klin. Woch. 1906, 642; Münch. Med. Woch. 1909, 661; Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie 1910, 7, 1; 1911, 9, 97.

7) Münch. Med. Woch. 1908, 1265; 1911, 1, 11.

8) Scandinavisches Archiv für Physiolog. 1905 Bd. 17, 389.

9) Pharmaceut. Journ. 1905, 155 и 754.

10) Americ. Journ. of Pharmacy 1910, 360.

11) Proceed. of the Seventh Internat. Congress. of Applied. Chemistry in London 1909; The Lancet, 1909, 1744; The Am. Journ. of Pharmacy 1909 Octob., 461; The Pharmaceut. Journal 1909, October, 472 и 504.

12) Bullet. de la Science Chimique de France 1910 [IV] 7, 973; Schweiz. Woch. f. Chem. und Pharmac. 1910, 48, 410; 1911, 49, 218 и 231.

13) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. 1910, 62, 306.

препаратъ «Folium Digitalis titratum», а въ Америкѣ и Англіи «стандартизованные» галеновые препараты сердечной группы.

Такимъ образомъ идея опредѣленія доброкачественности группы сердечныхъ средствъ физиологическимъ путемъ уже дѣлается общепринятой. Однако, до сихъ поръ не выяснено, какой изъ предлагаемыхъ методовъ болѣе пригоденъ для практическаго примѣненія въ опредѣленіи токсичности различныхъ средствъ указанной группы и какъ осуществить, при какихъ условіяхъ провести его въ жизнь.

Первый вопросъ подробнѣе разбирается въ дальнѣйшемъ; что же касается второго,—какъ провести въ жизнь физиологическое изслѣдованіе сердечныхъ средствъ, то имѣются уже предложенія различныхъ авторовъ—Fränkel <sup>1)</sup>, Klempereger <sup>2)</sup>, Gottlieb <sup>3)</sup>, Schmiedeberg <sup>4)</sup> и др., сходящихся на томъ мнѣніи, что изслѣдованія должны вестись въ центральныхъ институтахъ, гдѣ бы контролировались аптечные препараты. Focke <sup>5)</sup> идетъ еще дальше и предлагаетъ устроить центральную лабораторію <sup>6)</sup>, гдѣ сердечные препараты изслѣдовались бы физиологическимъ путемъ, и оттуда уже въ запломбированномъ видѣ поступали бы въ продажу.

Всѣ эти предложенія слѣдуетъ признать, конечно, преждевременными, пока методы физиологической нормировки (стандартизаціи) не разработаны вполне научно и не найдены какой-нибудь изъ нихъ, который давалъ бы постоянныя и надежныя показанія.

Итакъ мы видимъ, что вопросъ о разработкѣ физиологическихъ методовъ стандартизаціи (нормированія) сердечныхъ средствъ является въ настоящее время весьма важнымъ.

Этому вопросу посвящены были мои работы съ начала весенняго семестра 1910 г. въ лабораторіи проф. Александра Семеновича Гинзберга въ С.-Петербургскомъ Медицинскомъ Институтѣ.

1) Therap. d. Gegenw. 1902, 106.

2) Ibid., 1904, 528.

3) Münch. Med. Woch. 1908, 1267.

4) l. c. стр. 328.

5) Münch. Med. Woch. 1909, 661, сравн. Berlin. Klin. Woch. 1906, 642.

См. также Apoth. Ztg. 1908, № 18, 179.

Результаты изслѣдованія наиболѣе популярнаго въ Германіи метода Focke (Kurzzzeitige Methode), не менѣе популярнаго въ Америкѣ и Англии способа Houghton'a, равно какъ мало распространенныхъ способовъ Ziegenbein'a, Gottlieb'a, а также и изслѣдованія на изолированномъ лягушечьемъ сердцѣ, изложены мною въ соотвѣтственныхъ главахъ.

Заканчивая упомянутый выше циклъ работъ, считаю приятнымъ для себя долгомъ выразить здѣсь мою искреннюю сердечную признательность глубокоуважаемому профессору Александру Семеновичу Гинзбергу за его внимательное руководительство въ работѣ и цѣнные совѣты въ затруднительныхъ случаяхъ. Пользуюсь также случаемъ печатно выразить благодарность многоуважаемому Константину Яковлевичу Годзиковскому, ассистенту при кафедрѣ фармакологіи, за его указанія и полезные совѣты при работѣ съ лягушечьимъ изолированнымъ сердцемъ.

## Историческій очеркъ вопроса объ опредѣленіи доброкачественности средствъ сердечной группы.

Изъ всей группы сердечныхъ средствъ наибольшимъ распространениемъ пользуются наперстянка (*Digitalis purpurea*, *ambigua* и др. виды) и ея гликозиды, сѣмена строфанта (*Strophanthus hispidus*, *gratus*, *Kombé* и др.), горицвѣтъ (*Adonis vernalis*, *aestivalis*), ландышъ (*Convallaria majalis*), морской лукъ (*Scilla maritima*) и заключающіеся въ нихъ гликозиды—строфантинъ, адонидинъ, конвалламаринъ, сциллаинъ; кромѣ того къ той же группѣ сердечныхъ средствъ причисляются еще гликозиды: антиаринъ, геллеборейнъ, олеандринъ, эво-нимотоксинъ и др. и одинъ алкалоидъ эритрофлейнъ. Между всѣми этими веществами первое мѣсто принадлежитъ наперстянкѣ, *Folium Digitalis* (*Digitalis purpurea*, *Scrophulariaceae*).

Въ 1721 году наперстянка впервые введена была въ Лондонскую фармакопею, но только съ 1786 г. она получила широкое медицинское распространеніе, благодаря указаніямъ Withering'a <sup>1)</sup>.

Наперстянка многократно подвергалась изслѣдованіямъ въ цѣляхъ изученія ея дѣйствующихъ началъ, и только въ 1874 г. Schmiedeberg <sup>2)</sup> наиболѣе точно выяснилъ, какіе главнѣйшіе продукты удается выдѣлить изъ наперстянки; съ тѣхъ поръ считается, что главными дѣйствующими началами наперстянки являются дигиталинъ <sup>3)</sup>, дигиталеинъ и

<sup>1)</sup> Литература по исторіи наперстянки собрана довольно подробно G. Scharp'омъ въ *Pharmaceutical Journal* 1908, 80, 667.

<sup>2)</sup> Schmiedeberg. *Archiv f. exper. Patholog. u. Pharmakol.* 1875. Bd. 3, 16.

<sup>3)</sup> До изслѣдованій Schmiedeberg'a подъ именемъ дигиталина

дигитоксинъ, а также не дѣйствующій на сердце дигитонинъ.

Вліяніе ихъ на сердце лягушки тогда же было подробно изслѣдовано Schmieberg'омъ и Корре <sup>1)</sup>.

Вслѣдъ за тѣмъ имѣются обширныя работы Kiliani <sup>2)</sup> какъ его самого, такъ и совмѣстныя съ Bazlen'омъ, Windaus'омъ, въ которыхъ имъ вложено много труда для выясненія составныхъ частей наперстянки, изученія ихъ свойствъ и выясненія ихъ химическаго строенія.

Въ текущемъ году Kraft <sup>3)</sup> опубликовалъ работы, произведенныя имъ по изслѣдованію дѣйствующихъ началъ наперстянки; найденное имъ химически чистое вещество онъ назвалъ гиталиномъ, и аналогичное ему — гиталингидратомъ; оба различаются своими физическими свойствами и продуктами гидролиза отъ гликозидовъ, найденныхъ и изслѣдованныхъ Schmieberg'омъ и Kiliani.

Врядъ ли, однако, этими наиболѣе крупными работами въ этой области можно въ настоящее время считать вполне выясненнымъ вопросомъ о дѣйствующихъ веществахъ наперстянки.

Ограничиваясь этими краткими указаніями о дѣйствующихъ началахъ наперстянки, я не буду совсѣмъ останавливаться на многихъ работахъ различныхъ авторовъ, выясняющихъ съ чисто фармакологической точки зрѣнія вопросы о вліяніи средствъ сердечной группы на животныхъ и человѣка, такъ какъ эта сторона дѣла не имѣетъ прямого отношенія къ задачамъ моей работы. Съ послѣдней цѣлью я лишь отмѣчу тѣ главнѣйшія спеціальныя изслѣдованія

известны были составныя части наперстянки, выдѣленныя Nomolle и Nativelle и названныя по имени этихъ авторовъ. Дигиталинъ Nomolle некристаллическій порошокъ, растворимый въ водѣ, представлялъ собою смѣсь; дигиталинъ Nativelle кристаллическій порошокъ, нерастворимый въ водѣ, былъ названъ Schmieberg'омъ дигитоксиномъ.

<sup>1)</sup> Корре. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1875. Bd. 3, 274—301.

Schmieberg. Ibid. 1883. Bd. 16, 149.

<sup>2)</sup> Kiliani l. c., стр. III.

<sup>3)</sup> Kraft. Schweiz. Wochenschr. f. Chemie. u. Pharmaz. 1911, 161, 173, 236.

(химическимъ или физиологическимъ путемъ), при посредствѣ которыхъ авторы пытались вывести нѣкоторое представленіе о крѣпости, resp. силѣ дѣйствія препаратовъ сердечной группы.

Rabot <sup>1)</sup> изслѣдовалъ цѣлый рядъ экстрактовъ, и между ними 4 пробы Extr. Digitalis, путемъ опредѣленія содержанія въ нихъ бѣлковыхъ веществъ, крахмала, хлорофила, смолы и т. п., и пришелъ къ заключенію, что вообще слѣдуетъ избѣгать назначенія экстрактовъ, а примѣнять лишь чистыя дѣйствующія начала.

Stannius <sup>2)</sup> сравнивалъ ядовитое дѣйствіе наперстянки и дигиталина на различныхъ животныхъ — кошкахъ, собакахъ, кроликахъ и т. п. Онъ впрыскивалъ имъ опредѣленную дозу яда и наблюдалъ всѣ стадіи вліянія его до наступленія смерти, послѣ чего вскрывалъ сердце. Опыты показали, что препараты, испытанные имъ, на сердце кошки дѣйствуютъ сильнѣе, чѣмъ на сердце иныхъ животныхъ. Такія сравненія дѣлались имъ еще на птицахъ (пѣтухи, голуби и др.) и лягушкахъ.

Eulenburg <sup>3)</sup> сравнивалъ дѣйствіе дигиталина въ различныхъ концентраціяхъ на вырѣзанномъ сердцѣ лягушки. При помощи пинцета онъ погружалъ сердце нижнею третью въ растворъ дигиталина (grj—3j) и наблюдалъ сокращенія сердца до остановки его; затѣмъ вынималъ его изъ жидкости, и сердце снова начинало пульсировать. Повторяя погруженіе, Eulenburg достигалъ полной остановки дѣятельности сердца. Онъ отмѣчалъ число сокращеній сердца, время продолжительности сокращенія и періодъ остановки, сравнивая эти данныя съ такими же, полученными при опытахъ съ другимъ сердцемъ въ болѣе слабыхъ — въ 2, 4 и 8 разъ — растворахъ дигиталина.

Fagge и Stevenson <sup>4)</sup> своими изслѣдованіями о дигиталинѣ

<sup>1)</sup> L. Union, 1854 по рефер. Schmidt's Jahrb. 1854. т. 82, 23.

<sup>2)</sup> Arch. f. physiol. Heilk. 1851, X. Hft 2, 177.

<sup>3)</sup> Med. Centr.-Ztg. 1859, № 98, 777.

<sup>4)</sup> Med. Times and Gaz. 1865, July 29. По рефер. Schmidt's Jahrb. 1866. т. 129, 43.

нашли, что лягушки наиболее пригодны для опытовъ. Они сравнивали вліяніе нѣкоторыхъ представителей группы наперстянки, какъ, напр., *Antiar*, *Helleborus viridis*, *Digitalin*, *Scilla* и *Infus. Digitalis*. Методъ, примѣнявшійся ими, состоялъ въ слѣдующемъ: они взвѣшивали лягушку, обнажали сердце, стараясь по возможности избѣгать кровотеченія, затѣмъ впрыскивали растворъ подъ кожу и отмѣчали время остановки желудочка въ систолѣ. Продолжительность времени между введеніемъ жидкости и остановкой сердца давала представленіе объ относительной токсичности испытуемаго вещества.

Schroff <sup>1)</sup> изслѣдовалъ физиологическимъ путемъ соотношеніе *Extract. Digitalis*, листьевъ наперстянки и дигиталина. Для этой цѣли онъ сначала получалъ дигиталинъ по двумъ различнымъ методамъ (*Homolle* и *Nativelle*), затѣмъ изслѣдовалъ его на кроликахъ и лягушкахъ, вводя имъ препаратъ внутривенно, и наблюдалъ вліяніе его при разныхъ дозахъ. Точно такъ же онъ наблюдалъ дѣйствіе экстракта и настой наперстянки. При сравненіи имъ было найдено, что дигиталинъ, полученный по способу *Nativelle*, по силѣ дѣйствія относится къ дигиталину, полученному по сп. *Homolle*, какъ 1:2½; къ листьямъ наперстянки, какъ 1:60—1/60 грана дигиталина *Nativelle* по дѣйствію = 1 грану порошка наперстянки, въ то время, какъ 1/24 грана дигиталина *Homolle* = 1 грану порошка наперстянки; экстрактъ же дѣйствовалъ въ 4 раза сильнѣе, чѣмъ порошокъ листьевъ наперстянки.

Korre <sup>2)</sup> изслѣдовалъ относительную токсичность составныхъ частей наперстянки — дигитоксина, дигиталина и дигиталеина. Свои опыты онъ производилъ на лягушкахъ, кошкахъ, собакахъ и кроликахъ. Изъ лягушекъ имъ примѣнялись *Rana temporaria* и *R. esculenta*; первыя оказались болѣе чувствительными къ указаннымъ веществамъ. Онъ обнажалъ сердце и впрыскивалъ растворъ, обозначая время до наступленія остановки желудочка.

<sup>1)</sup> *Wochenschr. d. Wien. Aerzte* 1868, 165 и 181.  
*Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmacol* 1875. III, 274.

При опытахъ надъ собаками, Корре примѣнялъ подкожное впрыскиваніе или вводилъ тинктуру *per os*, при чемъ отмѣчалось измѣненіе въ скорости и силѣ бѣенія сердца, а также время наступленія тошноты и рвоты. Къ кошкамъ примѣнялись также оба метода; отмѣчалось количество вводимого яда, необходимое для вызова рвоты, при большихъ дозахъ наблюдалось измѣненіе скорости пульса. Наконецъ, кроликамъ наперстянка вводилась подъ кожу, и наиболее характернымъ симптомомъ считалось наступленіе болѣе или менѣе полного паралича въ связи съ неправильностью и замедленіемъ сердцебѣенія.

Scheider <sup>1)</sup> изслѣдовалъ различныя тинктуры, въ томъ числѣ и наперстянки, при чемъ онъ пользовался для сравненія опредѣленіемъ удѣльнаго вѣса и количества сухого остатка.

Bennefeld <sup>2)</sup> изслѣдовалъ относительное вліяніе на организмъ настоекъ наперстянки, полученной изъ различныхъ мѣстъ Германіи. Вначалѣ онъ сравнивалъ ихъ такъ же, какъ Scheider, по удѣльному вѣсу и количеству сухого остатка, но такъ какъ это не дало ему никакихъ указаній, то впоследствии онъ примѣнялъ физиологическій методъ на кроликахъ. Для опытовъ кролики брались имъ одного вѣса, возраста и по возможности однородной сопротивляемости. Въ яремную вену вводилась канюля и черезъ нее жидкость въ количествѣ по 0,5 куб. с. въ равныя промежутки времени, пока животное не умирало, или же вводилось сразу опредѣленное количество жидкости (20 куб. с.). При тинктурахъ (25 куб. с.) Bennefeld удалялъ алкоголь выпариваніемъ до полученія сухого остатка, который затѣмъ растворялъ въ водѣ, доводя до 20 куб. с.

Опыты показали, что наименьшая смертельная доза для 8 тинктуръ на 1 клгр. вѣса животного колебалась въ предѣлахъ 3,36 до 15,97 куб. с. указанного раствора, а смерть наступала въ теченіе времени отъ 11 до 54 минутъ.

Fränkel <sup>3)</sup> изслѣдовалъ крѣпость различныхъ жидкихъ

<sup>1)</sup> *Archiv d. Pharmazie* 1879. 215, 412.

<sup>2)</sup> *Inaug. Dissert. Göttingen* 1881. По рефер. *Schmidt's Jahrb.* 1883. т. 197. 200.

<sup>3)</sup> *Charité-Annalen* 1881. 6. 207.

препаратовъ наперстянки (Infusum 1:10, Tinctura и Acetum) на кураризованныхъ собакахъ отъ 10 до 18 клгр. вѣсомъ путемъ введенія имъ подъ кожу за одинъ разъ не болѣе 10 куб. с. жидкости, повторяя впрыскиваніе не чаще, чѣмъ черезъ каждыя 10 минутъ до наступленія смерти животнаго; въ послѣднихъ двухъ препаратахъ сначала удалялся алкоголь и уксусъ, остатокъ въ первомъ случаѣ разбавлялся водой до первоначальнаго объема съ прибавленіемъ опредѣленнаго количества раствора нормальной щелочи; во второмъ случаѣ остатокъ разбавлялся только водой. Количество вещества, вызывавшее пониженіе скорости біенія сердца и увеличеніе силы удара его, служило мѣриломъ.

Fränkel также отмѣчалъ давленіе крови кимографически. Онъ нашель, что тинктура наперстянки была слабѣе, нежели Acetum.

Laborde и Duquesnel <sup>1)</sup> при опредѣленіи доброкачественности дигиталина примѣняли химическія реакціи и физиологическій методъ. Они изслѣдовали два препарата, одинъ—дигиталинъ продажный, второй—полученный ими самими по способу Nativelle. Они для опытовъ брали лягушекъ. (Rana temporaria) и морскихъ свинокъ. У первыхъ они обнажали сердце, впрыскивали въ заднія лапки лягушки 1 куб. с. раствора, содержащаго 5 млгр. вещества, и наблюдали время остановки желудочка въ систолѣ, которое наступало быстрѣе послѣ дигиталина Nativelle. Различіе въ такомъ физиологическомъ дѣйствіи они изображали и графически. Эти результаты были подтверждены и опытами надъ морскими свинками при той же дозѣ, при чемъ данными для сравненія служило различное время наступленія смерти. На основаніи своихъ опытовъ они вывели заключеніе о крайней осторожности, которую слѣдуетъ соблюдать при пользованіи больныхъ дигиталиномъ.

Такимъ же путемъ Laborde <sup>2)</sup> пытался получить представленіе о химической чистотѣ и активности дигита-

<sup>1)</sup> Comptes rendus hebd. d. Séanc. et Mem. de la soc. d. Biol. 1884, XXXVI, 93.

лина, употреблявшагося въ парижскихъ лечебницахъ и отличавшагося отъ предыдущихъ химическими реакціями и болѣе слабымъ дѣйствіемъ.

Gley <sup>1)</sup>, сравнивая токсичность квабаина и строфантина опытами надъ различными животными, нашель, что при одинаковой дозѣ квабаинъ останавливаетъ сердце лягушки въ  $\frac{1}{2}$  времени въ сравненіи со строфантиномъ. Онъ сравнивалъ токсичность обоихъ препаратовъ и на морскихъ свинкахъ, кроликахъ и собакахъ, при чемъ также оказалось различіе въ токсичности указанныхъ веществъ. Препараты имъ вводились животнымъ или черезъ ушную вену (кроликамъ), или подкожно (собакамъ и морскимъ свинкамъ), при чемъ доза, вызывавшая смерть, опредѣлялась на 1 клгр. вѣса животнаго.

Reusing <sup>2)</sup> сравнивалъ вліяніе строфантина и наперстянки на сердце лягушекъ, при чемъ въ одномъ случаѣ онъ наблюдалъ эффектъ надъ обнаженнымъ сердцемъ, не вскрывая околосердечной сумки и впрыскивая препаратъ подъ кожу; въ другомъ случаѣ онъ помѣщалъ сердце въ аппаратъ Ludwig-Coats'a; для питанія сердца онъ примѣнялъ жидкость изъ 2 частей физиологическаго раствора соли и 1 ч. крови свиньи. Онъ наблюдалъ число сокращеній сердца и время остановки его въ систолѣ при различныхъ концентраціяхъ яда, а также опредѣлялъ и объемъ прошедшей черезъ сердце жидкости.

Bardet <sup>3)</sup> въ томъ же году сравнивалъ дѣйствіе различныхъ составныхъ частей наперстянки—дигиталина аморфнаго и кристаллическаго, дигиталеина (различнаго полученія) и дигитоксина. Онъ опредѣлялъ смертельную дозу на лягушкахъ и кроликахъ путемъ подкожнаго введенія воднаго или спиртоваго раствора вещества, перечисляя данныя на 1 клгр. вѣса животнаго.

Fouquet <sup>4)</sup> сравнивалъ достоинство различныхъ сортовъ

<sup>1)</sup> Comptes rendus des Séances de l'Acad. de Sciences. 1888, CVII, 348.

<sup>2)</sup> «Über die Einwirkung des Strophanthin auf das Froschherz» Inaug. Dissert. Würzburg. 1889.

<sup>3)</sup> Bulletin Mem. Soc. de Therapeut. 1880, 2 ser., XVI, 258.

<sup>4)</sup> Bulletin gener. d. Therapeut. 1892, CXXII, 71.

продажнаго дигиталина, дигитоксина и дигиталеина. Опыты имъ производились на лягушкахъ, собакахъ и кроликахъ. Какъ и Bardet, Fouquet вводилъ водный или алкогольный растворъ вещества подъ кожу животному, при чемъ токсическая доза, вызывавшая смерть въ теченіе опредѣленнаго времени, перечислялась на 1 клгр. вѣса животнаго. Попутно онъ высказалъ въ категорической формѣ мысль, что примѣненію только чистыхъ веществъ съ опредѣленнымъ дѣйствіемъ должно быть отдано преимущество передъ различными смѣсями.

Prevost <sup>1)</sup>, изучая препараты, введенные въ Швейцарскую фармакопею, изд. III, изслѣдовалъ нѣкоторые изъ нихъ, принадлежащіе къ группѣ наперстянки. Для опытовъ онъ примѣнялъ главнымъ образомъ *Rana temporaria*, считая ихъ болѣе пригодными, нежели млекопитающихъ, отличающихся иной чувствительностью (нерѣдко и идіосинкразіей) къ группѣ наперстянки. Онъ опредѣлялъ наименьшую смертельную дозу, вызывавшую смерть животнаго черезъ нѣсколько часовъ. Лягушки примѣнялись средней величины 25—30 гр. (вначалѣ онъ ихъ совершенно не взвѣшивалъ). Изъ млекопитающихъ наиболѣе чувствительными къ этой группѣ оказались морскія свинки. При опытахъ съ ними Prevost опредѣлялъ смертельную дозу, перечисленную на 100 гр. вѣса животнаго, при чемъ имъ было найдено, что изслѣдованные на лягушкахъ и свинкахъ одни и тѣ же препараты наперстянки показывали одинаковое между собой соотношеніе.

Въ 1895<sup>2)</sup> году Prevost повторилъ свои опыты съ тѣми же препаратами *Extr. Convall. majalis*,—*Digitalis fluid. u. siccum duplex*. Въ этотъ разъ онъ примѣнялъ уже *Rana esculenta*, хотя и считалъ ихъ менѣе чувствительными, нежели *Ran. temporaria*. Смертельную дозу онъ перечислялъ на 100 гр. вѣса животнаго.

Jaquet <sup>3)</sup> изслѣдовалъ діализаты наперстянки, горицвѣта

и ландыша. Для опытовъ примѣнялись лягушки *Rana tempor. u. esculenta*, которымъ при обнаженныхъ сердцахъ жидкость вводилась въ бедренные лимфатическіе мѣшки и при этомъ отмѣчалось время до наступленія остановки сердца. Онъ производилъ опыты и на кроликахъ, не отмѣчая, однако, вѣса ихъ; изслѣдовалъ вліяніе вещества на измѣненіе давленія крови и скорость біенія пульса, при чемъ жидкость вводилась черезъ сонную артерію и яремную вену. Онъ также отмѣчалъ и летальную дозу на 1 клгр. вѣса тѣла животнаго, которому вещество вводилъ подъ кожу. Сравнивая сборы травъ 1896 и 1897 г., онъ нашелъ различіе въ дѣйствіи между сборами обоихъ годовъ.

Keller <sup>4)</sup> предложилъ для опредѣленія доброкачественности наперстянки и ея препаратовъ свой методъ количественнаго опредѣленія 3-хъ составныхъ частей — дигитоксина, дигиталина и дигитонина. Для опредѣленія степени фармакологическаго дѣйствія достаточно количественнаго выдѣленія одного дигитоксина.

Fromme <sup>5)</sup> также пытался опредѣлять доброкачественность препаратовъ наперстянки химическимъ путемъ. Для этой цѣли онъ нѣсколько видоизмѣнилъ способъ Keller'a, опредѣляя количество одного лишь дигитоксина.

Bührer <sup>6)</sup> изслѣдовалъ токсичность различныхъ жидкихъ экстрактовъ и среди нихъ нѣкоторыхъ, принадлежащихъ къ сердечной группѣ. Для этой цѣли онъ примѣнялъ лягушекъ *Rana temporaria* и *R. esculenta*, пользуясь каждая двѣ недѣли свѣжимъ транспортомъ; но для каждого препарата онъ примѣнялъ одинъ и тотъ же видъ. Въ своихъ опытахъ онъ первый обратилъ вниманіе на вліяніе пола на результаты опытовъ и впослѣдствіи началъ примѣнять только самокъ. Имъ же было также обращено вниманіе и на вліяніе времени года; для выясненія его онъ повторялъ опыты въ различные періоды года. Вѣсъ животнаго онъ хотя и обозначалъ, но не перечислялъ примѣняемой дозы на таковой, по-

<sup>1)</sup> *Revue Medicale de la Suisse Romande* 1893, XIII, 505.

<sup>2)</sup> *Ibid.* 1895 XV, 453.

<sup>3)</sup> *Corresp. Centrbl. f. Schweiz. Aerzte* 1897, XXII, 326; 1898, XXIV, 745; *Schweiz. Woch. f. Chemie u. Pharmaz.* 1897, № 26.

<sup>4)</sup> *Ber. d. deutsch. pharmaz. Gesellsch.* 1897, 125.

<sup>5)</sup> *Pharmaz. Zentralhalle* 1897, 702 „Aus dem Bericht von Caesar u. Loretz in Halle“

<sup>6)</sup> *Correspondenz-blatt f. Schweiz. Aerzte* 1900, 20, 615.

видимому считая несущественнымъ колебанія его. Bühner придерживался слѣдующей методики. Онъ обнажалъ сердце, вводилъ въ бедренный лимфатическій мѣшокъ 0,5 кб. с. жидкости (экстрактъ разводился водой и различнымъ количествомъ физиологическаго раствора) и отмѣчалъ наименьшую смертельную дозу, вызывавшую остановку дѣятельности сердца въ 24 часа. При сравненіи крѣпости различныхъ препаратовъ онъ вычислялъ ее только по отношенію къ раствору, не обращая вниманія на вѣсъ животнаго. Этимъ путемъ онъ нашелъ различіе препаратовъ для Extract. fl. Digitalis въ отношеніи 1 : 4 и для Extr. Convall. majalis 1 : 2 (въ 1897 г.); въ слѣдующемъ году, спустя 1½ мѣсяца (1898 г.), тѣ же самые жидкіе экстракты оказались слабѣе, но понизились въ крѣпости въ одинаковой степени. Такое измѣненіе препаратовъ онъ приписывалъ различному реагированію лягушекъ въ различное время, считая достаточнымъ уже 2-4 недѣль для измѣненія ихъ чувствительности къ одному и тому же препарату. Вначалѣ Bühner предполагалъ, что такое измѣненіе чувствительности у лягушекъ происходитъ отъ зимней голодовки, но это имъ же было опровергнуто дальнѣйшими опытами въ декабрѣ 1899 г.

Кромѣ лягушекъ, Bühner употреблялъ для опытовъ также и кроликовъ. Онъ пользовался изолированнымъ сердцемъ кроликовъ, которымъ черезъ яремную вену вводилъ растворъ и отмѣчалъ кимографически измѣненіе пульса и давленія крови. Масштабомъ считалась средняя летальная доза, вычисленная послѣ нѣсколькихъ опытовъ и перечисленная на 1 кгрм. вѣса животнаго. Летальная же доза опредѣлялась внутривеннымъ введеніемъ раствора испытуемаго препарата черезъ каждыя 5-10 мин. до остановки сердца. При сравненіи результатовъ, полученныхъ по обоимъ методамъ, отношенія между препаратами для тѣхъ же членовъ группы оказались различными, но все же одинъ изъ препаратовъ оказался крѣпче и по одному и по другому способу.

Fränkel <sup>1)</sup> изслѣдовалъ на лягушкахъ дигитоксинъ Merck'a

<sup>1)</sup> Therapie de Gegenw. 1902, 106.

и препараты изъ группы наперстянки въ видѣ водныхъ настоекъ и тинктуръ.

Для дигитоксина онъ опредѣлялъ концентрацію раствора и абсолютное количество вводимаго гликозида, необходимое для остановки сердца въ систолѣ въ промежуткѣ времени около 1 часа, и затѣмъ сравнивалъ съ такимъ пробнымъ растворомъ водный настой и тинктуры наперстянки. Изъ 6-ти примѣненныхъ имъ водныхъ настоевъ, найденная токсическая доза колебалась между 2,3 до 6,9 кб. см., или въ отношеніи 1 : 2,75. Отношенія токсичности 6-ти тинктуръ наперстянки найдены были въ предѣлахъ 1 : 4 (доза 0,6—2,5) и 7-ми тинктуръ строфанта—1 : 60 (доза 0,015—1,0). Методика примѣнялась слѣдующая. Онъ впрыскивалъ лягушкѣ въ лимфатическіе мѣшки при обнаженномъ сердцѣ опредѣленную дозу, приблизительно 1 кб. с. раствора, вызывавшую остановку въ систолѣ черезъ 1 часъ. Если остановка сердца наступала раньше 50 минутъ и позже 1 ч. 10 мин., то Fränkel соотвѣтственно увеличивалъ или уменьшалъ дозу. Смертельную дозу онъ перечислялъ на 100 гр. вѣса тѣла лягушки. Лягушечье сердце, по его мнѣнію, представляетъ собою все, чего можно желать отъ объекта, пригоднаго для опредѣленія силы дѣйствія группы сердечныхъ средствъ. Позже онъ указываетъ, <sup>1)</sup> что въ фармакологическомъ институтѣ Гейдельбергскаго Королевскаго университета достоинство наперстянки принято считать въ единицахъ „Froscheinheit“. За единицу принята доза, которая у лягушки вѣсомъ въ 30—40 гр. вызываетъ остановку сердца въ 30 мин.; такихъ единицъ въ хорошемъ препаратѣ должно быть 50 (см. Gottlieb стр. 26; отмѣтимъ здѣсь, что это соотвѣтствуетъ по Focke V=5,0). Онъ высказываетъ пожеланіе, чтобы принятая во вниманіе различная растворимость важнѣйшихъ веществъ группы наперстянки, на основаніи физиологическаго опредѣленія крѣпости и физиологическихъ испытаній, была бы установлена въ видѣ эквивалентныхъ таблицъ для различныхъ препаратовъ.

<sup>1)</sup> Ergebn. d. Inneren Med. 1908. 1, 88—89.



для впрыскиванія; послѣ извлеченія послѣдней спиртомъ и удаленія алкоголя на водяной банѣ, остатокъ разводился водой въ отношеніи 1:40, вмѣсто 1:10, что составляло 2 $\frac{1}{2}$ % растворъ, который затѣмъ перечислялся на 10%. Онъ опредѣлялъ наименьшую смертельную дозу, вводимую въ лимфатическій мѣшокъ праваго бедра лягушки и вызывающую остановку желудочка въ систолѣ въ промежуткѣ около 2 часовъ. Найденную дозу онъ перечислялъ на 100 гр. вѣса лягушки. Для опытовъ онъ бралъ животныхъ вѣсомъ около 25 гр. и только самцовъ; вмѣстѣ съ тѣмъ онъ считалъ, что время года мало сказывается на чувствительности лягушекъ.

При изслѣдованіи *Strophanthin'a Gratus Ziegenbein* считалъ, что можно нѣсколько отступить отъ предыдущихъ правилъ; такъ, онъ примѣнялъ лягушекъ полевыхъ или водныхъ отъ 15 до 80 гр. по вѣсу, безъ различія пола, перечисляя послѣ нѣсколькихъ опытовъ, среднюю смертельную дозу на 100 гр. вѣса животнаго. По *Ziegenbein'u*, какъ и при наперстянкѣ, химическое опредѣленіе гликозида въ строфантѣ, равно какъ и фармакогностическое и микроскопическое изслѣдованіе послѣдняго, не могутъ указать на силу дѣйствія препарата, потому что на ряду со строфангиномъ можетъ находиться смѣсь еще незнакомыхъ иныхъ гликозидовъ и другихъ дѣйствующихъ началъ. Для 7-ми тинктуръ строфанта авторъ нашелъ колебанія въ отношеніи 1:7,5. При изслѣдованіи тинктуръ, онъ разводилъ ихъ въ отношеніи 1:100, при слишкомъ большой дозѣ жидкости, которую надо было вводить животному, 2—3:100. Параллельно физиологическимъ испытаніямъ онъ пользовался цвѣтовыми реакціями съ чистой сѣрной кислотой.

При химическомъ изслѣдованіи въ 1903 г. <sup>1)</sup> двухъ препаратовъ экстракта и одной тинктуры наперстянки *Ziegenbein* опредѣлилъ въ нихъ содержаніе дигитоксина, которое для первыхъ составляло 0,23%, для тинктуры же—0,25%. При физиологическомъ испытаніи на лягушкахъ онъ нашелъ наименьшую смертельную дозу для экстрактовъ—0,08 гр.

<sup>1)</sup> Apothek. Zeitung. 1903, 288.

на 100 гр. вѣса тѣла, для тинктуры же = 0,04 гр. Этими данными онъ снова подтвердилъ, что дѣйствіе наперстянки не зависитъ отъ количества содержащагося въ ней дигитоксина.

*Moschkowitsch* <sup>1)</sup> въ большой работѣ описываетъ результаты опытовъ опредѣленія физиологическимъ путемъ на лягушкахъ двухъ препаратовъ дигитоксина (*Digitoxin cr. st.* и *amorph.*) и галеновыхъ препаратовъ, приготовленныхъ имъ въ видѣ экстрактовъ и водныхъ настоевъ. Во всѣхъ сортахъ наперстянки онъ опредѣлялъ количество дигитоксина и вычислялъ количество его, приходившееся на дозу при мѣннаго экстракта или воднаго настоя наперстянки. Для своихъ опытовъ онъ пользовался *Rana temporaria*, которымъ вскрывалъ грудную полость и оставлялъ нетронутой околосердечную сумку, чтобы избѣжать подсыханія сердца. Жидкость вводилась имъ въ лимфатическій мѣшокъ праваго бедра, при чемъ отмѣчалось время отъ начала реакціи до остановки сердца въ систолѣ. Наименьшая доза, вызывавшая остановку въ теченіе часа, перечислялась на 100 гр. вѣса лягушки. Онъ вывелъ заключеніе, что лягушки реагируютъ различно, и только въ нѣкоторыхъ случаяхъ время реагированія совпадаетъ, что слѣдуетъ считаться съ вѣсомъ животнаго и что собранныя лѣтомъ свѣжія лягушки обладаютъ большею сопротивляемостью, нежели перезимовавшія въ аквариумѣ.

Далѣе онъ указываетъ, что опредѣленіе достоинства препаратовъ наперстянки однимъ физиологическимъ путемъ можетъ быть достигнуто только въ общей формѣ. Онъ полагаетъ, что индивидуальность животнаго играетъ большую роль, и для физиологическихъ опытовъ необходимо, чтобы онъ были одного рода, вида, изъ опредѣленной мѣстности и собраны въ опредѣленное время года; онъ также отмѣчаетъ, что пока совершается измѣненіе цвѣта лягушекъ (линяніе), лучше предпочесть химическій способъ опредѣленія.

Изъ многочисленныхъ авторовъ, работавшихъ надъ

<sup>1)</sup> Arch. d. Pharmaz. 1903, 241, 358.

стандардизаціей средствъ сердечной группы, больше всѣхъ далъ Focke <sup>1)</sup>, опубликовавшій рядъ статей въ продолженіе 1902—1911 гг. Подробное описаніе его методики изложено въ дальнѣйшемъ (стр. 90), въ общихъ же чертахъ она сводится къ слѣдующему. Лягушкамъ *Rana temporaria* опредѣленнаго вѣса впрыскивается  $\frac{1}{40}$  часть по вѣсу животнаго воднаго настоя наперстянки (1:10) въ бедренные лимфатическіе мѣшки при предварительномъ обнаженіи сердца, на которомъ затѣмъ наблюдаютъ систолическую остановку желудочка въ теченіе 7—15 мин., въ среднемъ  $8\frac{1}{2}$ —10 м.

Затѣмъ вычисляется вирулентность  $V$  по формулѣ  $V = \frac{P}{d \cdot t}$ , гдѣ  $p$  обозначаетъ вѣсъ лягушки,  $d$  доза  $\frac{1}{40}$  по вѣсу животнаго и  $t$  время продолжительности реакціи; при хорошихъ сортахъ изъ нѣсколькихъ опытовъ  $V$  въ среднемъ должно быть равно 4,0. Онъ находитъ преимущество своего способа передъ методомъ Fraenkel'я и Ziegenbein'a, какъ болѣе удобнаго и притомъ кратковременнаго (Kurzzzeitige Methode). Focke изслѣдовалъ цѣлый рядъ факторовъ, въ зависимости отъ которыхъ находится дѣйствіе наперстянки; такъ, онъ нашель, что время года сбора листьевъ, продолжительность и способъ ихъ сушки, равно какъ и способы храненія ихъ различно вліяютъ на достоинство препарата. Свѣжіе листья дѣйствуютъ сильнѣе, нежели старые, но вмѣстѣ съ тѣмъ предохраненные тщательно отъ доступа воздуха, свѣта и влаги, они сохраняютъ свое дѣйствіе годами. Онъ такъ же, какъ и Ziegenbein, не нашель зависимости между количественнымъ содержаніемъ дигитоксина и физиологическимъ дѣйствіемъ листьевъ наперстянки, изъ которыхъ онъ былъ полученъ.

Далѣе онъ рекомендуетъ устройство центральной камеры для изслѣдованія препаратовъ сердечной группы и

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Klin. Med. 1902, 46, 377 (5 и 8). Therapie d. Gegenw. 1902, 44; Arch. d. Pharmaz. 1903, 241, 128 и 689; Deutsche Aerzte Zeit. 1904, 274 и 292; Therap. d. Gegenw. 1904, 250; Pharm. Zeit. 1905, 19; Berlin. Klin. Woch. 1906, 642; Vierteljahr. für gerichtl. Med. u. öff. Sanit. 1906, 32, 130; Arch. d. Pharmaz. 1907, 245, 646; 1909, 247, 545; 1910, 248, 345; Deut. Med. Wochenschr. 1909, 1019 Münch. Med. Wochenschr. 1909, 661.

предлагаетъ ввести въ фармакопею свой методъ. Въ одной изъ послѣднихъ своихъ работъ Focke попутно касается метода изслѣдованія сердечныхъ средствъ на изолированномъ зердцѣ лягушки и, полемизируя со Schmiedeberg'омъ, теоретически высказывается за возможность примѣненія и этого метода для указанной цѣли <sup>1)</sup>.

Siebert <sup>2)</sup>, работая вмѣстѣ съ Ziegenbein'омъ, изслѣдовалъ препараты наперстянки и строфанта по методу Н. и А. Meyer'a (см. стр. 13). Они считаютъ стандардомъ для наперстянки препаратъ, дающій смертельную (черезъ два часа) дозу 0,04 гр. на 100 гр. вѣса лягушки, а для строфанта (настойки) 0,02 к. с. Изъ изслѣдованныхъ ими указанныхъ выше препаратовъ смертельная доза для наперстянки колебалась въ предѣлахъ 0,075 до 0,03 гр., для спиртной настойки строфанта—0,008—0,06 на 100 гр. вѣса лягушки. При изслѣдованіи различно сохранныхъ спиртныхъ настоевъ наперстянки, для слабаго найдена смертельная доза—1,5 гр. на 100 гр. вѣса и для крѣпкаго 0,5 гр.; при испытаніи же настоевъ собственнаго приготовленія смертельная доза составляла для настойки 0,4 гр. на 100 гр. вѣса лягушки, что соответствуетъ 0,04 гр. листьевъ на 100 гр.

Barger и Shaw <sup>3)</sup> изслѣдовали различные препараты наперстянки химическимъ и физиологическимъ путемъ. При химическомъ опредѣленіи достоинства препарата они находили содержаніе дигитоксина по Keller'у съ нѣкоторыми измѣненіями. При физиологическихъ опытахъ они пользовались лягушками. Опыты велись въ началѣ лѣта на самцахъ *Rana tempor.* 20—25 гр. вѣсомъ, которымъ вводилась жидкость въ количествѣ 1 куб. с. въ спинной лимфатическій мѣшокъ, и затѣмъ помѣщали въ влажную камеру и отмѣчали время остановки сердца, которое должно было наступить по истеченіи трехъ часовъ. При примѣненіи спиртныхъ настоевъ удалялся алкоголь и остатокъ растворялся въ горячей водѣ,

<sup>1)</sup> Arch. d. Pharm. 1910, 374; см. также Z. f. exper. Pathol. u. Ther. 1911, 9, 97.

<sup>2)</sup> Berlin. Klin. Wochenschr. 1903, 40, 813.

<sup>3)</sup> Pharm. Journal 1904, 19, 249.

дигитоксинъ же первоначально растворялся въ алкогольъ и разбавлялся водой до 10% крѣпости спирта. На основаніи своихъ опытовъ они нашли, что изолированный изъ настойки дигитоксинъ, вмѣстѣ съ оставшимися растворимыми въ водѣ веществами, дѣйствуетъ слабѣе, чѣмъ сама настойка, и что дигитоксинъ, изолированный по способу Keller'a, по дѣйствию показываетъ только  $\frac{2}{3}$  эффекта по сравненію съ кристаллическимъ дигитоксиномъ Merck'a. Въ заключение авторы указываютъ, что одно опредѣленіе дигитоксина по Keller'у не можетъ служить характеристикой для сужденія о крѣпости препаратовъ наперстянки, и единственнымъ путемъ для этого надо признать фізіологическій.

Каковскій <sup>1)</sup> при изученіи различныхъ лекарственныхъ средствъ примѣнялъ изолированныя сердца лягушекъ *Rana temporaria*, кроликовъ и собакъ. Онъ изслѣдовалъ водные настои, тинктуры наперстянки и цѣлый рядъ гликозидовъ, принадлежащихъ къ этой группѣ. Передъ опытомъ онъ ослаблялъ сердечную дѣятельность введеніемъ какого-либо яда и затѣмъ уже вводилъ желаемое лекарство. Онъ установилъ такимъ путемъ, что водные настои наперстянки дѣйствуютъ сильнѣе, чѣмъ тинктуры, и что водные настои, приготовленные изъ однихъ и тѣхъ же листьевъ и по одному и тому же способу, различаются между собою въ дѣйствиіи не только количественно, но даже и качественно. То же самое относится и къ тинктурамъ наперстянки.

Freund <sup>2)</sup> изслѣдовалъ на лягушкахъ и кроликахъ цѣлую группу препаратовъ наперстянки—дигиталинъ, дигиталейнъ, дигаленъ, діализатъ наперстянки (Bürger'a) и два препарата строфантина—*Strophanthin Thoms* и *Str. Merck*, съ которыми сравнивалъ также и дѣйствіе абиссинина. Лягушкамъ онъ обнажалъ сердце, которое подводилъ подъ пишущее перо, и затѣмъ наблюдалъ записи и остановку сердца послѣ введенія жидкости въ брюшную лимфатическій мѣшокъ. При опытахъ съ кроликами вводилась канюля въ

<sup>1)</sup> Диссертация 1904 г. Юрьевъ. «О вліяніи различныхъ веществъ на вырѣзанное сердце холонокровныхъ и теплокровныхъ животныхъ».

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie 1905, 1, 557.

сонную артерію, и посредствомъ записей наблюдалось измѣненіе давленія крови, что и служило показаніемъ относительной дѣйствительности лекарства.

Santesson <sup>1)</sup> сравнивалъ различные препараты строфанта—сѣмена, тинктуры, строфантинъ, взятые изъ различныхъ аптекъ въ Стокгольмѣ. Изъ сѣмянъ онъ готовилъ экстрактъ, который растворялъ въ водѣ. Опытъ онъ производилъ на лягушкахъ, при чемъ пользовался слѣдующимъ способомъ. Онъ взвѣшивалъ лягушку и вводилъ ей жидкость въ брюшную лимфатическій мѣшокъ черезъ ротъ. Лягушка оставалась свободной, не привязанной, но для наблюденія пульса Santesson придерживалъ ее на спинѣ и вводилъ черезъ пищеводъ стеклянную палочку, что нѣсколько выпячивало сердце кнаружи. Когда замѣчалось измѣненіе сокращенія сердца, онъ обнажалъ его для болѣе точнаго наблюденія остановки въ систолѣ. Доза, вызывавшая у лягушки вѣсомъ въ 50 гр. остановку сердца черезъ 30 мин. считалась имъ основной. Для полученія ея онъ вычислялъ среднюю дозу, вызывавшую остановку сердца у различнаго вѣса животныхъ, и затѣмъ перечислялъ на 50 гр. вѣса, при чемъ принимались во вниманіе только тѣ лягушки, у которыхъ сердце останавливалось черезъ 30 мин. При опытахъ съ лягушками онъ установилъ колебанія въ силѣ для различныхъ сѣмянъ и тинктуръ строфанта въ отношеніи 1:4 и 1:4,53; болѣе сильно реагируютъ сорта строфанта, дающіе съ концентрированной сѣрной кислотой зеленое окрашивание.

Кромѣ того, Santesson работалъ на изолированномъ сердцѣ лягушки *R. temporaria* въ аппаратѣ Williams'a; питательной жидкостью служила смѣсь 1 ч. бычачьей крови и 2 ч. 0,7% поваренной соли. Онъ наблюдалъ частоту пульса, измѣненіе объема (плетисмографически) его и скорость циркуляціи изслѣдуемой жидкости (количество омывающей жидкости въ 1 м.). Въ этомъ случаѣ онъ отмѣчалъ среднюю летальную дозу на 50 куб. с. питательной жидкости, приводившую къ остановкѣ сердца въ систолѣ черезъ 30 мин.

<sup>1)</sup> Scandianaw. Arch. f. Physiolog. 1905. 17, 389.

Однако, полученные данные не дали никакого соответствия между обоими способами, что онъ объяснялъ тѣмъ, что ядъ неравномерно распредѣлялся въ жидкости. Точно также и при испытаніи строфантина тоже не получилось соответствія между обоими способами; строфантинъ, окрашивающійся въ красный цвѣтъ сѣрной кислотой, дѣйствуетъ на всю лягушку сильнѣе, чѣмъ окрашивающійся сѣрной кислотой въ зеленый цвѣтъ; на изолированное сердце, наоборотъ, первый дѣйствуетъ слабѣе въ 2—3 раза, чѣмъ послѣдній. Характерно еще, что при изслѣдованіи строфантина на изолированное сердце не наблюдалось никакого учащенія пульса, въ то время, какъ на цѣльныхъ лягушкахъ онъ былъ замѣтенъ.

Въ заключеніе Santesson высказывается за то, что при опредѣленіи доброкачественности матеріала химическое изслѣдованіе должно идти рука объ руку съ физиологическимъ, но въ виду того, что физиологическая стандартизация очень хлопотлива и сложна вслѣдствіе зависимости отъ цѣлага ряда условій: времени года, пола, вѣса, т° и т. п. опредѣленія слѣдуетъ сосредоточить въ какомъ-нибудь центральномъ учрежденіи. Онъ высказывается также и о необходимости имѣть чистый химическій препаратъ, который, обладая постоянными свойствами, могъ бы быть примѣнимъ передъ каждымъ изслѣдованіемъ галеновыхъ препаратовъ.

Dixon <sup>1)</sup> въ статьѣ, посвященной вообще вопросу о биохимической стандартизации лекарствъ, въ частности сердечныхъ средствъ, считаетъ лягушекъ наиболѣе подходящими животными для стандартизованія наперстянки; при примѣненіи ихъ должно быть принято во вниманіе время года, такъ какъ онѣ наиболѣе чувствительны лѣтомъ и наименѣе весною, но ихъ способность реагировать въ теченіе года измѣняется не болѣе, чѣмъ почти на 50%. Для опытовъ онъ предлагаетъ брать самцовъ вѣсомъ въ 25 гр., сохраняемыхъ въ наиболѣе нормальныхъ условіяхъ. Тинктура, разбавленная одинаковымъ количествомъ воды, впрыскивается въ спинной лимфатическій мѣшокъ, и 6 капель этой разжижен-

ной тинктуры должны вызвать систолическую остановку сердца черезъ 1 часъ. Dixon предлагаетъ это количество тинктуры считать за стандартную физиологическую единицу, и если нѣкоторыя тинктуры не соответствують этой крѣпости, т. е. для того же эффекта нужно больше капель, то полученные при опредѣленіи данныя (количество капель, нужныхъ для одной физиологической единицы) должны быть на этикеткѣ отмѣчены, чтобы врачи могли бы съ этимъ указаніемъ считаться; если же тинктура крѣпче, то соответственнымъ разбавленіемъ слѣдуетъ привести ее къ нормѣ.

Авторъ думаетъ, что предложенный выше способъ могъ бы быть тщательно проконтролированъ параллельными изслѣдованіями надъ кроликами. Далѣе <sup>1)</sup>, Dixon сравниваетъ съ торговыми сортами типичные галеновые препараты (стандарты), специально для него изготовленные по Британской фармакопей изъ хорошихъ сырыхъ матеріаловъ; при этомъ онъ для удобства сравненія перечисляетъ на 100 гр. вѣса лягушки количество капель, идущее на 1 физиологическую единицу. Для Tinct. Digitalis, Scillae и Strophanthi торговые препараты оказались слабѣе стандартовъ въ нѣсколько разъ, а для одного препарата Tinc. Strophanthi даже въ 9,7 разъ.

Haynes <sup>2)</sup> произвелъ сравнительное изслѣдованіе дѣйствія трехъ важныхъ членовъ группы сердечныхъ средствъ—наперстянки, строфанта и морского лука. Тинктуры изъ нихъ онъ тщательно готовилъ самъ, согласно прописи Британской фармакопей. Опыты онъ велъ на лягушкахъ и кроликахъ; на первыхъ онъ опредѣлялъ наименьшую смертельную дозу каждаго препарата, впрыскиваемую въ спинной лимфатическій мѣшокъ и вызывавшую остановку сердца въ систолѣ; онъ произвелъ сравнительные опыты на кроликахъ съ этими же препаратами, вводя лекарство въ желудокъ и наблюдая измѣненія давленія крови. Въ дополненіе Haynes изслѣдовалъ крѣпость указанныхъ препаратовъ на изолированномъ сердцѣ кроликовъ, примѣняя видоизмѣненный способъ Langendorff'a

<sup>1)</sup> l. c., стр. 754.

<sup>2)</sup> Bio-Chem. Journal 1906, 1, 63 no Edmunds and Halle. Bulletin Hygienic Laboratory 1908, № 48 (December).

<sup>1)</sup> Pharm. Journal 1905, 155.

и сравнивая главнымъ образомъ вліяніе на скорость и силу біенія сердца. Какъ и нѣкоторые другіе авторы, онъ высказываетъ мысль, что замѣна галеновыхъ препаратовъ чистыми выдѣленными изъ нихъ веществами не можетъ быть допустима, такъ какъ послѣднія требуютъ еще большей стандартизации, чѣмъ галеновые препараты.

Wang <sup>1)</sup> при изслѣдованіи норвежскихъ листьевъ наперстянки пользовался методомъ Focke. Хотя V было получено не высокое, но въ среднемъ равномерное. При испытаніи старыхъ листьевъ опыты ясно показывали пониженіе токсичности въ зависимости отъ длительности ихъ хранения. Изслѣдуя по сп. Focke, онъ, однако, вносилъ измѣненія такого рода, что обнажалъ сердце лягушки послѣ впрыскиванія; далѣе онъ указываетъ на затрудненіе въ точномъ опредѣленіи конца реакціи и постановилъ считать таковымъ остановку циркуляціи крови въ желудочкѣ. Впрыскивалъ онъ такимъ образомъ, что дѣлалъ на кожѣ надрѣзъ и черезъ него вводилъ канюлю въ лимфатическій мѣшокъ. При изслѣдованіи препарата, полученнаго отъ фирмы С. и L., дозы давались большія, чѣмъ  $\frac{1}{50}$ , почему V получилось въ одномъ случаѣ=4,9, въ другомъ=4,5; такъ, для лягушки, вѣсомъ въ 30,5 гр., введенная доза равна 0,85 гр., въ 40 гр.—1,5, въ 31 гр.—0,90 и т. д. При испытаніи листьевъ, сохранившихся съ 1884 г., Wang получилъ V = 3,2 и съ 1898 г. V = 4,4.

Löwy <sup>2)</sup> изслѣдовалъ настой наперстянки въ различныхъ условіяхъ: при нейтральной реакціи, при прибавленіи соляной кислоты и пепсина въ количествѣ, соответствующемъ нахожденію ихъ въ желудкѣ, при щелочной реакціи, свѣжеизготовленный и по истеченіи нѣкотораго времени по изготовленіи и т. д. Онъ впрыскивалъ всегда 1 куб. с. жидкости лягушкѣ вѣсомъ въ 20 гр. и затѣмъ обнажалъ сердце, наблюдая время остановки желудочка въ систолѣ.

Edmunds <sup>3)</sup>, желая опредѣлить однородность имѣющихся

<sup>1)</sup> Festschr. f. Oloff Hammarsten. Upsala. 1906, XXI.

<sup>2)</sup> Wien. Klin. Woch. 1906, 19, 1157.

<sup>3)</sup> J. Amer. Med. Associat. 1907, 1744 по Edmunds and Halle. Bulletin Hygien. Laboratory 1908, № 48, Decembr.

на рынкѣ препаратовъ наперстянки и строфанта, изслѣдовалъ 17 тинктуръ первыхъ и 6 вторыхъ. Между ними были и стандартизованныя физиологическимъ путемъ, среди которыхъ два препарата изъ одного и того же источника дали отношеніе 1:2. Четыре не стандартизованныхъ препарата другого источника дали отношеніе 1:4. Для изслѣдованія примѣнялся методъ Famoulener'a и Lyons'a (стр. 12) съ такой разницей, что конечной реакціей считалась остановка не только желудочка, но и предсердія.

Позднѣе Edmunds совместно съ Halle <sup>1)</sup> произвели очень обстоятельную работу по изслѣдованію галеновыхъ препаратовъ сердечной группы англійскаго и американскаго рынка. При этомъ они пользовались различными методами для одновременнаго выясненія наиболѣе пригоднаго изъ нихъ. Они опредѣляли наименьшую смертельную дозу на мышахъ, морскихъ свинкахъ, кошкахъ и лягушкахъ, пользуясь для послѣднихъ также методомъ Houghton'a. Примѣняя и методъ Focke, они его измѣняли лишь въ томъ отношеніи, что передъ обнаженіемъ сердца разрушали головной мозгъ. На лягушкахъ они примѣняли также 1-часовой методъ и, наконецъ, производили опыты на изолированныхъ сердцахъ лягушекъ. Не всѣ препараты испытывались всѣми способами, однако, на основаніи произведенныхъ опытовъ, авторы вывели заключеніе, что препараты, найденные слабыми или крѣпкими по одному методу, показываютъ то же и по другому, хотя и безъ точнаго соотношенія. Изъ всѣхъ примѣненныхъ ими способовъ они считаютъ наиболѣе равноцѣнными два приѣма на лягушкахъ: 12-ти часовый методъ Houghton'a (см. стр. 29) и 1-час. методъ съ обнаженіемъ сердца. Послѣдній сводится къ тому, что при методикѣ, аналогичной способу Focke или Gottlieb'a и Fraenkel'я, лягушка, послѣ введенной ей дозы вещества, должна погибнуть черезъ 1 часъ. Методъ Focke, какъ таковой, отвергается ими по той причинѣ, что у него время реакціи ограничено, вслѣдствіе чего, по ихъ мнѣнію, препаратъ, трудно

<sup>1)</sup> l. c. «The Physiological Standardisation of Digitalis».

всасываемый, даетъ реакцію болѣе слабую, чѣмъ препаратъ, быстро всасываемый, и наоборотъ.

При изслѣдованіи авторами на изолированномъ сердцѣ оказалось, что полученные при этомъ результаты не согласуются съ таковыми другихъ методовъ на лягушкахъ, и они объясняютъ это тѣмъ, что, при смѣшеніи многихъ галеновыхъ препаратовъ съ питающей сердце жидкостью, образуются смолистые осадки, распредѣляющіеся въ жидкости неравномѣрно.

Hatcher<sup>1)</sup> при изслѣдованіи различныхъ рыночныхъ тинктуръ строфанта пользовался способомъ Fraenkel'я — опредѣленія наим. дозы, вызывающей у лягушки остановку желудка въ состояніи систолы черезъ 1 часъ, и полученныя данныя сравнивалъ, перечисляя на 100 гр. вѣса животнаго. Параллельно онъ сравнивалъ дѣйствіе препаратовъ также на кошкахъ и собакахъ, наблюдая время наступленія рвоты послѣ отравленія животнаго. Онъ полагаетъ, что проявленіе этого симптома можетъ служить въ извѣстной степени показателемъ крѣпости даннаго препарата, но, принимая во вниманіе возможность различнаго реагированія рвотнаго центра, онъ все же считаетъ болѣе правильнымъ пользоваться методомъ остановки сердца въ систолѣ.

Позже Hatcher совмѣстно съ Brody<sup>2)</sup> пользовался для своихъ опытовъ кошками, какъ болѣе чувствительными по сравненію съ крысами, мышами и др. животными. Авторы вводили въ бедренную вену опредѣленную дозу вещества и отмѣчали смертельную дозу на 1 клгр. вѣса животнаго. Исходнымъ веществомъ они считали Oubain (Strophanthinum crystallisat.) и опредѣлили дозу его на 1 кгр. вѣса кошки равной 0,1 млгр. Эту дозу они считаютъ „кошачьей единицей“. Для сравненія другихъ препаратовъ съ Oubain'омъ, напр., наперстянки, они вводили не смертельную дозу ея и затѣмъ опредѣляли, какое количество Oubain'a еще необходимо ввести, чтобы животное погибло. Разница между установленной смертельной дозой Oubain'a (0,1 млгр.) и ко-

1) J. Am. Medic. Associat. 1907, 1177 по Edmunds and Halle z.

2) Amer. Journal of. Pharmacy 1910, 360.

личествомъ, введеннымъ послѣ испытываемаго вещества, соотвѣтствуетъ токсичности послѣдняго, которое перечислялось затѣмъ на кошачью единицу. Такъ они получили слѣдующія эквивалентныя количества различныхъ препаратовъ для 1 кошачьей единицы:

Strophanthin cryst . . . . .	0,1	млгр.
” amorph. Merck . . . . .	0,17	”
Digitalis German . . . . .	82,0	”
” Anglic. . . . .	92,0	”
Strophanthus Kombé . . . . .	3,0	” и т. д;

для препаратовъ наперстянки (Infus. и Tinct.) доза на одну кошачью единицу колеблется отъ 91,0 до 106,0 млгр.

Къ опытамъ на лягушкахъ они относятся отрицательно по двумъ ими формулированнымъ причинамъ: по причинѣ различной всасываемости животными даже близкихъ препаратовъ, какъ, напр., кристаллическаго и аморфнаго строфантина, и невозможности по признакамъ дѣйствія препаратовъ на лягушкахъ переносить эту картину на человека<sup>1)</sup>.

Gottlieb<sup>2)</sup> въ своихъ статьяхъ въ общей формѣ высказывается за преимущество химическаго выдѣленія составныхъ частей лекарственнаго растительнаго матеріала и точной ихъ дозировки. Однако, такъ какъ это не во всѣхъ случаяхъ возможно, особенно, напр., при примѣненіи наперстянки, гдѣ слѣдуетъ предпочитать галеновые препараты выдѣленнымъ составнымъ частямъ, то въ такихъ случаяхъ, говоритъ Gottlieb, необходимо примѣнять физиологическую

1) Не могу, однако, не отмѣтить страннаго противорѣчія въ ихъ сужденіи объ ихъ же методѣ на кошкахъ, который они считаютъ довольно удачнымъ, такъ какъ они-де получали равномѣрные и правильные результаты. Въ дальнѣйшемъ, однако, они же указывали, что имъ приходилось имѣть дѣло и съ такими кошками, которыя давали отклоненіе результатовъ на 50%, при чемъ причины этого явленія, какъ сами авторы указываютъ, удовлетворительно объяснить имъ не удается.

2) Therap. d. Gegenw. 1901, 216; Münch. Med. Wochenschr. 1908 1265; Gottlieb u. Tambach, Ibid., 1911, 11; Gottlieb u. Meyer, Die experimentelle Pharmakologie 1910, 256—258.

стандардизацію въ видѣ „единицъ“, подобно тому, какъ это примѣняется при опредѣленіи крѣпости сыворотокъ. Онъ предлагаетъ считать за единицу наименьшее количество испытуемаго раствора, введенное въ лимфатическій мѣшокъ лягушки *Rana temporaria* вѣсомъ въ 30 гр. и вызывающее систолическую остановку желудка въ 30 мин. По его указаніямъ свѣжеизготовленный настой долженъ содержать въ себѣ по крайней мѣрѣ 40—50 единицъ въ 1 грм. примѣненныхъ листьевъ. Для клиническаго сужденія о достоинствѣ различныхъ препаратовъ этой группы, указываетъ Gottlieb, было бы чрезвычайно важно пріучиться употреблять однородный масштабъ сравненія въ формѣ какихъ-либо единицъ. При этомъ Gottlieb оговариваетъ, что такимъ путемъ можно было бы успѣшно сравнить между собою различные препараты одного и того же представителя сердечной группы, но это сравненіе не должно быть примѣнимо къ препаратамъ различныхъ представителей, напр., строфантина и дигиталина.

Въ 1908 г. появилась на русскомъ языкѣ работа Маддисона<sup>1)</sup>, въ которой опредѣлялось достоинство различныхъ галеновыхъ препаратовъ на Одесскомъ рынкѣ. Авторъ изслѣдовалъ между прочимъ нѣкоторыя тинктуры строфанта, но онъ ограничился только опредѣленіемъ удѣльнаго вѣса, количества сухого остатка, количества минеральныхъ веществъ и кислотности.

Souton<sup>2)</sup> сравнивалъ достоинства различныхъ тинктуръ наперстянки. Для этой цѣли онъ пользовался изолированнымъ сердцемъ кролика. Животныхъ онъ примѣнялъ вѣсомъ въ 3-4 фун. и черезъ вѣнечные сосуды онъ пропускалъ растворъ тинктуры 1:200 въ жидкости Locke или Ringer'a. Сокращенія сердца онъ записывалъ кривыми до остановки еѳо. Послѣднее считалось съ момента, когда правое предсердіе переставало сокращаться. Существенныхъ результатовъ онъ не получилъ и никакихъ выводовъ не

<sup>1)</sup> Диссертація 1908. Одесса. «Къ вопросу о галеновыхъ препаратахъ».

<sup>2)</sup> The British Medical Journal, 1908, 1, 310.

сдѣлалъ, такъ какъ сердца кроликовъ давали слишкомъ рѣзкія колебанія.

Lutzkaja<sup>1)</sup>; придерживаясь въ главныхъ чертахъ условій предложенныхъ Focke, изслѣдовала чистыя вещества и нѣкоторые препараты группы наперстянки. При опытахъ съ дигитоксиномъ она не придерживалась точно дозы, установленной Focke, а вначалѣ вводила одинаковое количество дигитоксина различнымъ по вѣсу животнымъ, затѣмъ она вводила дозу, вызывавшую остановку желудка приблизительно черезъ 10 мин.; далѣе она вела опыты, какъ во второмъ случаѣ, но съ алкогольнымъ растворомъ дигитоксина, разведеннымъ съ 0,6% соли; вездѣ она вычисляла V по формулѣ Focke:  $V = \frac{P}{d \cdot t}$ .

При изслѣдованіи наперстянки опредѣлялось количество дигитоксина и V. Отношеніе между этими двумя величинами она назвала „Quotient“ (частное). Этимъ масштабомъ она пользовалась при сравненіи испытанія настоя листьевъ 1:10, приготовленнаго воднымъ путемъ, и тѣхъ же листьевъ, смоченныхъ въ теченіе 12 час. 70% алкоголемъ, и затѣмъ уже изготовленнымъ изъ нихъ воднымъ настоемъ. Полученныя данныя сравнивались съ количествомъ дигитоксина, и въ среднемъ въ обоихъ случаяхъ „Quotient“ получался почти одинаковый.

Въ общемъ, какъ она указываетъ, получается впечатлѣніе, что при хорошихъ сортахъ листьевъ водный настой ихъ показываетъ полное дѣйствіе, и въ растворъ переходитъ достаточное количество дигитоксина. Lutzkaja, отмѣчая короткое время въ методѣ Focke для всасыванія всего яда, высказываетъ предположеніе, что болѣе крѣпкій препаратъ, но трудно всасываемый, можетъ дать меньшій эффектъ, нежели слабый, но всасываемый гораздо быстрѣе, какъ это, напр., ею установлено на дигаленѣ.

Изъ ея опытовъ съ дигиталиномъ и дигитоксиномъ на лягушкахъ она выводитъ заключеніе, что соотношеніе между соотвѣтственными дозами неодинаково на лягушкахъ и на человѣкѣ, и что результаты опытовъ на лягушкахъ

<sup>1)</sup> Arch. internat. de Pharmakod. et de Therapie 1908, 77.

не могут быть перенесены на суждение о терапевтическом эффектѣ на человекѣ.

Reed и Vanderkleed <sup>1)</sup> примѣнили способъ физиологическаго изслѣдованія препаратовъ гр. сердечныхъ средствъ на морскихъ свинкахъ. Для опытовъ примѣнялись морскія свинки вѣсомъ въ 240 гр., которымъ подъ кожу впрыскивалась опредѣленная доза жидкости, приводившая къ смерти черезъ 1½—2 часа. По мнѣнію авторовъ, трудность приготовления нормированныхъ препаратовъ наперстянки зависитъ отъ дѣйствія различныхъ составныхъ частей, по меньшей мѣрѣ трехъ гликозидовъ—дигиталина, дигитоксина и дигиталеина. На основаніи своихъ опытовъ они установили соотношеніе между количествомъ выдѣленнаго по способу Keller'a дигитоксина и физиологическимъ дѣйствіемъ листьевъ и считаютъ достаточно хорошимъ масштабомъ для опредѣленія достоинства листьевъ количественное опредѣленіе дигитоксина.

Heffter <sup>2)</sup> сравнивалъ достоинства четырехъ сортовъ строфантина химическимъ и физиологическимъ путемъ. Изслѣдованы были одинъ кристаллическій—Strophanthin G. (Thoms'a) и три аморфныхъ—Strophanthin M. (Merck'a), Strophanthin B. (Boering.) и Str. Sch. (Schuchard). При химическомъ изслѣдованіи онъ опредѣлялъ цвѣтотворныя реакціи гликозидовъ и продукты ихъ гидролиза. Изъ Strophanthin'a am. B. ему удалось выдѣлить кристаллическій строфантинъ, названный имъ Strophanthin cryst. B., который давалъ цвѣтовую реакцію, какъ и S. G. Оба они отличались цвѣтовыми реакціями отъ аморфныхъ препаратовъ. При сравненіи дѣйствія ихъ на лягушкахъ вѣсомъ въ 20—30 гр. вводилась доза вещества, вызывавшая систолическую остановку желудочка въ 30 мин., которая затѣмъ перечислялась на 50 гр. вѣса животнаго. Отношеніе кристаллическихъ препаратовъ S. G. и B. къ аморфнымъ получилось равнымъ 1:1,3. При опытахъ на кроликахъ препараты впрыскивались въ ушную вену и затѣмъ наблюдалось различіе въ смертельной дозѣ. И въ

<sup>1)</sup> Amer. Journ. of Pharmacy 1908, 80, 110 (по Apoth. Ztg. 1908, 539).

<sup>2)</sup> Therap. Monatschh. 1909, XXIII, 45.

этомъ случаѣ кристаллическіе препараты оказались сильнѣе аморфныхъ въ 1½—2 раза. Изъ аморфныхъ препаратовъ Strophanthin M. оказался въ 1½ раза сильнѣе строфантина B. и Sch. Изъ своихъ опытовъ Heffter вывелъ заключеніе, что аморфные торговые препараты строфантина различаются между собой и въ химическомъ и въ фармакологическомъ отношеніи, почему примѣненіе ихъ въ терапіи, особенно интравенозное, должно быть принято съ большою осторожностью.

Martin <sup>1)</sup> при изслѣдованіи физиологическимъ путемъ нѣкоторыхъ галеновыхъ препаратовъ обратилъ особенное вниманіе на сердечныя средства—наперстянку, строфантъ и морской лукъ. Онъ примѣнялъ двухчасовой методъ, подобно Ziegenbein'у, но послѣ введенія опредѣленной дозы лягушкѣ въ спинной лимфатическій мѣшокъ, онъ наблюдалъ остановку сердца, не вскрывая лягушки; сначала онъ слѣдилъ за свободно сидящей лягушкой и, когда она уже не реагировала на прикосновеніе къ ней, онъ опредѣлялъ подъ микроскопомъ остановку кровообращенія въ плавательной перепонкѣ лапки. Затѣмъ только онъ обнажалъ сердце лягушки и опредѣлялъ, въ какой стадіи оно остановилось. Martin находитъ болѣе удобнымъ примѣнять лягушекъ, нежели иныхъ животныхъ, для физиологической стандартизаціи сердечныхъ средствъ.

Rising <sup>2)</sup> описываетъ различные способы для опредѣленія доброкачественности препаратовъ наперстянки и приходитъ къ выводу путемъ экспериментальныхъ данныхъ, что изолированный дигитоксинъ даетъ только 10% дѣйствія самого препарата. Для своихъ опытовъ онъ пользовался методомъ Focke, переводя полученное V (перечисленное на 1 гр. листьевъ) на соотношеніе къ V, полученному съ дигитоксиномъ, выдѣленнымъ изъ того же количества наперстянки (1 гр.).

Houghton <sup>3)</sup> впервые опубликовалъ еще въ 1898 г.

<sup>1)</sup> Chemist and Druggist. 1909, July 31, 213; см. также Pharm. Journ. 1909, 150.

<sup>2)</sup> Apothek. Zeit. 1910, 979 (рефератъ).

<sup>3)</sup> The Lancet June 19, 1909, 1744; The Pharm. Journal 1909 № 2400, 472; № 2401, 504; The Americ. Journ. of Pharm. Octob. 1909, 461.

свой методъ для физиологической стандардизации со строфантиномъ. Онъ нашель, что смертельная доза различныхъ сердечныхъ средствъ постоянна по отношению къ вѣсу лягушки опредѣленнаго размѣра и вида. Въ 1909 г. онъ пропагандируетъ свой методъ на съѣздѣ по прикладной химии въ Лондонѣ, какъ несложный и очень удобный способъ для стандардизации галеновыхъ препаратовъ сердечной группы.

Его способъ состоитъ въ томъ, что опредѣляется наименьшая смертельная доза для лягушекъ въ 13—20 гр. вѣсомъ. При одинаковой и правильной дозѣ изъ пяти лягушекъ черезъ 12 час. должны погибнуть 3—4 (подробнѣе изложено на стр. 75). Найдя такую дозу, онъ исчисляетъ крѣпость препарата въ сердечныхъ тоническихъ единицахъ (С. Т. Е.—по англійски Н. Т. U.). Для каждаго члена группы онъ устанавливаетъ опредѣленное количество С. Т. Е., чтобы можно было судить о крѣпости препарата при назначеніи его больному.

Werschinin <sup>1)</sup> производилъ опыты на изолированныхъ сердцахъ лягушекъ въ аппаратѣ Williams'a съ веществами гр. наперстянки—Digitoxin cryst. Merck, G-Strophanthin Thoms и аморфный Strophanthin Boeringer'a. Онъ вводилъ въ преддверіе желудочка двойную канюлю Kronecker'a, вмѣсто сердечной канюли Williams'a, примѣняя исключительно сердце R. temporaria, погруженное въ физиологическій растворъ соли, при чемъ сокращенія его онъ записывалъ плетисмографически.

На основаніи своихъ опытовъ онъ нашель, что 0,5 mgr. дигитоксина и строфантина—G, прибавленныхъ къ 50 куб. см. протекающей Ringer'овской или соляной жидкости, вызвали остановку желудочка въ систолѣ, какъ и 0,05 mgr. строфантина В. При подкожномъ введеніи въ лимфатическій мѣшокъ лягушки Strophanthin В. также сильнѣе дѣйствуетъ, чѣмъ остальные препараты. Одновременно съ этимъ Werschinin дѣлаетъ весьма интересное наблюдение, что если при уменьшеніи концентраціи доза въ нѣкоторыхъ случаяхъ остано-

вливала сердце въ діастолѣ, то присутствіе около  $\frac{1}{3}$  кроличьей крови или сыворотки въ протекающей жидкости значительно усиливало дѣйствие сердечнаго яда и настолько благопріятствовало дѣйствию веществъ гр. наперстянки, что малыя дозы, которыя, напр., въ соляномъ растворѣ вызвали остановку желудочка въ діастолѣ, въ данномъ случаѣ приводили всегда къ остановкѣ въ систолѣ.

Treudelenburg <sup>1)</sup> сравнивалъ интенсивное дѣйствие различныхъ гликозидовъ сердечной группы на изолированное сердце лягушки Rana esculenta. Онъ примѣнялъ самцовъ въ 40—60 гр. вѣсомъ. Вводя канюлю обыкновеннымъ способомъ въ аорту, онъ пропускалъ Ringer'овскую жидкость, къ которой прибавленъ былъ изслѣдуемый растворъ яда. Работу сердца онъ записывалъ кимографически, а время работы сердца отмѣчалъ съ момента отравленія его до остановки въ систолѣ. Параллельно онъ примѣнялъ способъ введенія яда въ той же концентраціи въ лимфатическій мѣшокъ лягушки и отмѣчалъ время остановки сердца въ систолѣ. Онъ не нашель соотношенія между обоими способами и объясняетъ это тѣмъ, что въ одномъ случаѣ дѣйствію яда подвергается только одинъ органъ, во второмъ—весь организмъ лягушки. Онъ не нашель также соотношенія между дѣйствіемъ различныхъ веществъ при ихъ эквивалентной концентраціи и при разныхъ температурахъ.

По предложенію Schmiedeberg'a Krailsheimer <sup>2)</sup> пытался установить способъ опредѣленія токсичности разныхъ представителей гр. наперстянки на изолированномъ сердцѣ лягушки въ аппаратѣ Williams'a. Его работа предшествовала опытамъ самого Schmiedeberg'a, о которыхъ рѣчь будетъ дальше, и Krailsheimer изслѣдовалъ только химически однородныя вещества этой группы—дигитоксинъ, строфантинъ G, антиаринъ, олеандринъ, дигиталинъ, дигиталинъ и эритрофлеинъ. Для первыхъ трехъ веществъ одинаковая доза въ 0,1 mgr. вызвала остановку желудочка въ среднемъ въ одинаковое время. При 0,1 mgr. олеандрина остановка же-

<sup>1)</sup> Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol. 1909, 60, 328.

<sup>1)</sup> Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol. 1909, 61, 256.

<sup>2)</sup> Ibid, 1910, 62, 296.

лудочка произошла въ промежуткѣ времени, вдвое больше предыдущаго; такая же доза эритрофлеина вызвала остановку на 10 мин. скорѣе, нежели при первыхъ трехъ веществахъ. Гораздо слабѣе по дѣйствию, въ сравненіи съ 0,1 млгр. дигитоксина, при одинаковомъ времени оказались дигиталинъ (доза = 0,3 млгр.) и дигиталеинъ (4 млгр.).

Послѣ этихъ результатовъ уже самъ Schmiedeberg <sup>1)</sup> сравнивалъ дѣйствіе водныхъ настоевъ трехъ сортовъ наперстянки съ растворомъ Strophanthin'a G, вычисляя при этомъ соотношеніе между количествомъ листьевъ наперстянки и строфантина, вызывающихъ остановку желудочка въ одинаковое время. Онъ указываетъ на возможность опредѣлять такимъ путемъ съ достаточной точностью достоинство наперстянки, но отмѣчаетъ, что для практическихъ цѣлей этотъ способъ не всегда можетъ быть примѣнимъ, такъ какъ не всегда легко опредѣлить различныя условія, вліяющія на результаты опытовъ. Результаты эти зависятъ главнымъ образомъ отъ состоянія испытываемаго животнаго и хорошаго состоянія его сердца, воспримчивости къ данному яду, которая зависитъ въ свою очередь отъ времени года и др. условій. Данныя при изслѣдованіи на сердцѣ лягушки показываютъ, что дѣйствіе на сердце различныхъ сортовъ наперстянки непостоянно, и что поэтому нельзя его выражать въ какихъ-либо опредѣленныхъ величинахъ, называя ихъ „сердечными лягушечьими единицами“ (Froschherzeinheiten), либо данныя, полученные непосредственно на лягушкахъ, рискованно перечислять на „лягушечьи единицы“ (Froscheinheiten).

Разбирая методъ Focke, Schmiedeberg приводитъ существенныя возраженія противъ него. Такъ, при настоѣ 1:10, примѣняемомъ Focke, въ растворъ переходитъ всего лишь около  $\frac{2}{3}$  дѣйствующихъ веществъ, и поэтому такой настой не можетъ дать нормальнаго показанія, т. е. полнаго дѣйствія листьевъ, а также еще и потому, что при пропусканіи настоя черезъ холстъ и послѣдующемъ выжиманіи, дигитоксинъ, частью и дигиталинъ, переходитъ въ настой въ

<sup>1)</sup> Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. 1910, 62, 305.

звѣшанномъ состояніи; поэтому можетъ случиться, что при испытаніи листьевъ наперстянки приготовленные изъ нихъ по Focke насыщенные водные настои могутъ показывать одинаковое дѣйствіе, несмотря на то, что сами листья могли бы содержать различныя и нерѣдко недостаточныя количества составныхъ частей. Онъ указываетъ, что при приготовленіи болѣе разбавленнаго воднаго настоя, напр., въ отношеніи 1:100, всѣ дѣйствующія составныя части переходятъ въ настой вполнѣ, но по Focke тогда невозможно вывести опредѣленіе силы дѣйствія. Это даетъ Schmiedeberg'у право считать свой методъ болѣе правильнымъ. Для своихъ же опытовъ на изолированномъ сердцѣ онъ примѣнялъ водный настой въ отношеніи 1:100, какъ это обыкновенно примѣняется въ терапіи, и изъ этого настоя бралъ нужное количество для смѣшенія съ питающей сердце жидкостью. Кромѣ того, онъ указываетъ на отсутствіе въ формулѣ Focke обратной пропорціональности между впрыснутымъ количествомъ яда и временемъ наступленія остановки сердца. По его мнѣнію, при опытахъ съ увеличиваемой дозой яда время (t) убываетъ быстрѣе, нежели нарастаетъ количество яда.

Сопоставляя свои данныя съ полученными Krailsheimer'омъ, Schmiedeberg обращаетъ вниманіе на очень важное обстоятельство—различное реагированіе сердца лягушки въ различное время года. Такъ, напр., 0,1 млгр. строфантина въ январѣ и февралѣ останавливала работу сердца черезъ 25 мин., а въ августѣ и сентябрѣ черезъ 31 м.; 0,15 же млгр. этого гликозида въ первые мѣсяцы останавливали сердце гораздо раньше (13 м.), чѣмъ 0,2 млгр. въ послѣдніе (23 м.).

Straub <sup>1)</sup>, дѣлая обзоръ физиологическихъ методовъ опредѣленія цѣнности (токсичности) лекарственныхъ веществъ вообще и въ частности наперстянки, соглашается съ необходимостью примѣненія для послѣдняго физиологическихъ методовъ. Для этого онъ предлагаетъ пользоваться изслѣдованіями на изолированномъ сердцѣ <sup>2)</sup> лягушки, пред-

<sup>1)</sup> Münch. Med. Wochenschr. 1910, 1941.

<sup>2)</sup> Biochemische Zeitschrift 1910, 28, 392.

лагая свой методъ, по которому черезъ желудочекъ изъ особой воронки вводится опредѣленное неизмѣнное количество изслѣдуемаго раствора. Сердце имѣетъ только одинъ выходъ въ воронку, и поэтому питающая или отравленная жидкость неустанно всасывается въ сердце и выталкивается имъ же. По поводу метода Focke онъ высказываетъ мнѣніе, что въ опытныхъ рукахъ автора этотъ методъ можетъ давать правильные и постоянные результаты, но сомнѣвается, чтобы это могло быть достигнуто разными изслѣдователями. Онъ полагаетъ, что лучшіе результаты можно получать на изолированномъ органѣ по его методу.

Joanin <sup>1)</sup> изслѣдовалъ по методу Focke наперстянку изъ Vosges и другихъ провинцій. Колебанія токсичности находились въ предѣлахъ 1,5—5,6. Въ среднемъ для французскихъ сортовъ наперстянки онъ считаетъ возможнымъ установить V равнымъ не болѣе 3,0. Однимъ изъ важныхъ факторовъ сохранности листьевъ онъ считаетъ содержаніе влаги въ нихъ не свыше 2%. Онъ ссылается на указанія Focke и Wolff'a о способѣ сушки и считаетъ особенно хорошимъ примѣненіе способа Perrot et Goris <sup>2)</sup>, состоящаго въ стерилизаціи листьевъ въ парахъ алкоголя.

Burmann <sup>3)</sup> сравнивалъ химическимъ и физиологическимъ способомъ кристаллическій дигитоксинъ Merck'a, аморфный дигитоксинъ, полученный имъ по способу Keller'a изъ діализата наперстянки и названный псевдодигитоксиномъ, и аморфный дигитоксинъ, выдѣленный имъ изъ дигалена. Какъ химически, такъ и физиологически кристаллическій препаратъ отличался отъ аморфныхъ, но послѣдніе оказались между собой идентичными. При физиологическихъ изслѣдованіяхъ онъ пользовался методомъ Focke, методомъ опредѣленія „лягушечьихъ единицъ“ Gottlieb'a, а также опредѣленіемъ токсической дозы на 1 клгр. вѣса кролика.

Авторъ, въ виду различной индивидуальности лягушекъ, высказывается за химическую стандартизацію препара-

<sup>1)</sup> Bulletin des Sciences Pharmacologiques. Decembre 1910—XVII.

<sup>2)</sup> Ibid., Juillet 1909, № 7.

<sup>3)</sup> Bullet. de la Societ. chimique de France 1910, [IV] 7, 973; см. также Schweiz. Wochenschr. f. Chem. u. Pharmaz. 1910. 28, 410.

ратовъ наперстянки и, пока невозможно въ нихъ опредѣлять всю сумму дѣйствующихъ веществъ, рекомендуетъ опредѣлять хотя бы количество одного дигитоксина.

Въ слѣдующей своей статьѣ <sup>1)</sup> онъ критикуетъ методъ Focke и Gottlieb'a и указываетъ, что данныя, получаемыя по сп. Focke, не могутъ быть перенесены на сужденіе о терапевтическомъ дѣйствіи препарата. Тамъ же Burmann указываетъ, что, такъ какъ при подкожномъ введеніи вещества остановка сердца находится въ зависимости отъ индивидуальности животнаго (лягушки) при равныхъ прочихъ условіяхъ, то, чтобы ослабить ея вліяніе, онъ прибѣгнулъ къ интравенозному введенію яда черезъ бедренную вену при обнаженномъ сердцѣ. Лягушки при этомъ примѣнялись различнаго вѣса, но доза—одинаковая, и V исчислялось по формулѣ Focke. Но и послѣ этихъ изслѣдованій авторъ остался при прежнемъ мнѣніи, что химическое опредѣленіе гликозидовъ имѣетъ большее значеніе, чѣмъ физиологическій методъ испытанія.

Въ послѣдней своей статьѣ Focke <sup>2)</sup>, возражая критикующему его методъ Schmiedeberg'у (см. стр. 32), доказываетъ путемъ экспериментальныхъ данныхъ, что фильтрованіе настоя наперстянки черезъ бумагу, вату или холстъ безразлично; все же онъ предлагаетъ предпочесть холстинку и затѣмъ пропустить настой черезъ вату. При сравненіи данныхъ, полученныхъ имъ при испытаніи на лягушкахъ водныхъ настоевъ наперстянки въ отношеніи 1:10 и 1:100 (послѣдній путемъ сгущенія приводится также къ концентраціи 1:10), Focke нашелъ, что въ первомъ случаѣ дѣйствующихъ веществъ въ растворъ переходитъ всего, примѣрно, на 10% меньше (74%), чѣмъ во второмъ (84%), и поэтому примѣняемый по его методу настой не можетъ оказать существеннаго вліянія на результаты опредѣленія доброкачественной наперстянки.

Приведенный историческій обзоръ рисуетъ намъ ясно картину положенія, въ которомъ находился къ началу

<sup>1)</sup> Schw. Woch. f. Ch. u. Ph. 1911, № 16, 218 и № 17, 231.

<sup>2)</sup> Arch. der Pharmaz. 1911, 249, 323.

предпринятой мною работы вопросъ о физиологическомъ нормированіи (стандардизированіи) сердечныхъ средствъ. Мы видимъ, какъ много труда уже вложено въ разбираемый вопросъ и какъ мало, однако, получено положительныхъ результатовъ.

Предложено много разнообразныхъ способовъ, но нѣтъ ни одного вполне удовлетворительнаго; о каждомъ изъ способовъ мнѣнія разныхъ авторовъ иногда непримиримо расходятся.

Въ дальнѣйшихъ главахъ, гдѣ приведенъ разработанный мною экспериментальный матеріалъ, мнѣ представляется, что мнѣ удалось подмѣтить тѣ условія опытовъ, благодаря несоблюденію которыхъ различные авторы получаютъ несхожіе результаты.

Условія эти, по крайней мѣрѣ для наиболѣе удобнаго метода Focke, а слѣдовательно, и схожихъ съ нимъ, выдѣлены, разработаны и, благодаря этому, намѣченъ путь, по которому, быть можетъ, удастся теперь разнымъ авторамъ получать тождественные результаты при изслѣдованіи препаратовъ сердечной группы.

Пользуясь вездѣ однимъ и тѣмъ же методомъ изслѣдованія, можно будетъ получить таблицу (шкалу) для средствъ сердечной группы и, какъ мнѣ представляется, только тогда можно будетъ перейти къ дальнѣйшему важному вопросу объ установленіи соотношенія показаній шкалы съ терапевтическимъ эффектомъ.

Съ этого только момента возможна будетъ столь необходимая въ затронутомъ вопросѣ плодотворная совмѣстная работа испытательной лабораторіи и клиники.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.

## Сравненіе метода Fоске и Houghton'a.

Прежде чѣмъ остановиться болѣе подробно на способѣ Fоске и Houghton'a, мною были предварительно продѣланы изслѣдованія по методу Ziegenbein'a и Gottlieb'a. Былъ приготовленъ алкогольный экстрактъ, согласно указаніямъ Ziegenbein'a <sup>1)</sup>, алкоголь былъ удаленъ на водяной банѣ и остатокъ разведенъ водой въ отношеніи 1:40. Различныя дозы полученной при этомъ эмульсіи впрыскивались шприцомъ Праваца въ правое бедро лягушки и наблюдалось время остановки въ состояніи систолы предварительно обнаженнаго сердца лягушки въ предѣлахъ около 2-хъ часовъ.

По Gottlieb'у впрыскивался настой наперстянки 1:10 также въ различныхъ дозахъ съ такимъ расчетомъ, чтобы обнаженное сердце остановилось въ систолѣ въ теченіе времени около 30 мин. Лягушки брались вѣсомъ въ 30 грм.

Однако, приготовленіе экстракта въ первомъ случаѣ и самыя опыты въ обоихъ случаяхъ (30 мин. и 2 часа) требуютъ много времени; наблюденія ряда опытовъ весьма утомительны, и кромѣ того является опасеніе неправильнаго реагированія сердца вслѣдствіе возможнаго вліянія на ходъ реакціи неизбежнаго подсыханія сердца при столь длительномъ его обнаженіи. При опытахъ по методамъ Fоске и Houghton'a этихъ возраженій нѣтъ, и это сразу ставитъ эти методы въ болѣе выгодное положеніе и дѣлаетъ ихъ разработку болѣе рациональной.

Оба послѣдніе метода, преслѣдуя одну и ту же цѣль опредѣленія доброкачественности сердечныхъ средствъ, отличаются между собой способомъ введенія лягушкамъ ис-

<sup>1)</sup> Archiv der Pharmazie 1902, 454.

пытуемаго вещества и наблюдениемъ эффекта въ различныхъ условіяхъ.

При изслѣдованіи по способу Focke во всѣхъ дальнѣйшихъ опытахъ строго соблюдались слѣдующія условія: примѣнялись лягушки вѣсомъ отъ 20 до 30 гр.; сохранялись онѣ при  $t^{\circ}$  12—14° С. и только наканунѣ опытовъ вносились въ опытную комнату; температура окружающаго воздуха въ опытной комнатѣ поддерживалась между 18—20° С., а самый опытъ производился большей частью при 19,5°. Настой наперстянки 1:10 готовился въ день опыта; листья брались въ видѣ порошка въ количествѣ 2,5 гр., которые въ инфундиркѣ обливались 25 кб. с. кипящей дистиллированной воды; сосудъ съ настоемъ ставился затѣмъ на 30 м. на водяную баню. По истеченіи этого времени настой процеживался черезъ льняную колатурку и сильно выжимался; недостающее количество жидкости до 25 кб. с. дополнялось водой, которой предварительно промывался выжатый остатокъ листьевъ. Когда такимъ образомъ все было подготовлено къ опыту, взвѣшивалась лягушка (р), прикрѣплялась къ пробковой подкладкѣ и обнажалось сердце; затѣмъ наблюдалось бѣненіе его, при чемъ скорость ударовъ въ минуту считалась нормальной въ среднемъ при 50 ударахъ. Далѣе впрыскивалась въ оба бедренные лимфатическіе мѣшка доза, согласно формулѣ  $\frac{P}{d \cdot t}$ , гдѣ  $d = \frac{1}{40}$  по вѣсу лягушки, отмѣчалось время впрыскиванія и остановки сердца въ систолѣ; при этомъ въ расчеты принимались лишь тѣ опыты, гдѣ время работы сердца послѣ впрыскиванія настоя укладывалось въ промежуткѣ 7-15 мин. (t). Согласно упомянутой формулѣ,—вычислялось V; изъ нѣсколькихъ V, обыкновенно не менѣе 4-хъ, вычислялось среднее V.

По способу Houghton'a лягушки примѣнялись вѣсомъ отъ 17 до 20 гр. для препаратовъ наперстянки и отъ 15 до 17 гр. для строфанта съ такимъ расчетомъ, чтобы лягушки при опытахъ той же серіи колебались въ вѣсѣ между собой въ предѣлахъ не болѣе 3 гр. Условія хранения лягушекъ до самыхъ опытовъ соблюдались тѣ же, какъ и при способѣ Focke, о чемъ сказано выше. Самый опытъ производился въ нѣсколькихъ серіяхъ, по пяти лягушекъ въ каждой, при чемъ въ первыхъ примѣнялись различныя дозы вещества, въ послѣдней — одинаковыя.

Въ первой серіи пяти лягушкамъ вводились пробныя дозы вещества, съ послѣдовательнымъ ихъ увеличеніемъ, на 1 гр. вѣса лягушки

и наблюдалась граница смертельной дозы къ концу двѣнадцатаго часа. Во второй серіи граница дозы суживалась въ предѣлахъ двухъ дозъ предыдущаго опыта—одной, при которой лягушка погибла и другой, при которой еще осталась жива. Въ третьемъ опытѣ границы еще болѣе суживались, и наименьшая смертельная доза, при которой погибали лягушки, примѣнялась уже для 4-й окончательной серіи, въ которой изъ пяти лягушекъ должны были погибнуть по крайней мѣрѣ три. Жидкость вводилась въ количествѣ около 0,5 кб. см. при помощи длинной и узкой пипетки, раздѣленной на соты доли и снабженной внизу полой иглой; наполненной испытуемой жидкостью пипеткой съ иглой прокалывалось мягкое мышечное дно ротовой полости лягушки такъ, чтобы конецъ иглы проникъ въ брюшной лимфатическій мѣшокъ, куда выпускалось изъ пипетки требуемое количество жидкости; послѣ этого лягушку помѣщали въ сосудъ съ проточной водой на 12 час.; это предѣлъ времени для правильной дозы, при которой не менѣе трехъ и не болѣе четырехъ лягушекъ должно было погибнуть \*). При расчетѣ результатовъ опытовъ каждыя 10 наименьшихъ смертельныхъ дозъ считались, согласно Houghton'у, за одну сердечную тоническую единицу С. Т. Е. Количество реальныхъ сердечныхъ тоническихъ единицъ вычислено по отношенію къ Extract. fl. Digitalis P. D. & C°, приготовленному на заводѣ 17/ix 1910 г. (см. ниже) и принятому мною за стандартъ \*\*), съ которымъ вначалѣ тутъ же производились параллельныя опыты.

При изслѣдованіи другихъ препаратовъ наперстянки и строфанта настой или разведеніе готовились такъ, чтобы они соответствовали 10% настою Folium Digitalis. Разведенія дѣлались физиологическимъ растворомъ поваренной соли (0,7%).

Для сравненія обоихъ методовъ изслѣдованы были слѣдующіе препараты, по возможности уже стандартизованные по тому или другому способу:

\*) Болѣе подробно методика способа Houghton'a изложена въ III-ей главѣ на стр. 75.

\*\*) Количество С. Т. Е. получается дѣленіемъ единицы на 10 наименьшихъ смертельныхъ дозъ, т. е. опредѣляется количество наименьшей смертельн. дозъ въ 1 гр. (1 кб. с.) вещества. Считая же 10 такихъ дозъ за 1 С. Т. Е., узнаемъ, сколько С. Т. Е. заключается въ 1 гр. или 1 кб. см. вещества.

Folium Digitalis	фирмы	Caesar u. Loretz,
"	"	Schollmeyer,
"	"	Снапиръ и С-вья (Россия),
Extractum fluidum Digitalis	"	Parke, Davis & C°
		(2 препарата),
Digitalon	"	P. D. & C° (3 препарата),
Digalen	"	Hoffmann La Roche
		(2 препарата),
Semen Strophanthi	"	C. u. L.,
Tinct. Strophanthi	"	P. D & C° (2 препарата),
Herba Adonidis vernalis	"	C. u. L.

Кромѣ того, былъ поставленъ опытъ сравненія обоихъ методовъ въ цѣляхъ контроля пониженія доброкачественности листьевъ наперстянки при ихъ храненіи. Изслѣдованію подвергался въ теченіе восьми мѣсяцевъ, одинъ разъ въ мѣсяць, препаратъ Folium Digitalis titratum C. u. L., сохранявшійся въ эксиккаторѣ надъ хлористымъ кальціемъ и окисью кальція <sup>1)</sup>

Помѣщенные ниже данныя въ таблицахъ приведены въ окончательной формѣ.

A. FOLIUM DIGITALIS и EXTRACT. FL. DIGITALIS.

Fol. Digitalis фирмы Caesar u. Loretz, въ продажѣ въ видѣ порошка въ склянкахъ оранжеваго цвѣта, испытанъ физиологически по способу Focke. Показано на этикетѣ: «Fol. Digitalis titrat. pulv. Physiolog. Wirkungswert nach Dr. Focke; V (Valor)=4,0. 1910».

Fol. Digitalis отъ Schollmeyer'a представляетъ мелко изрѣзанные листья наперстянки; испытанъ физиологически по методу Ziegenbein'a <sup>2)</sup>. Показано на этикетѣ: «Wirkungswert: 0,04 gr.=100 gr. Fg. \*) Geprüft 19/ix 1909».

Fol. Digitalis отъ крупной русской оптовой фирмы Сна-

<sup>1)</sup> И. Гольбергъ. «Къ вопросу о храненіи Folium Digitalis». Фарм. Журн. 1911, № 22.

<sup>2)</sup> Arch. d. Pharmaz. 1902, 454.

\*) 0,04 гр.—количество вещества, вызывающее у лягушки въ 25 гр. среднего вѣса остановку сердца въ систолѣ черезъ 2 часа, но перчаточное на 100 гр. вѣса животного.

пиръ и С-вья \*)—обыкновенные высушенные листья наперстянки, частью бурые, частью зеленые.

Extract. fl. Digitalis Parke, Davis & C°—обыкновенный жидкій экстрактъ, изготовленный на 70° спиртѣ, одна часть котораго соотвѣтствуетъ одной части наперстянки. Изслѣдованы были два препарата—одинъ, болѣе старый, приготовленный 28/iv 1908 г., съ надписью на этикетѣ: «Extractum fluidum Digitalis. Standardised Physiologically». Другой препаратъ приготовленъ 17/ix 1910 г. На этикетѣ показано: «Extr. fluid. Digit. Standardised Physiologically. 65 N. T. U.». (Принять мною за стандартъ).

Изъ листьевъ наперстянки для изслѣдованія, какъ указано выше, изготовлялся всегда свѣжій водный настой въ отношеніи 1:10, жидкая же вытяжка (Extr. fl.) разбавлялась физиологическимъ растворомъ также до отношенія 1:10, т. е. до крѣпости, равной настою.

При изслѣдованіи были получены слѣдующія данныя.

„Folium Digitalis“ Caesar'a и Loretz'a.

По Focke.

Даты	T° по Ц.	p.	d.	t.	v.	Среднее V.
4 x	19,5	25,0	0,65	12	3,2	} 3,38
		23,0	0,58	11 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	3,4	
		23,0	0,58	13	3,1	
		25,0	0,65	10	3,8	

По Houghton'у (въ окончательной серіи).

№ лягушекъ.	Вѣсъ въ грм.	Доза на 1 грм. вѣса лягушки.	Количество вприснутой жидкости въ куб. см.	Результатъ черезъ 12 час.
5/x 1	18	0,0014	(0,25 )	ум. —
2	18	0,0014	(0,25 )	ум. +
3	19	0,0014	(0,265 )	жив.
4	19	0,0014	(0,265 )	ум. +
5	20	0,0014	(0,28 )	ум. +

Наименьшая смертельная доза 0,0014 = С. Т. Е. 61.

\*) Фирма эта находится въ Кременчугѣ (Полт. губ.) и сообщила что наперстянка, присланная ею, урожая 1910 г.

Folium Digitalis Schollmeyeria.

По Focke.

Даты	Т° по Ц.	р.	d.	t.	V.	Среднее V.
24/iv	20°,5	24,0	0,6	15	2,7	} 2,93
		27,0	0,68	13 <sup>1/2</sup>	3,0	
		28,0	0,7	13	3,1	

По Houghton'y.

№№ ля-гушекъ.	Вѣсъ въ грм.	Доза на 1 грм. вѣса лягушки.	Количество впрыснутой жидкости въ кб. стм.	Результатъ черезъ 12 час.	
16/x1	1	18	0,0013	(0,23)	жива
	2	19	0,0013	(0,25)	ум. +
	3	20	0,0013	(0,26)	ум. +
	4	18	0,0013	(0,23)	ум. +
	5	19	0,0013	(0,25)	жива

Наименьшая смертельная доза 0,0013 = С. Т. Е. 66.

„Folium Digitalis“ Снапира и С-вей.

По Focke.

Даты	Т° по Ц.	р.	d.	t.	V.	Среднее V.
15/x.	19°5 20°	24,0	0,6	13 <sup>1/2</sup>	3,0	} 2,85
		20,0	0,5	14 <sup>1/2</sup>	2,8	
		26,0	0,65	15	2,7	
		26,0	0,65	14	2,9	

По Houghton'y.

№№ ля-гушекъ.	Вѣсъ въ грм.	Доза на 1 грм. вѣса лягушки.	Количество впрыснутой жидкости въ кб. стм.	Результатъ черезъ 12 час.	
15/x	1	18	0,0013	(0,23)	ум. +
	2	18	0,0013	(0,23)	ум. +
	3	19	0,0013	(0,25)	ум. +
	4	20	0,00125	(0,25)	жив.
	5	18	0,00125	(0,22)	ум. +
	6	19	0,00125	(0,24)	ум. +

Наименьшая смертельная доза 0,00125\* = С. Т. Е. 68.

\*) Вслѣдствие временнаго недостатка въ лягушкахъ нужнаго вѣса. не было сдѣлано окончательнаго опыта съ дозой въ 0,00125 на 5 лягушкахъ, но результатъ приведенной таблицы уже съ ясностью указываетъ на искомую наименьшую смертельную дозу.

„Extractum fl. Digitalis“ P. D. & Co (отъ 28/iv 1908 г.).

По Focke.

Даты	Т° по Ц.	р.	d.	t.	V.	Среднее V.
18/ix	19°5	25,0	0,65	11	3,5	} 3,72
		26,0	0,65	13 <sup>1/2</sup>	3,0	
		24,0	0,6	8	5,0	
		23,0	0,58	13	3,1	
		24,0	0,6	10	4,0	

По Houghton'y.

№№ ля-гушекъ.	Вѣсъ въгрм.	Доза на 1 грм. вѣса лягушки.	Количество впрыснутой жидкости въ кб. стм.	Результатъ чрезъ 12 час.	
24/ix	1	18	0,00175	(0,315)	жив.
	2	19	0,00175	(0,33)	ум. +
	3	20	0,00175	(0,35)	ум. +
	4	18	0,00175	(0,315)	ум. +
	5	19	0,00175	(0,33)	ум. +

Наименьшая смертельная доза 0,00175 = С. Т. Е. 49.

„Extractum fl. Digitalis“ P. D. & Co (отъ 17/ix 1910).

По Focke.

Даты	Т° по Ц.	р.	d.	t.	V.	Среднее V.
11/x	18°5	25,0	0,65	9	4,3	} 4,92
		23,0	0,58	10	4,0	
		24,0	0,6	7 <sup>1/2</sup>	5,3	
		24,0	0,6	7 <sup>1/2</sup>	5,3	
	19°5	26,0	0,65	7	5,7	

По Houghton'y.

№№ ля-гушекъ.	Вѣсъ въгрм.	Доза на 1 грм. вѣса лягушки.	Количество впрыснутой жидкости въ кб. стм.	Результатъ чрезъ 12 час.	
7/x	1	19	0,0013	(0,25)	ум. +
	2	20	0,0013	(0,26)	ум. +
	3	18	0,0013	(0,23)	ум. +
	4	19	0,0013	(0,25)	жив.
	5	20	0,0013	(0,26)	ум. +

Наименьшая смертельная доза 0,0013 = С. Т. Е. 66\*). Этотъ препаратъ принять за стандартъ при вычисленіи С. Т. Е.

\*) При наив. смерт. дозѣ 0,0013 количество С. Т. Е.  $\frac{1}{0,0013 \cdot 10} = 77$ ; фирмой же на заводѣ для давн. экстракта наив. см. доза установлена 0,0015, а слѣдовательно,  $\frac{1}{0,0015 \cdot 10} = 66$  С. Т. Е.

Изъ полученныхъ данныхъ видно, что оба способа, предназначенные для одной и той же цѣли, даютъ различные результаты \*). Различіе ихъ въ нѣкоторыхъ случаяхъ такъ велико, что тотъ же самый испытуемый продуктъ по одному способу долженъ быть признанъ вполне удовлетворительнымъ, по другому — никуда негоднымъ; такъ, напр., «Fol. Digitalis Schollmeyer'a»  $V=2,87$ , количество С. Т. Е. = 66; «Fol. Digitalis Снапира»  $V=2,85$ , количество С. Т. Е. = 68. Въ другихъ случаяхъ, какъ, напр., при листьяхъ отъ фирмы Caesar и Loretz, по обоимъ способамъ товаръ оказывается ниже нормы, но по Focke онъ слабѣе на 15,5%, а по Houghton'у всего на 7,6% ( $V=3,38$ ; количество С. Т. Е. = 61).

Б. DIGITALON.

Digitalon Parke, Davis & Co представляет собою безалкогольный (какъ указываетъ фабрика) діализатъ Fol. Digitalis,

\*) Не лишены интереса данныя получившіяся съ жидкой вытяжкой наперстянки — препаратомъ, стандартизованнымъ по способу Houghton'a при его изготовленіи на фабрикѣ. Препарат, изготовленный (17/ix 1910 г.) и испытанный мною по обоимъ способамъ 7/x и 11/x, былъ принятъ за стандартъ, и, по сравненію съ нимъ, вычислено для всѣхъ остальныхъ препаратовъ количество С. Т. Е. По даннымъ опыта надо признать, что наши лягушки чувствительнѣе къ американской наперстянкѣ, чѣмъ лягушки американскія, ибо отъ того же самого препарата въ приблизительно одинаковыхъ условіяхъ (комнатная температура, одинаковая величина животныхъ, предварительная выдержка въ комнатѣ и пр.) въ Америкѣ лягушки погибали при дозѣ въ 0,0015 на 1 гр. вѣса, для нашихъ же лягушекъ смертельная доза уже 0,0013; по способу Focke, гдѣ берется всегда 1/40 вѣса лягушки, сердечный желудочекъ прекращаетъ свою дѣятельность скорѣе, вслѣдствіе чего получается высокое  $V=4,92$ , что соответствуетъ самой первоначальной цифрѣ Focke (5,0), отъ которой онъ самъ вскорѣ долженъ былъ отказаться, ибо германскій рынокъ не былъ въ состояніи постоянно давать товаръ такого качества.

Вмѣстѣ съ тѣмъ, изъ изслѣдованныхъ образцовъ только жидкая вытяжка наперстянки дала правильное соотношеніе между обоими способами, отвѣчая при этомъ высшимъ требованіямъ по нимъ обоимъ. Достойно вниманія, что другой препаратъ жидкой вытяжки, приготовленный на фабрикѣ 28/iv 1908 г., далъ также соответствіе между обоими способами; но въ обоихъ случаяхъ оказалось, что отъ долгаго хранения (2 1/2 года) вирулентность понизилась, при чемъ по способу Focke пониженіе отвѣчаетъ 24,4%, по способу же Houghton'a — 25,8%.

къ которому для стойкости прибавленъ хлоретонъ; испытанъ физиологически по способу Houghton'a. На этикетѣ обозначено: 6 Н. Т. У. \*), т. е. препаратъ въ 10 разъ слабѣе изготовляемаго той же фирмой Extr. fl. Digitalis, о которомъ рѣчь была выше.

Изслѣдованію были подвергнуты три сорта. Одинъ, болѣе старый (1909 г.), совершенно не давшій удовлетворительныхъ результатовъ ни по одному методу; другой препаратъ приготовленный въ лабораторіи фирмы 5 мая 1910 г., и наконецъ, болѣе свѣжій, отъ 8 августа 1910 г. Послѣдній препаратъ былъ испытанъ двояко: въ присутствіи хлоретона и по удаленіи его нагрѣваніемъ на водяной банѣ \*\*).

Digitalon при испытаніи не разбавлялся физиологическимъ растворомъ, такъ какъ онъ самъ по себѣ соответствуетъ Fol. Digital. въ отношеніи 1:10.

Препаратъ, приготовленный 5/iv 1910 г.  
По сп. Focke.

Мѣсяць и число.	Т° С	p.	d.	t.	V.	Среднее V.
11/x 1910 г.	19°,5	26,0	0,65	27	V не вычислялось, такъ какъ время во всѣхъ опытахъ неудовлетвори- тельно, т. е. не въ пределахъ 7—15 минутъ.	
		25,0	0,65	5 1/2		
		25,0	0,65	35		
		24,0	0,60	6 1/2		
		28,0	0,70	18 1/2		
		23,0	0,58	17 1/2		

По сп. Houghton'a.

Мѣсяць и число.	№ лягушекъ.	Вѣсъ въ грм.	Доза на 1 гр вѣса лягушки.	Колич. вприсн. жид. въ куб. с.	Результатъ черезъ 12 час.
29/xi 1910 г.	1	19	0,0168	0,32	умерла +
	2	19	0,0168	0,32	жива
	3	20	0,0168	0,34	умерла +
	4	19	0,0168	0,32	жива +
	5	20	0,0168	0,34	жива

Наименьшая смертельная доза 0,0168 = С. Т. Е. 5,1.

\*) Количество С. Т. Е. при точномъ расчетѣ должно было бы быть 6,6, но фирма округляетъ число до 6.

\*\*) Испарившаяся часть жидкости была восполняема добавленіемъ воды до первоначальнаго объема дигиталона

Препаратъ, приготовл. 8/III 1910 г.  
По сп. Focke.

Мѣсяць и число.	Т° С.	р.	d.	t.	V.	Среднее V.
4/III 1911 г.	19°5	25.0	0,63	(15 <sup>1/2</sup> )	—	} 3,41
		25.0	0,63	12	3,33	
		23.0	0,58	9	4,41	
		25.0	0,63	14 <sup>1/2</sup>	2,74	
		23,0	0,58	12 <sup>1/2</sup>	3,17	

По сп. Houghton'a.

Мѣсяць и число.	№№ лягу- шекъ.	Вѣсъ въ грм.	Доза на 1 гр. вѣса лягушки.	Колич. впрысн. жидк. въ куб. с.	Результатъ черезъ 12 ч.
4/III 1911 г.	1	18	0,016	0,29	умерла +
	2	19	0,016	0,31	жива
	3	20	0,016	0,32	умерла +
	4	20	0,016	0,32	» +
	5	20	0,016	0,32	жива

Наименьшая смерт. доза 0,016 = С. Т. Е. 5,36.

Тотъ же препаратъ (отъ 8/III 1910 г.) по удаленіи  
хлоретона на водяной банѣ.

По сп. Focke.

Мѣсяць и число.	Т° С.	р.	d.	t.	V.	Среднее V.
11/III 1911 г.	19°5	25,0	0,63	10	3,97	} 4,52
		26,0	0,65	7	5,71	
		23,0	0,58	10	3,97	
		24,0	0,60	9	4,44	

По сп. Houghton'a.

Мѣсяць и число.	№№ лягу- шекъ.	Вѣсъ въ грм.	Доза на 1 гр. вѣса лягушки.	Колич. впрысн. жидк. въ куб. с.	Результатъ черезъ 12 час.
11/III 1911 г.	1	17	0,014	0,24	умерла +
	2	18	0,014	0,25	жива
	3	19	0,014	0,27	умерла +
	4	17	0,014	0,24	» +
	5	18	0,014	0,25	жива

Наименьшая смерт. доза 0,014 = С. Т. Е. 6,1.

Для сравненія препаратовъ дигиталона и степени ихъ  
измѣняемости за норму (стандартъ) былъ также взятъ пре-  
паратъ Extr. fl. Digitalis P. D. & Co, изслѣдованный мною  
1/х 1910 г., и для котораго было найдено V=4,92, а коли-  
чество С. Т. Е.=66 (см. стр. 45).

Какъ видно изъ таблицы, для препарата, приготовлен-  
наго 5 мая 1910 г., при изслѣдованіи по спос. Focke не уда-  
лось получить ни одного удовлетворительнаго V, что можно  
было бы счесть за указаніе на совершенную недоброкаче-  
ственность даннаго Digitalon'a, результаты же испытанія по  
спос. Houghton'a и сравненіе съ Extr. fl. Digitalis указываютъ  
лишь на пониженіе токсичности въ размѣрѣ 22,7%. Что ка-  
сается слѣдующаго препарата Digitalon'a, изготовленнаго  
8 авг. 1910 г., то, вопреки частнымъ указаніямъ фирмы, что  
„хлоретонъ не долженъ причинить затрудненія въ опредѣ-  
леніи дѣйствія Digitalon'a на лягушкѣ“, мы видимъ изъ  
приведенной выше таблицы и согласно съ наблюденіями и  
Focke 1) какъ разъ обратное:—по удаленіи Chloreton'a дѣй-  
ствіе продукта сказалось сильнѣе.

Какъ въ первомъ, такъ и во второмъ случаѣ при из-  
слѣдованіи второго препарата также нѣтъ соотношенія въ  
обоихъ методахъ. Въ присутствіи хлоретона V=3,41 слабѣе  
принятаго за норму Extr. fl. Digitalis по спос. Focke на 30,7%,  
по способу же Houghton'a только на 18,8%. Во второмъ слу-  
чаѣ, при V=4,52, т. е. по удаленіи хлоретона, по спос. Focke  
наблюдается пониженіе уже только на 8,13%, по способу же  
Houghton'a на 7,57%. Хотя въ послѣднемъ случаѣ соотно-  
шеніе какъ бы выравнивается и колебанія въ % по обоимъ  
методамъ и невелики, но можно опредѣленно признать спо-  
собъ Focke болѣе чувствительнымъ.

В. DIGALEN.

Дѣйствующимъ началомъ Digalen'a по Cloetta 2) является  
аморфный дигитоксинъ, растворимый въ водѣ. Водный ра-  
створъ его въ 25% глицеринѣ представляетъ продажный

1) Arch. d. Pharmaz. 1910, 367.

2) Münch. med. Wochenschr. 1904, № 33, стр. 1466.

Digalen фирмы Hoffmann La Roche & Co. На этикетъ торговаго препарата обозначено: „1<sup>ca</sup>=0,3 mg. Digitoxinum solubile Cloetta“.

Дигаленъ служилъ матеріаломъ для многочисленныхъ лабораторныхъ изслѣдованій, при чемъ были получены довольно несхожіе результаты.

Химически Digalen былъ изслѣдованъ подробнѣ Kiliani <sup>1)</sup>; имъ было найдено, что этотъ препаратъ не содержитъ аморфнаго порошка, химически тождественнаго съ дигитоксиномъ, а представляетъ собой смѣсь. Kumoji Sasaki <sup>2)</sup> испытывалъ дигаленъ на лягушкахъ; онъ сравнивалъ настой наперстянки съ Digalen'омъ и по качественному дѣйствию нашелъ между ними полную аналогію. Löwy <sup>3)</sup> пытался выяснитъ вліяніе глицерина на резорпцію путемъ прибавленія послѣдняго къ настою листьевъ наперстянки, но въ виду того, что онъ прибавлялъ недостаточное количество глицерина (около 5%), его результаты не могутъ быть перенесены на сужденіе о дигаленѣ, въ которомъ имѣется около 25% глицерина. Focke <sup>4)</sup>, а также Lutzkaja <sup>5)</sup> при опытахъ съ дигаленомъ на лягушкахъ получили очень низкое V; такое же слабое V было найдено Lutzkaja при испытаніи раствора кристаллическаго дигитоксина съ прибавленіемъ 25% глицерина. Burmann <sup>6)</sup> изслѣдовалъ дигаленъ и съ химической стороны и съ физиологической. Онъ сравнивалъ кристаллическій дигитоксинъ, аморфный дигитоксинъ (псевдодигитоксинъ) и дигаленъ. На основаніи своихъ химическихъ и физиологическихъ данныхъ Burmann опредѣленно высказывается за содержаніе въ дигаленѣ псевдодигитоксина.

При изслѣдованіи мною болѣе стараго препарата по обоимъ методамъ не было получено сколько-нибудь удовлетворительныхъ результатовъ; при новыхъ опытахъ съ Digalen'омъ, приготовленнымъ <sup>4</sup>/<sub>17</sub>/XI 1910 г. и изслѣдованнымъ

<sup>1)</sup> Münch. med. Wochenschr. 1907, 18, 886.

<sup>2)</sup> Berlin. Klin. Wochenschr. 1905, 26, 799.

<sup>3)</sup> Wien. Klin. Wochenschr. 1906, 39, 1159.

<sup>4)</sup> Berlin. Klin. Woch. 1906, 20, 642; Arch. d. Pharmaz. 1910, 348.

<sup>5)</sup> Arch. Internat. de Pharmacod. et de Thérapie 1908, 83.

Bullet. de la Soc. chimique de France 1910 (4) 7, 973.

мною спустя 3—4 недѣли, были получены слѣдующіе результаты:

По сп. Focke.

Мѣсяць и число.	Т°. С.	p.	d.*) <sup>1</sup> / <sub>30</sub>	t.	V.	Среднее V.
30/XI 1910 г.	19°,5	22,0	0,73	17 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	}	Реакція нетипична: не обладаетъ частая діастола, при остановкѣ желудочка переходъ въ систолу незамѣтенъ. (Если выключить наименьшее и наибольшее время (4 и 31), то V = 1,2).
		22,0	0,73	31		
		25,0	0,83	29		
		25,0	0,83	30		
		26,0	0,87	4		

По сп. Houghton'a.

Мѣсяць и число.	№ лягушекъ.	Вѣсъ въ грм.	Доза на 1 гр. вѣса лягушки.	Колич. впрысн. жидк. въ куб. с.	Результатъ черезъ 12 час.
7/XII 1910 г.	1	18	0,022	0,40	жива
	2	19	0,022	0,42	умерла +
	3	20	0,022	0,44	» +
	4	19	0,022	0,42	» +
	5	20	0,022	0,44	» +

Наименьшая смерт. доза 0,022 — С. Т. Е. 3,5.

Первоначально дигаленъ мною разбавлялся въ отношеніи 1:1/2 физиологическимъ растворомъ соли, что должно было приблизительно соответствовать 10% настою Fol. Digitalis, такъ какъ имѣются указанія <sup>1)</sup>, что 1 куб. с Digalen'a соответствуетъ 0,15 грм. Folium Digitalis; однако, примѣненіе раствора такой концентраціи, равно какъ затѣмъ и неразведеннаго препарата, не дали удовлетворительнаго результата по сп. Focke; Digalen, даже примѣненный, какъ указано выше, въ количествѣ <sup>1</sup>/<sub>30</sub> по вѣсу лягушки, также не далъ ни одного удовлетворительнаго V. Такимъ образомъ, какъ

\*) Вслѣдствіе слабого эффекта d было увеличено до <sup>1</sup>/<sub>30</sub> вѣса лягушки.

<sup>1</sup> Н. Крачковъ. Основы фармакологіи 1910, II ч., стр. 45.

мы видимъ на приведенномъ опытѣ, согласно съ указаніями и самого Focke, по его способу препаратъ этотъ не поддается оцѣнкѣ и сравненію съ другими препаратами сердечной группы. Даже по сп. Houghton'a, какъ видно по количеству С. Т. Е., препаратъ нужно признать очень слабымъ.

Соотношенія между обоими методами и здѣсь не наблюдается.

### Г. SEMEN и TINCTURA STROPHANTHI.

Semen Strophanthi полученъ былъ въ видѣ порошка отъ фирмы Caesar & Loretz. На этикетѣ надпись: „Sem. Strophanthi, D. A. IV., Kombé deoleat titr. pulv.“ (V не указано).

Tinctura Strophanthi, любезно предоставленная изъ лабораторіи Parke, Davis & C<sup>o</sup> и стандартизованная физиологически, была двоякаго приготовления: а) одна,—приготовленная согласно требованіямъ американской фармакопеи; на этикетѣ надпись:

„Standard Tincture Strophanthus U. S. P.“

20 кб. с. тинктуры соотвѣтствуютъ 1 грм. Semen Strophanthi (т. е. 1:20).

б) Другая тинктура приготовлена согласно требованіямъ англійской фармакопеи; написано на этикетѣ: „Standard Tincture Strophanthus B. P. 1898“. 40 кб. с. тинктуры соотвѣтствуютъ 1 грм. Semen Strophanthi (т. е. 1:40).

Количество С. Т. Е. на склянкахъ не обозначено.

Ни въ одной изъ статей Focke мною не найдено описанія методики опытовъ по отношенію къ Semen Strophanthi. Для Tinct. Strophanthi (германскаго препарата) Focke <sup>1)</sup> принимаетъ разведеніе съ водой въ отношеніи 1:20, лягушкѣ впрыскиваетъ  $\frac{1}{50}$  часть по вѣсу ея и полученное V помножаетъ на 20, согласно разведенію. Такимъ образомъ, если послѣ разведенія получилось  $V=5,0$ , то V для неразведенной тинктуры исчисляется равнымъ 100.

Такъ какъ Tinct. Strophanthi, согласно нашей, германской и интернаціональной фармакопее, готовится въ отношеніи 1:10, то для изслѣдованія Semen Strophanthi мною былъ приготовленъ водный настой сразу въ отношеніи 1:200

<sup>1)</sup> Arch. d. Pharmazie 1910, 348.

(1:10.20, см. выше). Полученное V оказалось выше 5-ти; при дальнѣйшемъ разведеніи 1:300\*), какъ это видно изъ приводимой дальше таблицы, получено  $V=5,23$ , а это по отношенію къ настою 1:10 (какъ это принято для приготовления Tinct. Strophanthi) составляетъ  $5,23 \cdot 30 = 156,9$  или  $V = 157$ . Полученное V указываетъ на довольно высокое качество продукта\*\*).

По методу Houghton'a для чистаго Semen Strophanthi\*\*\*) мѣнимальная смертельная доза найдена  $= 0,000008$ , или по отношенію къ тинктурѣ 1:10 — 0,00008, что составляетъ С. Т. Е. 1250.

Houghton <sup>1)</sup> устанавливаетъ для Tinct. Strophanthi 1:10. наименьшую смертельную дозу въ среднемъ  $= 0,0000833$ , что соотвѣтствуетъ 1200 С. Т. Е. Такимъ образомъ, препаратъ Caesar'a и Loretz'a въ отношеніи 1:10, имѣющій 1250 С. Т. Е., почти соотвѣтствуетъ тому требованію, которое предъявляетъ Houghton для тинктуры, приготовленной въ такомъ же отношеніи.

Semen Strophanthi Kombé ф. Caesar & Loretz.  
По сп. Focke.

Число и мѣсяць.	Т° С.	р.	d <sup>1</sup> /co	t.	V.	Среднее V.
14/III 1911	19°5	21,0	0,42	10 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	4,76	} 5,23
		25,0	0,50	9	5,55	
		21,0	0,42	(5 <sup>1</sup> / <sub>4</sub> )	—	
		20,0	0,40	10 <sup>1</sup> / <sub>4</sub>	4,88	
		23,0	0,46	8 <sup>3</sup> / <sub>4</sub>	5,73	

Перечисленное на Tinct. Semen Strophanthi 1:10  $V = 157$ .

\*) Дальнѣйшее разведеніе произведено было физиологическимъ растворомъ соли.

\*\*\*) Для тинктуры Focke указываетъ  $V = 100$ .

\*\*\*) Исслѣдованія велись при разведеніи основнаго настоя 1:200 физиологическимъ растворомъ до отношенія 1:3000.

<sup>1)</sup> Е. М. Houghton и Н. С. Hamilton. The American Journal of Pharm. 1909, October, 472—474.

По сп. *Houghton'a*.

Число и мѣсяць.	№ лягушекъ.	Вѣсъ въ грм.	Доза на 1 грм. вѣса лягушки.	Колич. впрысн. жидк. въ куб. с.*)	Результать черезъ 12 ч.
22/III	1	18	0,000008	0,43	жива
1911	2	19	0,000008	0,46	умерла +
	3	20	0,000008	0,43	» +
	4	18	0,000008	0,43	» +
	5	19	0,000008	0,46	» +

Наименьшая смерт. доза *Sem. Str.* 0,000008 = С. Т. Е. 12500, перечисленн. на отношен. тинктуры 1 : 10 = 1250 С. Т. Е.

При изслѣдованіи обѣихъ тинктуръ по сп. *Focke*, первая *a* (20 куб. с. = 1 гр. *Sem.*) была разведена 1 : 15, чтобы соответствовала настою *Sem. Strophanthi* въ отношеніи 1 : 300; разведеніе 2-ой *b* (40 куб. с. = 1 гр. *Semen*) тинктуры было сдѣлано въ отношеніи 1 : 7,5, чтобы также перейти къ 1:300. По *Houghton'у* разбавленія тинктуръ дѣлались 1:50 и 1:25. Для разведенія примѣнялся физиологическій растворъ поваренной соли.

*a. Tinct. Strophanthi P. D. & Co.*

(пригот. по америк. фармакопей.)

По сп. *Focke*.

Число и мѣсяць.	Т°. С.	р.	d <sup>1/50</sup>	t.	V.	Среднее V.
21/IV	19°,5	21,0	0,42	(4 <sup>3/4</sup> )	—	} 5,8
1911		26,0	0,52	7 <sup>1/4</sup>	6,90	
		28,0	0,56	12	4,17	
		22,0	0,44	7 <sup>1/4</sup>	6,89	
		23,0	0,46	(4 <sup>1/2</sup> )	—	
		24,0	0,48	7 <sup>1/2</sup>	6,67	
		25,0	0,50	11 <sup>1/2</sup>	4,35	

Для америк. тинкт. V = 5,8 · 15 = 87\*\*), перечисленное на *T. Strophanthi* 1 : 10 V = 174.

\*) Колич. жидк. въ куб. с. рассчитано при концентраціи 1 : 3000.

\*\*) По *Focke Tinct. Strophanthi* 1 : 20 должна была бы дать V = 50

По сп. *Houghton'a*.

Число и мѣсяць.	№ лягушекъ.	Вѣсъ въ грм.	Доза на 1 гр. вѣса лягушки.	Колич. впрысн. жидк. въ куб. с.	Результать черезъ 12 ч.
28/IV 1911	1	17	0,00027	0,23	умерла +
	2	15	0,00027	0,20	» +
	3	16	0,00027	0,22	» +
	4	17	0,00027	0,23	» +
	5	15	0,00027	0,20	жива

Наименьшая смерт. доза *Tinct. Str.* 0,00027 = С. Т. Е. 370\*), перечисленная на тинктуру 1 : 10 = 740 С. Т. Е.

*b. Tinct. Strophanthi P. D. & Co.*

(пригот. по англ. фармакопей.)

По сп. *Focke*.

Число и мѣсяць.	Т°. С.	р.	d <sup>1/50</sup>	t.	V.	Среднее V.
6/V 911	19°,5	26,0	0,52	11 <sup>1/4</sup>	4,44	} 5,28
		21,0	0,42	10	5,00	
		27,0	0,54	11	4,54	
		22,0	0,44	7	7,14	

Для англійск. тинкт. V = 5,28 · 7,5 = 40\*\*), перечисленн. на *Tinct. Strophanthi* 1 : 10 V = 158.

\*) По част. сообщенію фирмы, согласно изслѣдованію, произведенному на ихъ заводѣ, кол. С. Т. Е. для данной тинктуры = 600 С. Т. Е.

\*\*) По *Focke Tinct. Strophanthi* 1 : 40 должна была бы дать V = 25.

По сп. Houghton'a.

Число и мѣсяць.	№ лягушекъ.	Вѣсъ въ грм.	Доза на 1 гр. вѣса лягушки.	Колич. вприсн. жидк. въ куб. с.	Результать черезъ 12 час.
6/v	1	15	0,00058	0,22	жива
1911	2	16	0,00058	0,23	умерла +
	3	17	0,00058	0,25	» +
	4	17	0,00058	0,25	» +
	5	17	0,00058	0,25	жива

Наименьшая смерт. доза Tinct. Strophanthi 0,00058 = С. Т. Е. 172\*), перечисленная на тинктуру 1:10 = 688 С. Т. Е.

Изъ таблицы видно, что для первой тинктуры (а) при разведеніи 1:15 V получено=5,8, что при перечисленіи на Tinct. Strophanthi, приготовленную 1:10, составитъ 5,8. 30=V 174. Для второй (б) Tinct. Strophanthi при разведеніи 1:7,5 V=5,28, что при перечисленіи на тинктуру, изготовленную 1:10, показываетъ 5,28.30=V 158.

По Houghton'у получены минимальныя смертельныя дозы для первой—0,00027 и для второй тинктуры 0,00058; перечисляя на Tinct. Strophanthi, приготовленную 1:10, будемъ имѣть  $\frac{0,00027}{2} = 0,000135$  и  $\frac{0,00058}{4} = 0,000145$ .

Сопоставивъ полученныя данныя для Semen и Tinct. Strophanthi, перечисленные на тинктуру въ отношеніи 1:10, мы видимъ слѣдующее:

по сп. Focke  
 для Semen Strophanthi V = 157  
 „ Tinct. Strophanthi a V = 174  
 „ „ „ б V = 158;

по сп. Houghton'a  
 для Semen наим. см. доза = 0,00008 кол. С. Т. Е. 1250  
 „ Tinct a „ „ „ 0,000135 „ „ 740  
 „ „ б „ „ „ 0,000145 „ „ 688

\*) По частн. сообщенію фирмы, согласно изслѣдованію, произведенному на ихъ заводѣ, колич. С. Т. Е. для данной тинктуры = 300 С. Т. Е.

Semen Strophanthi и тинктура б, обладая одинаковымъ V по Focke, значительно разнятся между собою при изслѣдованіи по способу Houghton'a при опредѣленіи минимальной смертельной дозы и количества С. Т. Е. Tinct. Strophanthi а, давая по Focke гораздо большее V, нежели Semen С. Л., въ то же время показываетъ значительно меньшую токсичность, resp. большую смертельную дозу по Houghton'у. По Houghton'у Semen (1250 С. Т. Е.) отвѣчаетъ требованіямъ стандарда (1200 С. Т. Е.), тинктуры же не соотвѣтствуютъ ему (740 и 688); если считать, какъ это было указано (см. стр. 46), что наши лягушки чувствительнѣе американскихъ, то наименьшая смертельная доза для найденныхъ тинктуръ будетъ еще больше на американскихъ лягушкахъ, и количество С. Т. Е. будетъ меньше.

Д. HERBA ADONIDIS VERNALIS.

Herba Adonidis vernalis получена была отъ фирмы Caesar & Loretz; на этикетѣ обозначено: „Herba Adonidis vernalis elect. conc. titr. nach D-r Focke“; V не обозначено. Какъ и для Sem. Strophanthi не было найдено указаній въ статьяхъ Focke на способъ ея изслѣдованія, равно какъ и у Houghton'a нигдѣ не упоминается ни о токсичности этой травы, ни о способѣ ея опредѣленія.

Для опредѣленія по сп. Focke водный настой готовился мною при соблюденіи условій, указанныхъ Focke для приготовления Infus. Digitalis, но въ виду значительно болѣе слабого вліянія на организмъ травы горицвѣта, настой дѣлался въ отношеніи 1:2 и затѣмъ выжимался сильно подъ прессомъ\*); настой впрыскивался лягушкѣ въ количествѣ  $\frac{1}{40}$  части по вѣсу ея.

Для изслѣдованія по Houghton'у водный настой готовился въ отношеніи 1:25.

Результаты получились слѣдующіе:

\*) Приготовленіе такого крѣпкого настоя (1:2), какъ мнѣ представляется, не должно препятствовать полному извлеченію составныхъ частей горицвѣта, такъ какъ главное дѣйствующее начало—гликозидъ адонидинъ (resp. пикро-адонидинъ) легко растворимъ въ водѣ.

По сп. Focke.

Мѣсяцъ и число.	Т°. С.	p.	d.	t.	V.	Ср. V.
17/III 1911	19°5	20,0	0,50	8 <sup>1</sup> / <sub>4</sub>	4,85	} 4,99
		27,0	0,68	8 <sup>3</sup> / <sub>2</sub>	4,67	
		22,0	0,55	7 <sup>3</sup> / <sub>4</sub>	5,11	
		26,0	0,65	7 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	5,33	

По сп. Houghton'a

Мѣсяцъ и число.	№№ лягушекъ.	Вѣсъ въ грм.	Доза на 1 гр. вѣса лягушки.	Колич. впрысн. жид. въ куб. с.	Результатъ черезъ 12 час.
17/III	1	18	0,0008	0,36	умерла +
1911	2	19	0,0008	0,38	» +
	3	20	0,0008	0,40	» +
	4	19	0,0008	0,38	» +
	5	20	0,0008	0,40	жива

Наименьшая смерт. доза 0,0008 = С. Т. Е. 125.

По Focke V получилось = 4,99 при настоѣ 1:2; почти такое же V (4,92) было получено при изслѣдованіи Extr. fl. Digitalis P. D. & Co. отъ 17/IX—1910 года, принятаго мною за стандартъ (экстрактъ былъ разбавленъ въ отношеніи 1:10). Если припомнимъ, что по способу Houghton'a для этого самаго экстракта наименьшей смертельной дозой являлось 0,0013 (на Петербургскихъ лягушкахъ), а для Adonis vernalis въ данномъ случаѣ минимальная смертельная доза найдена 0,0008 (!), то мы увидимъ, что послѣдній препаратъ по сп. Houghton'a оказывается болѣе, чѣмъ въ полтора раза, сильнѣе, нежели препаратъ наперстянки, въ то время, какъ по сп. Focke, какъ нормально и должно быть, Herba Adonidis

vernalis въ нѣсколько разъ слабѣе наперстянки. На приведенномъ примѣрѣ мы наталкиваемся на весьма характерное явленіе, чрезвычайно важное для уясненія отношенія къ результатамъ одного и другого метода. Препараты, завѣдомо болѣе слабыя терапевтически, по способу Houghton'a оказываются въ 2 раза сильнѣе наперстянки, заключая 125 С. Т. Е. противъ 66 для Extr. fl. Digitalis. По способу Focke тотъ же препаратъ представляется въ 5 разъ слабѣе наперстянки, тогда какъ обычная терапевтическая доза превышаетъ дозу наперстянки, примѣрно, въ 9 разъ.

Еще одно чрезвычайно важное несоотвѣтствіе между способами Focke и Houghton'a.

Не лишены также интереса для уясненія соотношенія между обоими методами оказались опыты изслѣдованія Fol. Digitalis titr. nach Focke (отъ Caesar и Loretz 1910) послѣ сохраненія листьевъ въ эксиккаторѣ надъ хлористымъ кальціемъ и окисью кальція, о чемъ подробнѣе сообщено въ моей статьѣ „Къ вопросу о храненіи Folium Digitalis“<sup>1)</sup>. Здѣсь приведу только окончательныя данныя.

Листья наперстянки, сохранявшіеся, какъ указано выше, подвергались ежемѣсячному испытанію параллельно и по сп. Focke и по сп. Houghton'a въ теченіе 8-ми мѣсяцевъ; при этомъ были получены слѣдующіе результаты.

По сп. Focke. По сп. Houghton'a

По сп. Focke.	По сп. Houghton'a
23/IX 1910—V=3,58	При наим. см. дозѣ 0,0014 пог. 4 лг.
21/X " —V=3,58	" " " " " 4 "
23/XI " —V=3,35	" " " " " 5 "
21/XII " —V=3,30	" " " " " 5 "
20/I 1911—V=3,30	" " " " " 4 "
24/II " —V=3,27	" " " " " 3 "
28/III " —V=3,22	" " " " " 4 "
25/IV " —V=2,95	" " " " " 4 "
25/V " —V=2,96	" " " " " 2 "

Изъ таблицы видно, что при примѣненіи способа Focke легко и ясно удается обнаруживать послѣдовательное пониженіе токсичности Fol. Digitalis при длительномъ храненіи

<sup>1)</sup> Сх. Фарм. Ж. 1911, № 22, 256.

препарата; къ концу 7-го и 8-го мѣсяца пониженіе достигаетъ 18,6%.

По способу Houghton'a измѣненіе токсичности листьевъ обнаружить почти не удается, и только послѣ 8-го мѣсяца опытъ показалъ (смерть двухъ лягушекъ) пониженіе вирулентности.

Резюмируя полученные въ этой главѣ результаты можно опредѣленно сказать, что:

1) Между способами Focke и Houghton'a нѣтъ никакого соотношенія, какъ это видно изъ данныхъ изслѣдованія препаратовъ Semen Strophanthi C. и L. и обѣихъ тинктуръ фирмы P. D. & C<sup>o</sup>. Sem. Strophanthi удовлетворяетъ требованія и Focke (V=157) и Houghton'a (C. T. E. 1250); настойки же, по способу Focke въ одномъ случаѣ значительно превышая V, вычисленное для Semen Strophanthi (V=174 и 158), по способу Houghton'a не соотвѣтствуютъ той токсичности, которая должна быть къ нимъ предъявлена (количество C. T. E. 740 и 688, вмѣсто 1200). Fol. Digitalis Schollmeyer'a, равно и Снапираи С-вей, по сп. Houghton'a должны быть признаны удовлетворительными въ то время, какъ по сп. Focke — негодными. Отсутствие соотношенія между обоими способами ярко сказалось также при изслѣдованіи сохраняющагося Fol. Digit. въ теченіе 8 мѣсяцевъ въ эксиккаторѣ, гдѣ измѣненія токсичности листьевъ по сп. Houghton'a въ теченіе 7 мѣсяцевъ опредѣлить не удавалось; методъ же Focke, наоборотъ, обнаруживалъ его ежемѣсячно \*). Особенно же ярко сказалось несоотвѣтствіе между обоими способами для Herba Adonidis vern., которая по сп. Focke оказывается въ 5 разъ менѣ токсичной, нежели наперстянка, по способу же Houghton'a, наоборотъ, больше, чѣмъ въ полтора раза токсичнѣе наперстянки (обычная терапевтическая доза для травы въ 9 разъ слабѣе).

2) Ни одинъ изъ методовъ въ настоящемъ его видѣ не можетъ дать указаній, которыя могли бы быть перенесены на сужденіе о терапевтическомъ эффектѣ.

\*) Относительно Extr. fl. Digitalis P. D. и C<sup>o</sup>. см. примѣчаніе на стр. 46.

3) Хотя методъ Focke и оказывается болѣе чувствительнымъ, нежели способъ Houghton'a, однако, въ настоящемъ его видѣ его еще нельзя признать годнымъ въ томъ направленіи, какъ его усиленно пропагандируетъ самъ Focke (введеніе въ фармакопею, распространеніе на всѣ сердечныя средства, браковка матеріаловъ и пр.).

4) Оба метода нуждаются еще въ тщательной разработкѣ и, повидимому, на химически чистыхъ однородныхъ веществахъ.

## ГЛАВА II.

## Поиски стандарда и испытаніе обоихъ методовъ по отношенію къ химически-однородному веществу.

Въ предыдущей главѣ подробно были разобраны способы Focke и Houghton'a и было указано на несоотвѣтствіе результатовъ одного и другого способа при изслѣдованіи тѣхъ же самыхъ образцовъ листьевъ наперстянки, горичвѣта, сѣмянъ строфанта и многихъ галеновыхъ препаратовъ. Тамъ же было отмѣчено, что послѣ цѣлаго ряда опытовъ становится вполне яснымъ, что для разработки способовъ изслѣдованія и для правильного сужденія о добротности испытываемыхъ сердечныхъ средствъ, необходимо имѣть какой-либо типичный и неизмѣняющійся образецъ (стандартъ, норма), который давалъ бы постоянное и всегда то же самое дѣйствіе по каждому изъ сравниваемыхъ способовъ.

Вопреки указаніямъ Houghton'a или Focke такимъ образцомъ долженъ быть не какой-нибудь галеновый препаратъ, а химически чистый продуктъ изъ группы сердечныхъ ядовъ; среди послѣднихъ имѣется много нестойкихъ, часто и несходныхъ другъ съ другомъ гликозидовъ, напр.: дигиталинъ, дигитоксинъ, адонидинъ, антиаринъ, строфантинъ, геллеборейнъ и только одинъ алкалоидъ эритрофлейнъ; послѣдній до недавняго времени имѣлся въ продажѣ только въ видѣ хлористо-водородной соли, въ формѣ желтаго аморфнаго гигроскопическаго порошка; въ послѣднее время фирма E. Merck въ своемъ производствѣ замѣнила

худшую солянокислую соль сѣрнокислой, которая не гигроскопична, легче получается въ чистомъ видѣ и представляетъ собою красивый свѣтло-желтый кристаллическій порошокъ.

Необходимость типичнаго образца (стандарда, нормы) явствуетъ изъ сущности способа Houghton'a, который получаемыя при каждомъ изслѣдованіи данныя сравниваетъ и устанавливаетъ по специально приготовляемымъ образцовымъ галеновымъ препаратамъ (см. стр. 75—76); Focke въ послѣднихъ своихъ статьяхъ также опредѣленно (хотя и не въ удачной формѣ) высказывается за желательность имѣть подъ руками образцовый сортъ листьевъ наперстянки, на которомъ провѣряетъ правильность условій опыта (Testprobe).

Стремясь найти подходящее химически-однородное вещество, естественно было остановиться на алкалоидѣ эритрофлейнѣ и на красивомъ по внѣшнему виду кристаллическомъ Gratus Strophanthin'ѣ (Ouabaïn), не разлагающемся при храненіи и весьма тщательно и подробно изслѣдованномъ съ фармакогностической, химической, фармакологической и отчасти терапевтической стороны<sup>1)</sup>.

Оба препарата были мною изслѣдованы въ различныхъ концентраціяхъ и по способу Focke, и по способу Houghton'a, въ надеждѣ найти такія концентраціи, которыя можно было бы принять за нормальные растворы для физиологическаго испытанія сердечныхъ средствъ на лягушкахъ<sup>2)</sup>.

Эритрофлейнъ былъ взятъ вначалѣ въ видѣ солянокислой соли, но полученная недавно сѣрнокислая соль при физиологической провѣркѣ на нѣсколькихъ основныхъ опытахъ въ растворахъ тѣхъ же концентрацій дала результаты, почти математически совпадающіе съ полученными

<sup>1)</sup> G. Ilg, Thoms u. Schedel. Die Strophanthus-Frage. „Arbeiten aus d. Pharmaceut. Institut d. Universit.“, Berlin, II, 1905 г., стр. 59—100.

<sup>2)</sup> Мною былъ испробованъ также Helleborein, нерѣдко употребляемый въ экспериментальной фармакологіи, но результаты съ нимъ получились нетипичные и матеріально невыгодные, такъ какъ лишь при концентраціи 1 : 75 удалось по способу Focke получить  $V = 3,8$ .

на солянокислой соли; такимъ образомъ всё приводимыя ниже данныя можно считать относящимися въ полной мѣрѣ къ объѣму солямъ.

При изслѣдованіи обоихъ веществъ были получены слѣдующія данныя.

*Erythrophleinum hydrochloricum E. Merck.*

По *Focke*.

Даты	Темп. по Ц.	p.	d.	t.	V.	Средн. V.
Разведение 1:800						
1910 г.						
23/IX	19,5°	24,0	0,6	(4 <sup>1/2</sup> )	(8,9)	} (7,55)
		22,0	0,55	(6 <sup>1/2</sup> )	(6,2)	
Разведение 1:1000						
4/XI	19,5°	23,0	0,58	7	5,66	} 5,09*)
		23,0	0,58	10 <sup>1/2</sup>	3,78	
		26,0	0,65	8	5,0	
		24,0	0,60	7 <sup>1/2</sup>	5,3	
		24,0	0,60	7	5,7	
Разведение 1:1200.						
11/XI	19,5°	23,0	0,58	9 <sup>1/2</sup>	4,2	} 4,28**)
		22,0	0,55	8 <sup>1/2</sup>	4,7	
		25,0	0,63	10	4,0	
		26,0	0,65	9 <sup>1/2</sup>	4,2	

\*) Съ тѣмъ-же разведеніемъ (1:1000) отъ 20/IX до 28/X было сдѣлано еще 16 опытовъ, и всё безъ исключенія дали предѣлы отъ 7 до 9 мин. (въ среднемъ 7,8); среднее V = 5,08.

\*\*) Съ разведеніемъ 1:1200 было сдѣлано 30 опытовъ между 22/X и 9/XI, также всё безъ исключенія дали предѣлы отъ 7 до 12 мин. (въ среднемъ 9,4); среднее V = 4,34.

Разведение 1:2000

22/X	19°	24,0	0,6	(16)	(2,5)	} (2,34)
		24,0	0,6	(24)	(1,7)	
		22,0	0,55	(18)	(2,2)	
		22,0	0,55	13	3,0	

*Erythrophleinum hydrochloricum E. Merck.*

По *Houghton*'у.  
(въ окончательныхъ серияхъ\*).

Дата и № лягушекъ.	Вѣсъ въ грм.	Доза на 1 грм. вѣса лягушки.	Колич. впрысн. жидк. въ куб. см.	Результаты черезъ 12 час.
Разведение 1:800				
29/XI 1910 г.	1	18	0,000020	ум. +
	2	19	»	жив.
	3	20	»	ум. +
	4	19	»	» +
	5	20	»	» +
Разведение 1:1000				
19/XI	1	18	0,000017	жив.
	2	19	»	ум. +
	3	20	»	» +
	4	18	»	жив.
	5	19	»	ум. +

1) Насколько безукоризненно и всегда типично проходили опыты съ эритрофлеиномъ по способу *Focke* (см. предыдущую таблицу), настолько шли они съ неяснымъ и непостояннымъ эффектомъ въ смыслѣ минимальной смертельной дозы съ тѣмъ-же эритрофлеиномъ по способу *Houghton*'а. Приведенныя выше цифры получены были послѣ громаднаго количества опытовъ, стоившихъ болѣе ста лягушекъ. Такъ, напр., для разведенія 1:1200 при дозѣ 0,000020 одинъ разъ погибли всё 5 лягушекъ, а два раза только по двѣ, при дозѣ 0,000021 три раза погибли только по двѣ лягушки, при дозѣ-же 0,0000215 на 2-хъ опытахъ погибли всё 5 лягушекъ.

NB. Лягушки во всёхъ опытахъ пускались въ дѣло въ одинаковыхъ условіяхъ, т. е. при одинаковой температурѣ, съ суточнымъ предварительнымъ выдерживаніемъ ихъ въ условіяхъ опыта, одинаковаго вѣса (колебанія въ предѣлахъ 8 грм.), одинаковой живости въ движеніяхъ и пр.

Разведение 1:1200

3/II	1	18	0,000021	0,455	ум. +
	2	19	>	0,48	> +
	3	20	>	0,505	> +
	4	19	>	0,48	жив.
	5	20	>	0,505	>

G.-Strophanthinum crystallisatum E. Merck.

По Focke.

Даты.	Темп. по Ц.	p.	d.	t.	V.	Средн. V.
-------	-------------	----	----	----	----	-----------

Разведение 1:4000.

1911 г. 26/III	19,5°	21,0	0,58	(5 <sup>1/2</sup> )	(7,21)	} (7,03)
		22,0	0,55	(6)	(6,66)	
		23,0	0,58	(5 <sup>1/2</sup> )	(7,21)	

Разведение 1:7000.

1911 г. 24/III	19,5°	23,0	0,58	11	3,75	} 4,85
		26,0	0,65	8	5,0	
		23,0	0,58	7	5,67	
		24,0	0,60	8	5,0	

Разведение 1:8000.

1910 г. 8/XII	19,5	25,0	0,68	12	3,8	} 4,43
		25,0	0,63	8	4,96	
		23,0	0,58	7	5,66	
		23,0	0,58	10 <sup>1/2</sup>	3,8	
		23,0	0,58	10 <sup>1/2</sup>	3,8	

Разведение 1:8500.

11 XII	19,5°	22,0	0,55	11 <sup>1/2</sup>	3,5	} (4,09)
		23,0	0,58	7	5,66	
		25,0	0,68	10	4,0	
		24,0	0,60	12 <sup>1/2</sup>	3,2	

Разведение 1:9000.

8/XII	19,5°	22,0	0,55	(20)	(2,0)	} (2,96)
		23,0	0,58	(16 <sup>1/2</sup> )	(2,4)	
		24,0	0,60	8 <sup>1/2</sup>	4,7	
		24,0	0,60	13	3,1	
		24,0	0,60	(15 <sup>1/2</sup> )	(2,6)	

Кроме того, въ тѣхъ же условіяхъ опыта были исследованы: концентрація 1:6500, и при колебаніяхъ времени отъ 7 до 9 мин. было получено V=5,16; концентрація 1:8250 при границахъ времени 7<sup>1/2</sup>—11 мин. дала V=4,23, и для концентраціи 1:8750 при времени дѣйствія 11—12 мин. найдено V=3,45.

G.-Strophanthinum crystallis. E. Merck.

По Houghton'у.

(Въ окончательныхъ серияхъ).

Дата и №№ лягушекъ.	Вѣсъ въ грм.	Доза на 1 грм. вѣса лягушки.	Количество выпрыснутой жидкости въ вб. см.	Результаты черезъ 12 час.
---------------------	--------------	------------------------------	--	---------------------------

Разведение 1:50000 \*).

3/III 1911 г.	1	18	0,00000046	0,395	ум. +
	2	19	,	0,44	жив.
	3	20	,	0,47	ум. +
	4	20	,	0,47	ум. +
	5	18	,	0,395	ум. +

Разведение 1:75000.

28/II 1911 г.	1	14	0,00000046	0,485	ум. +
	2	15	,	0,52	жив.
	3	16	,	0,555	жив.
	4	14	,	0,485	ум. +
	5	14	,	0,485	ум. +

Сопоставляя полученные данныя, мы видимъ, что въ качествѣ стандарда для способа Focke болѣе подходящимъ

\*) На этомъ разведеніи окончательный результатъ удалось получить также не сразу, такъ какъ на одномъ опытѣ при дозѣ 0,00000044 погибли изъ пяти лягушекъ три, т. е. минимальной смертельной дозой на 1 грм. вѣса лягушки приходилось не то же количество яда, что при разведеніи 1:75000; при дальнѣйшихъ опытахъ, произведенныхъ болѣе чѣмъ на 70 лягушкахъ, однако, оказалось, что на строфантинъ разведеніи въ предѣлахъ опыта (смертельная доза на лягушку въ предѣлахъ 0,4—0,55 в. см. раствора) оказываетъ не рѣзко замѣтное вліяніе, хотя можно все-же считать, что въ болѣе крѣпкихъ растворахъ ядъ дѣйствуетъ сильнѣе.

является эритрофлеинъ по своему чистому и постоянному эффекту въ предѣлахъ средняго  $V=4-5$ , т. е., при концентраціи 1:1000—1200\*). Менѣе ровную, но все же вполне удовлетворительную реакцію вызываетъ *G. Strophanthinum* при томъ же  $V$ , т. е., въ концентраціяхъ 1:7000—8500. Опыты, произведенные въ условіяхъ близкихъ къ нашимъ съ кристаллическимъ дигитоксиномъ (*Digitoxin. cryst. E. Merck*) *Moschkowitsch* <sup>1)</sup>, *Lutzkaja* <sup>2)</sup> и *Burmann* <sup>3)</sup>, показываютъ, что дигитоксинъ тоже могъ бы годиться для установки нормы (стандарда), но кр. дигитоксинъ весьма дорогъ (14 р. 1 грм.) и, кромѣ того, не растворяется въ водѣ, почему приходится примѣнять 50%-ный спиртъ, а это уже осложняетъ чистоту опыта.

\*) Между прочимъ, при помощи эритрофлеина можно теперь съ легкостью рѣшить спорный вопросъ о различной чувствительности къ физиологическому испытанію лягушекъ разнаго происхожденія; такъ *Lutzkaja* (l. c.) считаетъ, что швейцарскія лягушки менѣе чувствительны къ сердечнымъ ядамъ, нежели нѣмецкія, *Liebmann* (см. *Focke*, „*Archiv d. Pharmazie*“, 1910 г., 371) считаетъ, что датскія лягушки менѣе чувствительны, чѣмъ нѣмецкія; *Focke* (l. c.), опровергая правильность наблюденій *Lutzkaja*, однако, на основаніи собственной провѣрки на нѣсколькихъ датскихъ лягушкахъ, склоняется къ признанію правильности мнѣнія *Liebmann*'а. *Burmann* (*Schweiz. Wochenschr. für Chemie u. Pharmazie* 1910, 412) указываетъ, что видъ *Rana esculenta* не даетъ типичныхъ реакцій, а также, что швейцарскія лягушки *Ran. tempor.* съ разныхъ высотъ реагируютъ весьма неодинаково, въ предѣлахъ для  $V=1,2-1,5$  до 3—4. Въ 1-ой главѣ при испытаніи американскихъ препаратовъ наперстянки (стр. 46) мною также высказано было предположеніе, что петербургскія лягушки чувствительнѣе, нежели американскія. Всѣ эти наблюденія производились съ препаратами наперстянки разнаго происхожденія и неодинаковаго храненія; провѣрка лягушекъ въ разныхъ мѣстахъ одинаковымъ растворомъ того-же *Erythrophleini sulfurici* разрѣшить вопросъ окончательно. Тотъ-же эритрофлеинъ можетъ рѣшить вопросъ о правильности и допустимости повышать чувствительность лягушекъ повышеніемъ окружающей температуры на нѣсколько градусовъ для полученія большаго  $V$ , какъ это въ нѣсколько странной формѣ предлагаетъ дѣлать въ одной изъ послѣднихъ своихъ статей *Focke*.

<sup>1)</sup> *Moschkowitsch*. „*Archiv der Pharmazie*“. 1903, 362.

<sup>2)</sup> *Lutzkaja*. „*Archive internationale de Pharmakodynamie et de Therapie*“, 1908, 77.

<sup>3)</sup> *James Burmann*. „*Bull. d. l. Soc. chimique de France*“ 1901, 980.

ито касается стандарда для метода *Houghton*'а, то, въ виду условій всасыванія (резорпціи), а можетъ быть, и выдѣленія яда организмомъ лягушки, повидимому, болѣе подходящимъ является *G.—Strophanthin*, такъ какъ на немъ, можетъ быть, вслѣдствіе большаго разведенія раствора, менѣе сказывается вліяніе концентраціи раствора, вводимаго въ брюшную лимфатическую мѣшокъ.

На основаніи приведенныхъ выше данныхъ можно уже произвести сравнительную оцѣнку обоимъ разсматриваемымъ способамъ.

Оба способа параллельно провѣрены двумя химическими однородными веществами. Если по этимъ способамъ стараться опредѣлить абсолютную или относительную токсичность (ядовитость) вещества, чтобы такимъ путемъ подобно тому, какъ это принято для сыворотокъ, пытаться судить о его терапевтической цѣнности, то окажется полное взаимное несоотвѣтствіе обоимъ способамъ и полная ихъ непригодность, чтобы выводить какія бы то ни было терапевтическія единицы\*).

Такъ, сравнивая между собою концентраціи растворовъ эритрофлеина и строфантина, употребляемыхъ для полученія по способу *Focke*  $V=5,07$  (5,16) (либо количество яда на одинъ грам. лягушки), мы находимъ, что строфантинъ въ 6,5 разъ ядовитѣе эритрофлеина; при  $V=4,28$  (4,23) строфантинъ оказывается ядовитѣе уже въ 6,9 разъ. Если же сравнимъ токсичность обоимъ ядовъ между собою по способу *Houghton*'а, по ихъ смертельной дозѣ черезъ 12 часовъ, то строфантинъ окажется ядовитѣе эритрофлеина въ

$$\frac{0,000021}{0,00000046} = 45,7 \text{ разъ.}$$

\*) *Focke*, правда, не пытается выводить терапевтическихъ единицъ изъ своего способа, но *Gottlieb* (*Münchener med. Wochenschrift*, 1908 г., 1265), работая по способу, технически схожему со способомъ *Focke*, выводитъ терапевтическія единицы, считая за таковую количество, вызывающее остановку сердца въ состояніи систолы у лягушки въ 30 грам. вѣса, примѣрно, чрезъ 30 мин., т. е., какъ бы пользуясь формулой *Focke*  $\frac{P}{d \cdot t}$ , гдѣ  $P$  и  $t$  равны 30,  $\frac{30}{30 \cdot d}$ ; 1 грам. вещества, дѣлевнаго на  $d$ , дастъ количество единицъ, а это, по характеру формулы, соотвѣтствуютъ *Focke*'овскому  $V$ .

Не менѣе разительнo скажется несоотвѣтствіе обоихъ способовъ, если мы сравнимъ токсическія дозы каждаго изъ ядовъ, найденныя для 1 грам. вѣса лягушки, по одному и по другому способу. Казалось бы, что вслѣдствіе различія въ методикѣ, естественно, чтобы разныя количества того же яда вызывали смертельный исходъ въ одномъ случаѣ чрезъ 8—10 минутъ, въ другомъ чрезъ 12 часовъ; но, если для одного яда по 1-му способу требуется доза въ 1 разъ большая, нежели по 2-му способу, то, казалось бы, что и для всѣхъ прочихъ сердечныхъ ядовъ оба способа должны дать то же соотношеніе. Опытъ, однако, говоритъ иное: такъ, для эритрофлеина по способу Focke при  $V = 5,07$  токсичной дозой является  $\frac{1}{40.1000} = 0,000025$ , а по способу Houghton'a — 0,000021; отношеніе 1,19; при  $V = 4,28$  отношеніе будетъ почти 1, т. е. смертельныя дозы на 1 грам. вѣса лягушки равны. Для строфантина картина уже иная: при  $V = 5,16$  по Focke смертельной дозой является  $\frac{1}{40.6500} = 0,00000385$ , а по Houghton'y — 0,00000046, т. е. въ 8,37 разъ меньше; при  $V = 4,23$  отношеніе ядовитыхъ дозъ = 6,6 \*).

Итакъ, можно опредѣленно указать, что оба способа въ томъ видѣ, какъ они въ настоящее время предлагаются авторами и уже примѣняются на практикѣ нѣкоторыми лабораторіями и торговыми фирмами, пока еще не отвѣчаютъ той цѣли, для которой предназначены, и не даютъ вѣрнаго представленія ни объ абсолютной, ни даже объ относительной терапевтической цѣнности и доброкачественности лекарственнаго вещества; результаты опытовъ даютъ лишь нѣкоторое представленіе, да и то не всегда вѣрное, объ относительной ихъ токсичности въ современныхъ условіяхъ опыта.

\*) Въ главѣ I, стр. 59, отмѣченъ еще болѣе разительный примѣръ несоотвѣтствія обоихъ способовъ; такъ, трава горичвѣтъ (*Adonis vernalis*) по способу Focke оказывается примѣрно въ 5 разъ слабѣе наперстянки, по сп. Houghton'a, наоборотъ, въ 1,8 разъ сильнѣе; обычная-же терапевтическая доза въ 9 разъ больше, нежели для листа наперстянки.

Оба способа еще весьма не совершенны и весьма не разработаны. Чтобы вполне наглядно подтвердить рѣзкое различіе результатовъ опытовъ отъ, казалось-бы, незначительныхъ измѣненій въ условіяхъ опытовъ, съ которыми, между прочимъ, совершенно не считались ни Lutzkaja, ни Burmann въ своихъ опытахъ съ дигитоксиномъ, можно привести подмѣненное мною рѣзкое вліяніе концентрации раствора чистаго яда, вводимаго лягушкѣ по способу Focke.

Во всѣхъ опытахъ, приведенныхъ выше, мною, въ строгомъ соотвѣтствіи съ прежними указаніями Focke \*), вводился лягушкѣ растворъ въ количествѣ, точно соотвѣтствующемъ  $\frac{1}{40}$  части ея вѣса, и, слѣдовательно, при разныхъ концентраціяхъ раствора чистаго яда, при томъ же количествѣ жидкости вводилось постоянно различное количество дѣйствующаго вещества.

Мною были поставлены опыты, гдѣ вводилось постоянно то же самое количество яда на 1 грам. вѣса лягушки, но въ различныхъ концентраціяхъ и, слѣдовательно, различное количество жидкости. Взятъ былъ G—Strophanthin, и во всѣхъ опытахъ вводилось 0,000005 грам. гликозида на 1 грам. вѣса лягушки, но въ разномъ количествѣ физиологическаго раствора соли (0,7%); всѣ остальные условія опытовъ были тождественны; при этомъ въ 1-мъ опытѣ введено было жидкости  $\frac{1}{30}$  вѣса лягушки, во 2-мъ  $\frac{1}{40}$ , въ 3-мъ  $\frac{1}{50}$  и въ 4-мъ  $\frac{1}{60}$ ; несмотря на одинаковое количество яда во всѣхъ опытахъ, V получилось весьма несхожее \*\*).

\*) Во всѣхъ прежнихъ работахъ съ наперстянкой Focke точно придерживался для  $d = \frac{1}{40}$  части вѣса лягушки, и, слѣдовательно, съ его формулой  $\frac{P}{d \cdot t}$  переменной и искомой цифрой было только t; въ послѣдней своей статьѣ, повидимому, стремясь приблизить свои опыты къ принципамъ опытовъ Gottlieb'a, онъ старается t удерживать почти постояннымъ и равнымъ 8½ — 10 и поэтому незначительно мѣняетъ d, прибавляя къ дозѣ одну или двѣ десятыхъ долей (m, 2m) или уменьшая на столько-же. При чистыхъ растворахъ, а не водныхъ настояхъ, надобности въ этомъ не представляется, такъ какъ, замѣняя первоначальную концентрацію, легко оставаться всегда при  $\frac{1}{40}$  вѣса лягушки (См. гл. 4, стр. 94).

\*\*) Приведенный опытъ, между прочимъ, указываетъ, что необходимо отнестись съ очень большой осторожностью къ способу Gottlieb'a,

G.—Strophadthinum crust. E. Merck.

Даты	Темп. по Ц.	p.	d.	t.	V.	Средн. V.
Доза $\frac{1}{50}$ , разведение 1:3330						
1911 г. 16/IV	19,5°	16,0	0,27	5 $\frac{1}{2}$	10,77	9,96
		14,0	0,24	8	7,83	
		15,0	0,25	6	10,00	
		15,0	0,25	5	12,00	
		16,0	0,27	5	11,85	
		14,0	0,24	8	7,29	
Доза $\frac{1}{50}$ , разведение 1:4000						
16/IV	19,5°	17,0	0,34	6 $\frac{3}{4}$	7,40	7,3
		14,0	0,28	6	8,33	
		16,0	0,32	8 $\frac{1}{4}$	6,06	
		12,0	0,24	6 $\frac{3}{4}$	7,41	
Доза $\frac{1}{40}$ , разведение 1:5000						
15/IV	19,5°	15,0	0,38	13	3,04	4,32
		14,0	0,35	10 $\frac{3}{4}$	3,72	
		14,0	0,35	7 $\frac{1}{2}$	5,33	
		15,0	0,38	8	4,93	
		12,0	0,30	8 $\frac{1}{2}$	4,71	
		12,0	0,30	9 $\frac{1}{4}$	4,21	
Доза $\frac{1}{30}$ , разведение 1:6660						
16/IV	19,5°	15,0	0,50	8 $\frac{1}{2}$	3,53	3,08
		15,0	0,50	8 $\frac{1}{4}$	3,64	
		14,0	0,47	11 $\frac{3}{4}$	2,53	
		12,0	0,40	10 $\frac{3}{4}$	2,79	
		14,0	0,47	9 $\frac{3}{4}$	3,05	
		15,0	0,50	10 $\frac{1}{4}$	2,93	

у котораго, въ противоположность Focke, переменной является доза, вприскиваемая лягушкѣ; Gottlieb вычисляетъ изъ получаемыхъ имъ данныхъ количество единицъ (лягушечьяхъ, Froscheinheit), что по формулѣ соответствуетъ Fock'овскому V, а оно, какъ видно на приводимой выше таблицѣ, сильно колеблется не отъ количества дѣйствующаго вещества, а отъ количества и крѣпости вводимой жидкости.

Итакъ, мы лишній разъ видимъ, что выводить какое-либо сужденіе на основаніи Fock'овскаго V о степени терапевтической силы или о величинѣ смертельной дозы яда на 1 грм. вѣса лягушки совершенно невозможно, такъ какъ та-же самая доза (0,000005), въ зависимости только отъ степени разведенія, и даже въ сравнительно небольшихъ предѣлахъ, (не больше двойного количества растворителя), даетъ колебаніе V отъ 3,08 до 9,96.

Повидимому, весьма рѣзко влияетъ на результаты опытовъ скорость проникновенія раствора и заключающихся въ немъ веществъ изъ лимфатическихъ мѣшковъ въ общую кровеносную систему животнаго (резорпція).

Сопоставляя все изложенное въ данной главѣ, мы приходимъ къ слѣдующимъ заключеніямъ:

1) Наиболѣе распространенные въ настоящее время способы физиологическаго испытанія сердечныхъ средствъ и по Focke и по Houghton'у еще весьма несовершенны и требуютъ очень тщательной провѣрки и изученія непременно на химически чистыхъ однородныхъ веществахъ, а не на галеновыхъ смѣсяхъ.

2) Между данными способа Focke, Houghton'a и терапевтической дозой нѣтъ никакого соотношенія, а потому никакого вывода о терапевтическомъ дѣйствіи испытываемаго вещества дѣлать нельзя; и тотъ и другой способъ могутъ годиться лишь для удостовѣренія тождества или близости испытываемаго вещества съ другимъ такимъ-же, испытаннымъ раньше.

3) Никакихъ терапевтическихъ единицъ нельзя устанавливать ни по одному, ни по другому способу, ибо это будетъ лишь введеніемъ въ заблужденіе врача, и при расчетахъ во время леченія можетъ нанести существенный вредъ больному.

4) Въ качествѣ стандарда (нормы) для способа Focke въ цѣляхъ провѣрки условій опыта можно горячо рекомендовать сѣрнокислую соль эритрофлеина въ разведеніи 1:1200; для способа Houghton'a стандардомъ, повидимому, могъ бы служить кристаллическій строфантинъ (G) въ растворѣ 1:50000.

5) При введені химически однороднаго яда въ лимфатическій мѣшокъ лягушки при той-же самой дозѣ вещества громадное вліяніе оказываетъ концентрація раствора; то же количество яда въ болѣе концентрированныхъ растворахъ, даже при сравнительно небольшихъ измѣненіяхъ, дѣйствуетъ значительно сильнѣе.

### ГЛАВА III.

## Исслѣдованіе и критика способа Houghton'a.

Въ историческомъ очеркѣ и въ I главѣ экспериментальной части вкратцѣ было указано лишь на главнѣйшіе принципы метода Houghton'a, поэтому здѣсь, подвергая разбору этотъ методъ, я изложу его нѣсколько подробнѣе въ главныхъ чертахъ такъ, какъ описываетъ его самъ Houghton<sup>1)</sup>.

Состоитъ онъ въ томъ, что опредѣляютъ наименьшую смертельную дозу испытуемаго вещества на 1 гр. вѣса лягушки.

Для этой цѣли примѣняется опредѣленный видъ лягушекъ, по возможности мало различающихся другъ отъ друга по вѣсу и по другимъ признакамъ, какъ, напр., сохраненіе послѣ улова и т. п.

Лягушки должны сохраняться въ одинаковыхъ условіяхъ до и во время опытовъ такъ, чтобы въ опытѣ онѣ участвовали приблизительно съ одинаковой силой сопротивленія. Качество (токсичность,

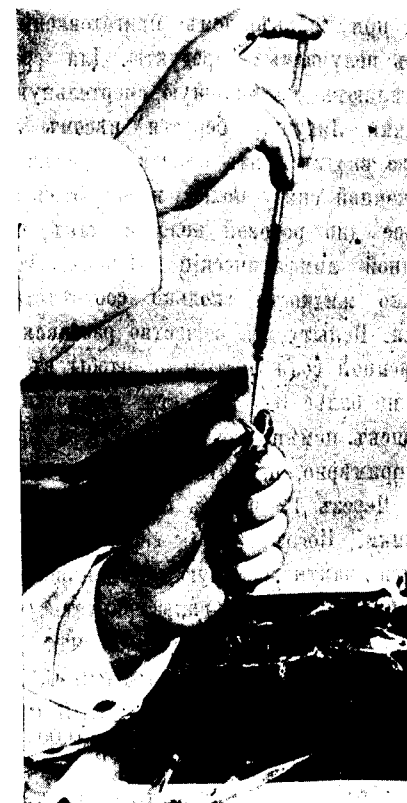


Рис. 1.

<sup>1)</sup> The Lancet, June 19, 1909, 1744; The Americ. Journ. of Pharm., Oct. 1909; The Pharm. Journ., Octob. 1909, 427 и 504.

вирулентность) испытуемого препарата обыкновенно устанавливается сравнением его со стандартом (нормированным препаратом), и поэтому опыты могут быть производимы в любое время года и при любых условиях, лишь бы одновременно и параллельно с опытами со стандартом.

Принятый стандарт должен обладать характерным действием среднего препарата данного лекарства, и такой образец (стандарт) может быть получен смешением равных частей (но не менее 10 образцов) галеновых препаратов, приготовленных из такого же числа сырого материала, предварительно испытанного на доброкачественность физическими и ботаническими исследованиями. С этим стандартом, при дальнейшем приготовлении галеновых препаратов, сверяют получаемые продукты. Для сравнения, как упомянуто выше, определяют наименьшую смертельную дозу препарата на 1 гр. вѣса лягушки. Лягушки берутся вѣсомъ въ предѣлахъ 10—20 грм. Вещество вводится из пипетки, раздѣленной на соты доли куб. см. и снабженной снизу полой иглой. Этой иглой прокалывают мягкое мышечное дно ротовой полости такъ, чтобы конецъ иглы проникъ въ брюшной лимфатическій мѣшокъ. Затѣмъ изъ пипетки выпускается столько жидкости, сколько соответствуетъ количеству грм. вѣса лягушки. Испытуемое вещество разбавляютъ физиологическимъ растворомъ поваренной соли настолько, чтобы въ лимфатическій мѣшокъ было введено не болѣе 0,5 куб. см. жидкости. Послѣ введенія жидкости, всѣхъ лягушекъ помещаютъ въ сосудъ съ проточной водой, покрывающей дно его, примѣрно, на четверть дюйма.

Черезъ 12 часовъ при правильной дозѣ должны погибнуть 3—4 лягушки. Послѣ 3—4 серийъ опытовъ, по 5 лягушекъ въ каждой, удастся найти искомую наименьшую смертельную дозу. Слѣдующая таблица Houghton'a иллюстрируетъ общій ходъ исследования.

Изъ таблицы видно, что для стандарта наименьшей смертельной дозой является 0,00016; для испытуемого препарата найдена—0,00022; при сравненіи крѣпость испытуемого препарата составитъ  $\frac{0,00016}{0,00022} = \frac{16}{22}$  или 72% крѣпости стандарта. Крѣпость препарата Houghton предлагаетъ (см. дальше) выражать въ сердечныхъ тоническихъ единицахъ, и если таковыхъ въ стандартѣ было 625 въ 1 куб. см., то въ испытуемомъ препаратѣ будетъ только 451 въ 1 куб. см.

Tinctura Strophanthi U. S. P. 1890.

Вѣсъ лягушки.	Доза на 1 грм. вѣса лягушки.	Впрыскив. кол. 1% раствора.	Результатъ черезъ 12 час.
1 серия.	16	0,00010	жива
	15	0,00015	»
	17	0,00020	»
	15	0,00025	умерла +
2 серия.	16	0,00020	жива
	17	0,00021	»
	15	0,00022	умерла +
	16	0,00023	» +
3 серия.	17	0,00024	» +
	16	0,00022	умерла +
	17	0,00022	» +
	15	0,00022	» +
С т а н д а р д ъ.			
	16	0,00016	жива
	16	0,00016	умерла +
	16	0,00016	» +
	17	0,00016	» +
	18	0,00016	жива

Отъ наименьшей смертельной дозы, для исчисленія крѣпости препарата. Houghton предлагаетъ переходить къ сердечнымъ тоническимъ единицамъ (С. Т. Е.), считая каждыя 10 первыхъ дозъ равными 1 С. Т. Е. Для этой цѣли онъ опредѣляетъ количество наименьшихъ смертельныхъ дозъ въ 1 грм. (1 куб. см.) вещества, дѣля единицу на наименьшую смертельную дозу; отъ полученнаго частнаго уже легко, дѣля его на 10, перейти къ количеству С. Т. Е.; такъ, напр., при наименьшей смертельной дозѣ въ 0,0015 для Extr. fl. Digitalis количество С. Т. Е. будетъ  $\frac{1}{0,0015 \cdot 10} = 66$ . Полученныя цифры Houghton округляетъ и для указаннаго препарата онъ считаетъ въ 1 куб. см. 65 С. Т. Е.

Наименьшія смертельныя дозы для главнѣйшихъ стандартовъ Houghton устанавливаетъ слѣдующія:

- Для Digitalis, Extract. fl. U. S. P. 1890 г.—0,0015, что соответствуетъ 65 С. Т. Е.
- » » Tinct. U. S. P. 1900 г.—0,015, что соответствуетъ 6 С. Т. Е.
- » » Digitalon U. S. P. 1900 г.—0,015, что соответствуетъ 6 С. Т. Е.

Для *Strophanthus*, Tinctur. U. S. P. 1900 г. (1:10) 0,0000833, что соответствует 1200 С. Т. Е.

» » Tinctur. U. S. P. 1890 г. (1:20) 0,000167, что соответствует 600 С. Т. Е.

Для *Convallaria* (Flowers), Extr. fl. U. S. P. 1890 г. 0,00009, что соответствует 1100 С. Т. Е.

Въ заключение Houghton указываетъ, что, пользуясь показаніями тоническихъ единицъ, можно перейти къ сужденію о крѣпости вещества и о его лечебномъ дѣйствіи.

При сравненіи различныхъ способовъ опредѣленія доброкачественности сердечныхъ средствъ физиологическимъ путемъ (см. глава I), мнѣ пришлось, пользуясь методомъ Houghton'a, натолкнуться на такіе факты, которые подвергли сомнѣнію пригодность и правильность показаній этого метода.

Прежде всего отмѣчу, что почти во всѣхъ своихъ опытахъ, въ отличіе отъ приема Houghton'a\*), я не пользовался параллельнымъ сравненіемъ со стандардомъ, такъ какъ лягушки для опыта брались всегда въ одинаковыхъ температурныхъ, вѣсовыхъ и другихъ условіяхъ, въ общемъ съ постояннымъ соблюденіемъ тѣхъ же самыхъ условій, при которыхъ опредѣлялась крѣпость самого стандарда.

Вмѣстѣ съ тѣмъ, однако, для провѣрки резистентности (сопротивляемости яду) лягушекъ, время отъ времени производились контрольные опыты, какъ по болѣе чувстви-

\*) Опыты велись всегда при одной и той же температурѣ (19,5° С.), лягушки вносились въ опытную комнату наканунѣ испытанія и въ теченіе времени производившихся опытовъ (съ сентября по май) всегда одинаково сохранялись, такъ что примѣненіе стандарда являлось излишнимъ.

Houghton'омъ не исключается при разныхъ опытахъ на различная температура, каковая бываетъ въ разные времена года, ни выдержка лягушекъ послѣ улова и т. п., лишь бы только изслѣдованіе велось параллельно со стандардомъ въ равныхъ условіяхъ и съ одинаковыми лягушками. Но такъ какъ при переменныхъ условіяхъ самъ стандартъ даетъ не тождественныя показанія, то для сужденія о дѣйствительной крѣпости испытываемого вещества еще недостаточно установить его отношеніе къ стандарту; надо затѣмъ эти показанія перечислить въ отношеніи показаній самого стандарда при тѣхъ условіяхъ, когда онъ былъ первоначально установленъ.

тельному (см. стр. 49) способу Focke, такъ и по способу Houghton'a, пользуясь для этой цѣли либо единственнымъ, хотя и непостояннымъ, галеновымъ стандардомъ Extr. fl. Digit. Park, Davis & Co., приготовленнымъ 17/ix 1910 г. и принятымъ уже мною однажды за стандартъ, либо чистымъ веществомъ—солью эритрофлейна (см. гл. II).

Провѣрка давала всегда удовлетворительные результаты для увѣренности въ тождествѣ условій опыта и храненія лягушекъ, какъ это видно изъ сопоставленія получавшихся данныхъ:

Extr. fl. *Digitalis*, Parke и Davis по Houghton'y.

7/x 1910 г.	при наименьш. смерт. дозѣ 0,0013,	погибло 4 лягушки.
11/x »	» » » » » »	4 »
30/xi »	» » » » » »	4 »
6/v 1911 г.	» » » » » »	3 »
10/v »	» » » » » »	3 »

*Erythrophleinum* 1:1200 по Focke.

22/x 1910 г.	V = 4,4
24/x »	V = 4,3
5/xi »	V = 4,4
9/xi »	V = 4,4
16/v 1911 г.	V = 4,4

*Erythrophleinum* 1:1000 по Focke.

21/x 1910 г.	V = 5,05
4/xi »	V = 5,08
16/v 1911 г.	V = 5,01
20/v »	V = 4,99

Сюда же можно отнести и данныя, полученные при ежемѣсячномъ, въ теченіи 9 мѣсяцевъ, испытаніи измѣняющагося препарата Fol. Digitalis и приведенныя уже на стр. 59 пред. ст. Данныя эти, полученныя по способу Focke, могутъ служить подтвержденіемъ правильности соблюденія тождественныхъ условій опыта.

Первое сомнѣніе въ полной пригодности способа Houghton'a появилось при параллельномъ и одновременномъ изслѣдованіи, какъ по способу Focke, такъ и по способу

Houghton'a, нѣкоторыхъ сортовъ Fol. Digitalis (гл. I, стр. 46), при чемъ выяснилось, что сорта наперстянки, оказавшіеся плохими по способу Focke (для хорошихъ сортовъ Focke устанавливаетъ  $V=4-4,5$ ), дали хорошіе результаты по способу Houghton'a (требуется около 65 С. Т. Е.):

	По спос. Focke.	По спос. Houghton'a.
Fol. Digitalis Caes. Lor.	$V=3,38$	Количество С. Т. Е. = 61
" " Schollmeyer	$V=2,93$	" " = 66
" " Снапиръ С-вья*)	$V=2,85$	" " = 68

Вторымъ моментомъ для сомнѣнія явилось изслѣдованіе измѣняемости токсичности Fol. Digit. при ежемѣсячной проверкѣ его по способу Focke и по способу Houghton'a. Эти данныя подробнѣе изложены въ моей статьѣ<sup>1)</sup>, (см. также на стр. 59 гл. I). Приведа здѣсь только окончательные результаты, отмѣчу лишь, что для всѣхъ опытовъ лягушки брались въ совершенно одинаковыхъ условіяхъ и опыты по обоимъ способамъ производились всегда одно временно:

По Focke.		По Houghton'у.	
23/ix 1910 г.	$V=3,58$	При наим. см. дозѣ 0.0014	погиб. 4 лягушки.
21/x "	$V=3,58$	" " " "	" " 4 "
23/xi "	$V=3,35$	" " " "	" " 5 "
21/xii "	$V=3,30$	" " " "	" " 5 "
20/i 1911 г.	$V=3,30$	" " " "	" " 4 "
24/ii "	$V=3,27$	" " " "	" " 3 "
2x/iii "	$V=3,22$	" " " "	" " 4 "
25/iv "	$V=2,95$	" " " "	" " 4 "
25/v "	$V=2,96$	" " " "	" " 2 "

Какъ видно изъ таблицы, способъ Focke весьма послѣдовательно и довольно чувствительно показывалъ постепенное пониженіе доброкачественности наперстянки, тогда какъ по

\*) Fol. Digitalis, выписанный отъ фирмы Снапиръ и С-вей въ 1910 г. и давшій низкое V по Focke, оказался при макроскопическомъ и микроскопическомъ изслѣдованіи также неудовлетворительнымъ, такъ какъ заключалъ постороннія примѣси, много стеблей и по цвѣту былъ бурый. Тѣмъ болѣе неожиданнымъ и страннымъ явился результатъ изслѣдованія его по способу Houghton'a.

<sup>1)</sup> Фарм. Ж. 1911, № 27. «Къ вопросу о храненіи Fol. Digitalis».

способу Houghton'a въ теченіе семи мѣсяцевъ указанія на ухудшеніе препарата получить нельзя было, и, наоборотъ, во второмъ и третьемъ мѣсяцѣ препараты даже какъ бы стали крѣпче.

Далѣе имѣется и еще одно тяжкое указаніе противъ способа Houghton'a; при изслѣдованіи Herb. Adonid. vernal. (см. стр. 58 гл. I) наименьшей смертельной дозой оказалось 0,0008, т. е. препаратъ заключаетъ въ себѣ 125 С. Т. Е.; по сравненію съ Extr. fl. Digital. или, что то же самое — съ Fol. Digital., долженствующимъ заключать въ себѣ 65 С. Т. Е., оказывается, что Herb. Adonid. vernal. дѣйствуетъ почти въ два раза сильнѣе; этотъ выводъ совершенно не соотвѣтствуетъ соотношенію обычныхъ терапевтическихъ дозъ, при которыхъ Herb. Adonid. считается примѣрно разъ въ 9 слабѣе наперстянки<sup>1)</sup>.

Такое же несоотвѣтствіе между количествомъ С. Т. Е. и ожидаемымъ терапевтическимъ эффектомъ можно прослѣдить на приведенныхъ выше примѣрахъ препаратовъ Fol. Digitalis съ низкимъ или, во второмъ примѣрѣ, съ понижающимся V по Focke, т. е. съ испорченнымъ или портящимся препаратомъ, и количествомъ находимыхъ въ нихъ С. Т. Е.

Очевидно, что дѣлать какой-либо выводъ о соотношеніи между количествомъ С. Т. Е. въ веществѣ и его терапевтическимъ эффектомъ, вопреки заманчивому предложенію самого Houghton'a и согласно съ мнѣніемъ по этому поводу Gottlieb'a<sup>2)</sup>, Focke<sup>3)</sup> и Schmiedeberg'a<sup>4)</sup>, равно какъ и согласно съ экспериментальными данными, приведенными выше мною, весьма рискованно и, во всякомъ случаѣ, безъ тщательной клинической проверкѣ, преждевременно.

Въ дальнѣйшемъ накопился еще обильный матеріалъ, говорящій противъ способа Houghton'a. Такъ, напр., при поискахъ минимальной смертельной дозы по способу Hough-

<sup>1)</sup> Н. Кравковъ. Основы фармакологіи 1910, ч. II, стр. 51; Росс. Фармакоп. VI, 222.

<sup>2)</sup> Münch. Med. Woch. 1908, 1269.

<sup>3)</sup> Arch. d. Pharmazie 1910, 348, 369 и 372.

<sup>4)</sup> Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 1910, 62, 306, 326 и 328.

тон'а для Digalen'a Hoffmann La-Roché получилась слѣдующая картина. Какъ видно изъ помѣщенной ниже таблицы предварительнаго опыта, наименьшая смертельная доза должна находиться въ предѣлахъ 0,018 и 0,019.

Digalen Hoffman La-Roché & Co (пригот. 17/xi 1910 г.).

№№ лягушекъ	Вѣсъ лягушки въ грм.	Доза на 1 грм. вѣса лягушки.	Результатъ черезъ 12 час.
1/xi 1910 г. 1	18	0,016	жива
2	19	0,017	»
3	20	0,018	»
4	19	0,019	умерла +
5	20	0,020	» ++
6	20	0,025	» +++

Наим. см. доза между 0,018 и 0,019.

Однако, при дальнѣйшихъ опытахъ доза 0,019 и даже 0,020 оказалась далеко не смертельной, такъ какъ:

2/xi при дозѣ 0,019 изъ 5 лягушекъ погибла 1
» " " 0,020 " " " " 1
6/xi " " 0,021 " " " " 2
7/xi " " 0,022 " " " " 4

Такимъ образомъ въ окончательномъ выводѣ наименьшей смертельной дозой надо признать 0,022 и считать, что бываютъ случаи, когда изысканіе протекаетъ не типично и совершенно неправильно.

Такъ же точно при изслѣдованіи Digitalon'a P. D. & Co послѣ удаленія хлоретона выпариваніемъ на водяной банѣ было произведено впрыскиваніе препарата параллельно и одновременно двумъ серіямъ лягушекъ; при этомъ оказалось, что при впрыскиваніи дозы 0,014 въ одной серіи погибли 3 лягушки; при дозѣ же 0,015 въ другой серіи погибло 2 лягушки.

Наиболѣе наглядно неудовлетворительность способа Houghton'a сказалась, однако, при попыткѣ ввести для него стандартъ не въ видѣ измѣнчиваго галеноваго препарата, а въ видѣ однороднаго химически-чистаго ве-

щества. При попыткахъ примѣнить для этого либо Gr. Strophanthin (Ouabain), либо соль Erythrophlein'a ясно сказалась непригодность 12-часового метода, при которомъ, по видимому, лягушки весьма неодинаково успѣваютъ справиться съ введеннымъ въ нихъ ядомъ. По крайней мѣрѣ точное соотношеніе между минимальной дозой химически-чистаго яда и смертью въ однородныхъ условіяхъ опредѣленнаго числа опытныхъ животныхъ при 12-часовомъ дѣйствіи яда на животное почти не удается установить\*), какъ это видно изъ нижеслѣдующихъ сопоставленій; приводя въ дальнѣйшемъ лишь окончательные результаты, считаю нужнымъ оговорить, что во всѣхъ опытахъ съ эритрофлейномъ лягушки брались вѣсомъ въ 18—20 грм., а со строфантиномъ въ 14—16 грм., и условія опытовъ строго соблюдались одинаковыми съ постоянной температурой, съ одинаковымъ предварительнымъ выдерживаніемъ животныхъ и пр. (см. прим. на стр. 78); количество жидкости впрыскивалось по расчету на количество яда, концентрацію раствора и вѣсъ лягушки.

При этомъ были получены слѣдующія несоотвѣтствія:

#### Для Erythrophlein'a.

При концентраціи 1:1200

6/xi 1910 г. при дозѣ на 1 грм. вѣса ляг. 0,0000208	изъ 5 ляг. погиб.	2
8/xi » » » » » » » 0,0000215	» » » »	5
9/xi » » » » » » » 0,0000212	» » » »	2
9/xi » » » » » » » 0,0000215	» » » »	5
4/xi » » » » » » » 0,0000200	» » » »	2
6/xi » » » » » » » 0,0000200	» » » »	5

При разныхъ концентраціяхъ.

20/xi при концентраціи 1:1200 и дозѣ 0,0000213	» » » »	2
23/xi » » 1: 800 » 0,0000213	» » » »	5
19/xi » » 1: 1000 » 0,0000170	» » » »	3
20/xi » » 1: 800 » 0,0000170	» » » »	ни одна.

\*) Въ противоположность способу Houghton'a, по быстрому способу Focke, какъ это указано въ глав. II, стр. 65, 67, легко на эритрофлейнѣ строго установить соотношеніе между V и дозой яда; говоря иными словами, въ эритрофлейнѣ мы имѣемъ прекрасный стандартъ (улучшенную Fock'овскую Testprobe) для точной провѣрки и животныхъ, и условій опыта, и испытуемыхъ препаратовъ.

Для *Gr. Strophanthin'a*.

При концентраціи 1 : 50000.

18/xii	1910 г.	при дозѣ на 1 грм.	вѣс. ляг.	0,00000035	изъ 5	погибло 1
19/xii	»	»	»	0,00000040	»	» 3
24/xii	»	»	»	0,00000041	»	» 1
21/xii	»	»	»	0,00000040	»	» 3
8/i	1911	»	»	0,00000044	»	» 3

При концентраціи 1 : 75000

23/xii	1910 г.	при дозѣ на 1 грм.	вѣс. ляг.	0,00000040	изъ 5	погибло 2
20/i	1911	»	»	0,00000045	»	ни одна
28/i	»	»	»	0,00000046	»	погибло 3

При разныхъ концентраціяхъ.

23/xii	1910	при концентр.	1 : 50000	и дозѣ	0,00000040	изъ 5	погибло 2
23/xii	»	»	1 : 75000	»	0,00000040	»	» 2
8/i	1911 г.	»	1 : 50000	»	0,00000044	»	» 3
8/i	»	»	1 : 75000	»	0,00000044	»	» 2
3/iii	»	»	1 : 50000	»	0,00000046	»	» 4
28/ii	»	»	1 : 75000	»	0,00000046	»	» 3

Какъ мы видимъ, результаты весьма неоднородны, непостоянны и колеблются въ большихъ предѣлахъ. Попутно можно отмѣтить, что, въ противоположность болѣе чувствительному способу Focke, здѣсь не удастся подмѣтить на результатахъ опытовъ какого-нибудь опредѣленнаго и постояннаго вліянія различной концентраціи растворовъ, т. е. вліянія количества вводимой жидкости при томъ же самомъ количествѣ яда \*).

Способъ Houghton'a на первый взглядъ представляется привлекательнымъ, благодаря своей простотѣ въ методикѣ, благодаря кажущейся а priori правильности своихъ результатовъ, независимо отъ условій опыта, если только вести опыты параллельно со стандардомъ, и, кромѣ того, онъ вполне примѣнимъ для такихъ странъ (напр. Англія), гдѣ вивисекціи закономъ воспрещены.

\*) Былъ даже продѣланъ специальный опытъ съ принятымъ мною стандардомъ Extr. fl. Digit. P. Dav. & Co, который былъ однажды введенъ въ разведеніи, согласно указаніямъ Houghton'a, 1 : 10, а другой разъ въ разведеніи 1 : 20, что давало количество впрыскиваемой жидкости равное разведенію эритрофленина 1 : 1200, т. е. около 0,5 куб. см.; въ обоихъ случаяхъ погибло по 4 лягушки.

Въ Германіи преимущественно пользуются способами Focke, Gottlieb'a, Ziegenbein'a (способы одного типа) и, кажется, совсѣмъ не испытываютъ веществъ по способу Houghton'a, но, вмѣстѣ съ тѣмъ, даже такой авторитетъ въ этомъ вопросѣ, какъ Focke, и тотъ высказывается <sup>1)</sup> (теоретически-безъ экспериментальной провѣрки) за примѣнимость способа Houghton'a, но только указываетъ на чрезмѣрно большой расходъ въ лягушкахъ (при параллельной провѣркѣ со стандардомъ до 40 животныхъ на одно опредѣленіе) и на то, что окончательный результатъ получается примѣрно лишь на 4—5 день.

Послѣ приведенныхъ выше данныхъ становится яснымъ, что привлекательныя стороны способа Houghton'a являются только кажущимися. И дѣйствительно, какъ мы видимъ, 12-часовой періодъ оказывается слишкомъ длительнымъ для чистаго проявленія дѣйствія яда; если способъ Focke для картинности позволено будетъ сравнить съ острымъ заболѣваніемъ, то способъ Houghton'a скорѣе можно сопоставить съ заболѣваніемъ хроническаго типа, при которомъ явленія интоксикаціи протекаютъ менѣе остро, но и менѣе типично, и при которомъ различныя силы организма помогаютъ разнымъ индивидуумамъ неодинаково справляться съ заболѣваніемъ. Въ этомъ отношеніи всѣ преимущества должны быть на сторонѣ скораго способа Focke, имѣющаго характеръ остраго отравленія.

Второе кажущееся удобство, возможность не быть зависимымъ отъ условій опыта, благодаря примѣненію стандарда, также отпадаетъ, и по двумъ причинамъ: во-первыхъ, мы видимъ, что не удастся по самому характеру способа найти нормальный образецъ (стандартъ) изъ числа химически-чистыхъ препаратовъ, гдѣ бы физиологическій эффектъ находился въ точномъ и строгомъ соотношеніи съ дозой яда (по способу Focke для этого вполне пригоденъ эритрофленинъ); во-вторыхъ, галеновый, непостоянный стандартъ, кромѣ своего непостоянства, самъ по себѣ представляетъ, по самому существу метода, и какъ мы это дальше увидимъ на опытахъ

<sup>1)</sup> Arch. d. Pharmaz. 1910, 369.

числовую величину случайную и, быть может, довольно далекою от действительной крепости вещества; сравнимыя данныя со стандардомъ при любомъ опытѣ получить всегда можно, но если показанія самого стандарда подвергнуты сомнѣнью, то ясно, что результаты опыта мало дадутъ данныхъ, чтобы правильно судить объ истинной крепости испытуемаго вещества.

И, наконецъ, кажущееся преимущество этого способа передъ другими, состоящее въ томъ, что при немъ получаются среднїе результаты изъ опытовъ на большомъ числѣ лягушекъ, тоже должно отпасть; какъ мы видѣли выше, окончательная смертельная доза далеко не всегда совпадаетъ съ границами предварительной пробы, и такимъ образомъ рѣшающимъ вопросомъ являются тѣ пять послѣднихъ лягушекъ, которыя въ моментъ опыта случайно подобраны такъ, что изъ нихъ погибнетъ не менѣе трехъ; что это была случайность, мы видѣли на примѣрѣ Digalen'a, Digitalin'a, Gr. Strophanthin'a, Erythrophlein'a, Fol. Digit. при ежемѣсячномъ испытаніи<sup>1)</sup> и пр.

Чтобы окончательно установить случайность показаній по способу Houghton'a, было рѣшено поставить слѣдующій простой, но, кажется, убѣдительный опытъ. Въ одинъ и тотъ же день лягушкамъ, выдержаннымъ при совершенно тождественныхъ условіяхъ, вводилось, въ двухъ параллельныхъ серіяхъ, по пяти животныхъ. одинаковое количество того же самаго Extr. fl. Digitalis P. D. & Co, принятаго мною уже однажды за стандартъ. Опыты эти повторены были четырежды и получены были слѣдующія данныя: (См. табл.)

Результатъ получился весьма неравномѣрный. Какъ мы видимъ, 6/v по одной серіи препаратъ слабъ, по другой годенъ; 10/v по первой серіи препаратъ годенъ, по второй настолько слабъ, что ни одна лягушка не погибла; 16/v въ первой серіи погибли двѣ лягушки, во второй—ни одна; наконецъ, 23/v въ первой погибла одна, во второй серіи—двѣ. Полнаго совпаденія между обѣими параллельными се-

<sup>1)</sup> И. Гольбергъ, Фарм. ж. 1911, №№ 29 и 30.

Extr. fl. Digitalis P. D. & Co, приг. 17/ix 1910 г.,  
при испытаніи котораго 7/x 1910 г. (см. гл. I, стр. 45) при наим.  
смерт. дозѣ 0,0013 изъ 5 лягуш. умерло 4.

№№ лягушекъ.	Вѣсъ въ грм.	Доза на 1 грм. вѣса лягушки.	Кол. впрск. жидк. въ куб. с.	Результатъ черезъ 12 час.
6/v 1911	1	18	0,0013	жива
	2	19	»	»
№ 1.	3	20	»	»
	4	18	»	умерла +
	5	20	»	» +
№ 2.	1	18	»	жива
	2	19	»	»
	3	20	»	умерла +
	4	19	»	» +
	5	20	»	» +
10/v" № 1.	1	18	»	жива
	2	19	»	умерла +
	3	20	»	» +
	4	18	»	жива
	5	19	»	умерла +
№ 2.	1	18	»	жива
	2	19	»	»
	3	19	»	»
	4	18	»	»
	5	18	»	»
16/v" № 1.	1	18	»	жива
	2	19	»	»
	3	19	»	умерла +
	4	18	»	» +
	5	19	»	жива
№ 2.	1	18	»	жива
	2	19	»	»
	3	20	»	»
	4	20	»	»
	5	18	»	»
23/v" № 1.	1	18	»	умерла +
	2	19	»	жива
	3	20	»	»
	4	18	»	»
	5	19	»	»
№ 2.	1	18	»	умерла +
	2	19	»	» +
	3	20	»	жива
	4	18	»	»
	5	19	»	»

рiями нѣтъ ни въ одномъ случаѣ. непримиримое же несоотвѣтствiе встрѣтилось дважды, 10/v и 16/v.

Все вышеизложенное даетъ возможность высказать слѣдующiя положенiя.

1) Способъ Houghton'a, по сравненiю со способомъ Focke, является значительно менѣе чувствительнымъ и нерѣдко не показываетъ тѣхъ измѣненiй въ степени токсичности испытуемаго препарата, которыя способъ Focke отмѣчаетъ весьма ясно.

2) Данныя способа Houghton'a, выраженные въ С. Т. Е., не могутъ и не должны быть переносимы, вопреки предложенiю самого Houghton'a, на сужденiе о терапевтическомъ эффектѣ, такъ какъ показанiя эти \*) либо совершенно не совпадаютъ съ обычнымъ терапевтическимъ соотношенiемъ (Herd. Adon. vernal.), либо даютъ хорошия цифры для завѣдомо плохихъ препаратовъ (Fol. Digitalis фирмы Снапиръ и С-вья 1910 г.).

3) Попытки ввести для способа Houghton'a какой-нибудь химически-однородный препаратъ, что дало бы возможность тщательно изучить условiя производства опытовъ, показали, что способъ этотъ въ его современной формѣ неудовлетворителенъ и не даетъ постоянныхъ и правильныхъ показанiй. Для его улучшенiя надо было бы, быть можетъ, укоротить 12-часовой перiодъ, либо ввести инья измѣненiя. Разработать этотъ вопросъ можно только пользуясь химически-однороднымъ продуктомъ. Наиболѣе подходящими для этой цѣли можно считать Erythrophleinum sulfuricum или Gratus-Strophanthin, но не галеновые препараты.

4) Большимъ недостаткомъ способа Houghton'a въ настоящемъ его видѣ является то, что окончательный результатъ изслѣдованiй получается лишь на 4—5 день послѣ начала опытовъ, т. е. когда подходит результатъ 4—5-й серiи лягушекъ. При этомъ необходимо отмѣтить, что далеко

\*) О несоотвѣтствiи между собой показанiй способа Houghton'a и способа Focke для эригрофленина и строфантина, а также и показанiй ихъ обоихъ къ обычнымъ терапевтическимъ дозамъ для нѣкоторыхъ другихъ препаратовъ было уже указано въ гл. I и II, стр. 60 и 73.

не всегда соотношенiе между послѣдовательными серiями протекаетъ правильно и типично; нерѣдко показанiя колеблются (Digalen, Digitalon, Erythrophleinum и Strophanthinum), и тогда опыты затягиваются еще на нѣсколько дней.

5) Изъ заманчивыхъ сторонъ способа Houghton'a, какъ-то а) производство опытовъ на большомъ числѣ лягушекъ (20 — 40 для одного опыта), что какъ бы даетъ гарантiю правильности окончательнаго вывода, и б) возможность производить опыты независимо отъ окружающихъ условiй, лишь бы опыты производились параллельно со стандардомъ, какъ мы видимъ изъ приведенныхъ въ статьѣ данныхъ, не осталось ничего. Окончательный выводъ рѣшаютъ только послѣднiя пять лягушекъ, и то далеко не всегда одинаково (опыты со стандардомъ); параллельные же опыты со стандардомъ, когда показанiя самого стандарда непостоянны и не всегда вѣрны, конечно, теряютъ всякую цѣнность.

Въ общемъ, въ настоящей его формѣ, способъ Houghton'a нельзя признать достаточно пригоднымъ ни для какихъ опредѣленiй: ни абсолютныхъ — токсичности препарата, ни относительныхъ.

ГЛАВА IV.

Исследование способа Focke и усовершенствование его.

Приступая къ описанію и исследованію метода Focke, нельзя не отмѣтить, что самъ Focke въ каждой своей новой статьѣ послѣдовательно измѣняетъ разныя условія опыта, стараясь улучшить методику; но такъ какъ онъ работаетъ съ галеновыми препаратами (водные и спиртные настои), то, какъ мы увидимъ дальше, онъ не всегда идетъ по вѣрному пути и впадаетъ въ ошибки.

Впервые Focke предложилъ свой способъ въ 1903 г. <sup>1)</sup> въ его первоначальной формѣ, но уже съ формулой  $V = \frac{P}{d \cdot t}$ ;  $V$  (Virulenz Wert, Valor) получается путемъ дѣленія вѣса (P) лягушки на произведеніе дозы (d) и времени (t), при чемъ d величина постоянная;  $V$ ,



Рис. 2.

слѣдовательно, прямо пропорціонально вѣсу лягушки и обратно пропорціонально дозѣ и времени. Для опытовъ брались лягушки различнаго вѣса. Настой, напр., листьевъ наперстянки готовился въ отношеніи 1:10 и опредѣленная доза его впрыскивалась въ бедренные лимфатическіе мѣшки лягушки (см. рис. 2). Послѣ впрыскиванія наблюдалось время работы сердца до остановки желудочка въ состояніи систолы; сначала для расчета Focke бралъ опыты съ предѣлами времени отъ 7 до 35 мин.; во второй статьѣ онъ сократилъ предѣлы границами отъ 7 до 20 мин. До опытовъ онъ рекомендуетъ выдерживать лягушекъ въ опредѣленныхъ условіяхъ; время опытовъ ограничивалось лѣтними мѣсяцами съ іюля по сентябрь.

Дальѣ Focke улучшаетъ свой способъ и въ 1906 г. <sup>4)</sup> даетъ слѣдующую пропись, которую вмѣстѣ съ тѣмъ уже даже рекомендуетъ для введенія въ фармакопею. „Изъ 1 ч. листьевъ, облитыхъ кипящей водою и оставленныхъ на 30 мин., готовятъ 10 ч. настоя... Въ іюль, августъ и сентябрь въ прохладномъ помѣщеніи лягушкамъ, собраннымъ за день до опыта, впрыскиваютъ въ бедренные лимфатическіе мѣшки  $\frac{1}{50}$  ч. настоя по ихъ вѣсу, послѣ чего наблюдается время остановки желудочка обнаженнаго сердца; время, по крайней мѣрѣ при 4-хъ опытахъ, должно быть между 7 и 15 мин., въ среднемъ выводѣ между 9—11 мин.“.

Въ 1907<sup>2)</sup> году путемъ дальнѣйшихъ опытовъ Focke приходитъ къ заключенію, что исследование наперстянки на лягушкахъ можно вести круглый годъ, но для полученія однородныхъ результатовъ нужно регулировать окружающую мѣсто и помѣщеніе опыта температуру. Въ холодное время года ее нѣсколько повышаютъ (до 20°), въ жаркое, наоборотъ, понижаютъ (до 18,5°—19,0). Лягушки вѣсомъ около 35 гр. реагируютъ продолжительнѣе, нежели меньшія при тѣхъ же условіяхъ. Опыты можно вести безъ замѣтной разницы на лягушкахъ свѣжаго улова и перезимовавшихъ, при чемъ различіе пола не оказываетъ замѣтнаго вліянія на результаты. За 2-3 часа до опытовъ лягушекъ вносятъ въ опытную комнату. Передъ испытаніемъ препарата, какъ указываетъ Focke, онъ примѣняетъ сначала Testprobe (V котораго немного превышаетъ 5,0) и находитъ для него optimumъ температуры,

<sup>1)</sup> Vierteljahresschr. f. ger. Med. und Öff. Sanit. 1906, 32, 130.

<sup>2)</sup> Arch. d. Pharmaz. 1907, 646.

при которой получалось бы нормальное V; одновременно онъ наблюдаетъ пульсъ животного, и оно считается пригоднымъ для опыта при пульсѣ въ 40—60 ударовъ въ минуту.

Въ виду того, что Германскій рынокъ, какъ оказалось впоследствии, не могъ всегда поставлять *Fol. Digitalis* съ  $V=5,0$ , Focke въ новой статьѣ<sup>1)</sup> уменьшилъ предъявленное имъ раньше требованіе для V до 4,0, для полученія котораго онъ предлагаетъ впрыскивать настой уже въ количествѣ не  $\frac{1}{50}$ , а  $\frac{1}{40}$  части по вѣсу лягушки; при этомъ онъ дальше стремится ограничивать время продолжительности работы сердца до остановки желудочка въ систолѣ въ среднемъ выводѣ  $8\frac{1}{2}$ —10 минутами.

Въ дальнѣйшей большой статьѣ<sup>2)</sup> „Die kurzzeitige Injectionsmethode der physiologischen Digitalis — und Strophanthusprüfung“ Focke считаетъ свой методъ уже вполне разработаннымъ и пригоднымъ для всеобщаго принятія въ цѣляхъ физиологическаго контроля препаратовъ сердечной группы. Въ виду этого онъ описываетъ его довольно подробно, собравъ воедино разновременныя предложенныя имъ поправки и введя рядъ новыхъ.<sup>3)</sup>

Въ общемъ, въ послѣдней редакціи вся методика сводится къ слѣдующему.

Для опытовъ примѣняются лягушки *Rana temporaria* не раньше, чѣмъ черезъ три дня послѣ ихъ улова. Въ теченіе лѣта лягушки не должны примѣняться позже трехъ недѣль со времени улова; собранныя въ сентябрѣ годны для опытовъ въ теченіе всей зимы. Что касается сохраненія лягушекъ, то онѣ должны находиться въ прохладномъ помѣщеніи въ подходящемъ сосудѣ (цинковый ящикъ), приподнятомъ съ одного конца настолько, чтобы вода прикрывала только половину дна. Съ мая по октябрь лягушекъ можно примѣнять безъ различія пола; въ теченіе же зимняго времени слѣдуетъ считать пригодными только самцовъ. Вѣсъ долженъ быть предпочтительно въ предѣлахъ отъ 18 до 35 гр.

1) Münch. Med. Woch. 1909, 661.

2) Arch. d. Pharmaz. 1910, 345.

3) Этотъ способъ онъ считаетъ окончательнымъ, ссылаясь на него и въ предпоследней своей статьѣ, помѣщенной въ Zeitschr. für exp. Pathol. u. Therap. 1911, 9, 97.

При испытаніи, напр., наперстянки изъ листьевъ ея готовятъ водный настой 1:10. Для этого 2 гр. превращеннаго въ порошокъ *Fol. Digitalis* обливаютъ 24 куб. с. кипящей воды съ прибавленіемъ 8 капель 5% раствора соды (*Natr. carbonic.*); все это въ стеклянномъ сосудѣ помѣщаютъ въ другой сосудъ съ кипящей водой на 30 мин. Затѣмъ настой фильтруютъ черезъ чистую полотнянку и послѣ сильнаго выжиманія дополняютъ водой недостающее количество жидкости до 20 к. с. (по объему); полученный фильтр мутенъ, что, однако, не мѣшаетъ изслѣдованію; сохраняютъ его защищеннымъ отъ солнечныхъ лучей и примѣняютъ никакъ не позже нѣсколькихъ часовъ послѣ изготовленія.

При изслѣдованіи жидкостей, заключающихъ въ себѣ алкоголь (тинктуры) или инныя летучія вещества (напр., хлоретонъ въ *Digitalon*'ѣ), послѣднія удаляютъ нагрѣваніемъ на водяной банѣ, а оставшуюся жидкость прибавленіемъ воды доводятъ до первоначальнаго объема.

Сухія вещества растворяютъ въ водѣ до полученія крѣпости, соответствующей 10% настою наперстянки; въ тѣхъ же случаяхъ, гдѣ сухіе препараты въ водѣ не растворимы, примѣняютъ для этой цѣли алкоголь въ небольшомъ количествѣ и затѣмъ уже разводятъ водой до желаемой концентрации. При примѣненіи *Tinct. Strophanthi* ее разводятъ водой въ отношеніи 1:19, не удаляя алкоголя.

При опредѣленіи V для испытуемыхъ препаратовъ сердечной группы Focke предлагаетъ пользоваться предварительно образцомъ (*Testpräparat*), при помощи котораго можно было бы провѣрить условія опыта и привести ихъ къ нормѣ. Образцовымъ препаратомъ, по мнѣнію Focke, можетъ служить „*Fol. Digitalis titrat.*“ фирмы *Caes. и Loretz*, испытанный по его способу и V котораго обыкновенно равно 4,5; это V принято фирмой за нормальное (*Normalwert*) еще въ 1908 г., хотя на этикеткахъ оригинальной упаковки фирма печатаетъ, что  $V=4,0$ , какъ минимумъ того, за что ручается фирма.

Получать такой *Testpräparat* Focke предлагаетъ изъ любой аптеки, гдѣ имѣется *Fol. Digitalis titr.* *Caesar*'я и *Loretz*'а, независимо отъ времени сбора листьевъ, но въ оригиналь-

ной упаковкѣ, на которой обозначено  $V=4,0$  \*). По такому „образцовому препарату“, если  $V$  получается низкое, Focke, постепеннымъ повышеніемъ окружающей температуры при опытахъ, находить, наконецъ, тотъ температурный оптимумъ, при которомъ  $V$  равнялось бы 4,5. Нашедши температурный оптимумъ, подлежащій опредѣленію, препаратъ непременно испытываютъ при той же температурѣ.

Далѣе, стремясь получить изъ нѣсколькихъ опытовъ при общихъ границахъ 7—14 мин. среднее время Durchschnittszeit въ предѣлахъ  $8\frac{1}{2}$ —10 мин., на что Focke теперь особенно наираетъ\*\*), онъ увеличиваетъ число лягушекъ съ болѣе короткимъ періодомъ времени или болѣе долгимъ, смотря по надобности, либо увеличивая основную впрыскиваемую дозу ( $\frac{1}{10}$  вѣса лягушки) на  $\frac{1}{10}$  или  $\frac{2}{10}$  этой дозы (+m, +2 m); либо, наоборотъ, уменьшая на то же количество (-m, -2 m).

Кромѣ того, для наперстянки, если  $V$  сразу опредѣлится, какъ слишкомъ низкое, Focke также предлагаетъ осторожно сгустить выпариваніемъ 10%-ный настой до  $\frac{2}{3}$  пер-

\*) При этомъ Focke отмѣчаетъ, что листья наперстянки въ оригинальной упаковкѣ очень долго не измѣняютъ своей вирулентности и, напр., сохраненные съ 1903 г., при контролѣ послѣ семи лѣтъ еще показывали у него  $V=4,8$ .

\*\*) Въ виду того, что Focke теперь придаетъ особое значеніе удержанію средняго времени опытовъ въ предѣлахъ  $8\frac{1}{2}$ —10 мин. (Durchschnittszeit), необходимо отмѣтить, что эти границы избраны произвольно и математически не вѣрны; въ основной формулѣ  $\frac{P}{d \cdot t} = V$ , гдѣ  $d = \frac{1}{40}$ , при  $V=4,0$  время должно равняться 10 мин., а если  $V$  равняется 4,5 (обычныя по Focke границы для хорошихъ сортовъ Fol. Digit.), то время равно 8,9 мин.; среднее время должно, слѣдовательно, лежать между 8,9—10 минутами, или немного расширяя эти границы, но одинаково въ обѣ стороны, а не только въ сторону повышенія  $V$ , надо брать 8,5—10,4. То же самое можно сказать и относительно общихъ границъ реакціи: онѣ должны были бы, собственно говоря, лежать въ предѣлахъ 7—12 мин., но такъ какъ въ большинствѣ случаевъ препараты показываютъ  $V$  ниже 4, во французской же литературѣ принято для наперстянки, даже какъ нормальное  $V=3,0$  (Joanin. Bull. d. Sc. Pharmacolog. Decembre 1910; Revue de Therapeut. 1911, 42), то понятно, что общія границы можно оставить въ предѣлахъ 7—15 мин.

воначальнаго объема или даже до  $\frac{1}{2}$  и затѣмъ уже производить изслѣдованіе въ обычныхъ условіяхъ съ такимъ сгущеннымъ 15%-нымъ или 20%-нымъ настоемъ; полученные результаты перечисляются на 10% настой.

Существенныя поправки, введенныя Focke въ его послѣдней статьѣ, какъ то: обязательное примѣненіе образцоваго препарата, Testpräparat, поиски при его помощи температурнаго оптимума и измѣненіе основной дозы на  $\pm m$  и  $\pm 2 m$ , либо сгущеніе выпариваніемъ, какъ мы увидимъ дальше на основаніи экспериментальныхъ данныхъ, представляютъ собой поправки ошибочныя, вносящія въ способъ много неопредѣленныхъ и перемѣнныхъ величинъ. Способъ Focke этими поправками запутывается, дѣлается менѣе опредѣленнымъ и отдаляющимся отъ своего простаго и выгоднаго математическаго выраженія  $\frac{P}{d \cdot t}$ .

Начнемъ съ разбора указанія Focke объ обязательномъ (unbedingt erforderlich) примѣненіи образцоваго препарата (Testpräparat, Standard—английской литературы) въ той формѣ, какъ это предлагаетъ Focke. Онъ предлагаетъ взять въ любой аптекѣ препаратъ Fol. Digitalis фирмы Caes. и Loetz въ оригинальной упаковкѣ, совершенно не интересуясь ни годомъ сбора, ни продолжительностью и способомъ храненія; съ этимъ препаратомъ, на которомъ фирма печатаетъ указаніе, что  $V=4,0$  (l. c., стр. 349), онъ предлагаетъ повышеніемъ температуры даже на 4—5° при опытахъ получить  $V=4,5$  (стр. 355) и затѣмъ при той же температурѣ испытывать неизвѣстный препаратъ.

Прежде всего самъ Focke въ другомъ мѣстѣ (l. c., стр. 350) указываетъ, что на днѣ склянки и въ верхнихъ слояхъ собираются разныя части растенія, и по величинѣ, и по вѣсу могущія дать разное  $V$ , и что поэтому не все равно, откуда брать препаратъ; тамъ же онъ предлагаетъ въ склянкахъ, гдѣ часть порошка уже отсыпана, и поэтому верхніе слои порошка приходятъ въ соприкосновеніе съ воздухомъ, эти верхнія части сгребать и выбирать ложечкой нужное количество со дна склянки. Итакъ, самъ Focke утвѣждаетъ, что его Testpräparat не прочтенъ и не постоя-

ненъ, и вмѣстѣ съ тѣмъ на немъ рекомендуетъ догонять температурой показанія до 4,5 и затѣмъ уже, при такихъ сверхъ благоприятныхъ условіяхъ, испытывать неизвѣстный препаратъ.

Въ литературѣ имѣются указанія, что далеко не всегда Fol. Digitalis Caes. и Loretz'a обладаетъ приписываемымъ ему V, даже равнымъ 4,0; такъ Lutzkaja <sup>1)</sup> нашла его равнымъ всего 3,2; у насъ въ лабораторіи на препаратъ 1910 года, вмѣсто 4,0, опредѣленіе дало только 3,38 (см. стр. 43 гл. I), для другого препарата найдено было только 3,2 и 3,7; Schmiedeberg <sup>2)</sup> на препаратахъ С. и L., не опредѣляя непосредственно V, нашелъ, что ихъ токсичность колеблется между собой въ отношеніи 100 : 134. Въ дополненіе къ этому мною было экспериментально показано <sup>3)</sup> (см. стр. 59 гл. I), что препаратъ С. и L. послѣ полученія отъ фирмы давшей V равное 3,38, при сохраненіи въ буромъ эксиккаторѣ надъ окисью кальція, при открываніи только одинъ разъ въ мѣсяць, къ концу 7-го мѣсяца показывалъ уже только 2,95, или другой препаратъ съ  $V=3,7$ , сохранявшійся въ несовсѣмъ полной склянкѣ, плотно закрытой обыкновенной пробкой и вскрытый черезъ годъ, далъ V равное 3,2. Итакъ ясно, что пользоваться неоднороднымъ и непостояннымъ препаратомъ Fol. Digitalis С. и L., какъ стандардомъ (Testpräparat, норма) ни въ коемъ случаѣ нельзя, а разъ стандартъ не-обходимъ, противъ чего возражать не приходится, то, какъ это указано на стр. 61 гл. I, для этого необходимо взять какое-нибудь химически однородное вещество, но не растительный или галеновый препаратъ. Въ главѣ II (стр. 65) мною было отмѣчено, что наиболѣе чистый и безукоризненно постоянный эффектъ даетъ растворъ Erythrophleini muriatici или sulfurici, который въ концентраціи, напр., 1:1200, при темп. 19,5°, на лягушкахъ вѣса 22—26 грм. даетъ  $V=4,3$ , или въ концентраціи 1:1000 даетъ весьма постоянное  $V=5,08$ . Также можетъ годиться

<sup>1)</sup> Arch. internat. de Pharmakod. et de Therapie 1908. XVIII, 80.

<sup>2)</sup> Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1910, 62, 321, 325.

<sup>3)</sup> И. Гольбергъ. Фармац. Журн. 1911, № 22.

и Gratus Strophanthin, который въ тѣхъ же условіяхъ при разведеніи 1:8500 даетъ V равное 4,1, или 1:6500 даетъ  $V=5,16$  и пр.

Вторая поправка Focke, нахожденіе температурнаго оптимума въ формѣ, предлагаемой имъ, чрезвычайно рискованна. Вѣдь разъ повышеніе температуры при опытахъ повышаетъ чувствительность лягушекъ къ яду и этимъ укорачиваетъ время опыта, т. е. уменьшаетъ t одного изъ производителей въ знаменателѣ формулы  $V = \frac{P}{d \cdot t}$ , и, слѣдовательно, увеличиваетъ V, то ясно, что мѣняя условіе, не введенное въ формулу, можно изъ формулы получить, что угодно, уничтожая этимъ всякое значеніе математическаго выраженія.

Такимъ путемъ Focke находитъ не тѣ условія, при которыхъ опытное животное вѣрно показало бы дѣйствительную токсичность образцоваго препарата (Testpräparat), а, наоборотъ, онъ подгоняетъ условія такъ, чтобы съ любымъ препаратомъ получать нужную ему цифру для V.

Чтобы экспериментально подтвердить недопустимость подобнаго приема, мною были поставлены опыты съ химически однороднымъ стандардомъ при всѣхъ тождественныхъ условіяхъ и только при измѣненіи температуры въ предѣлахъ, примѣнявшихся Focke, т. е. отъ 19,5° до 24°.

Взять былъ Gratus—Strophanthin въ разведеніи 1:5000, вводилась постоянно  $\frac{1}{40}$  часть по вѣсу лягушки того же раствора; животныя были взяты для этихъ сравнительныхъ опытовъ всѣ однородныя, но за недостаткомъ болѣе крупныхъ, всѣ маленькія, въ предѣлахъ 11—15 гр.; при этомъ были получены слѣдующія данныя (см. табл.).

Какъ мы видимъ, съ тѣмъ же самымъ веществомъ, въ той же дозѣ, мѣняя лишь температуру, можно получить значительное повышеніе V, т. е. получить тотъ же эффектъ, какъ если бы въ растворѣ было больше дѣйствующаго вещества. Такимъ образомъ ясно, что предложеніе Focke искать температурный оптимумъ при посредствѣ его Testpräparat'a должно быть категорически отвергнуто.

Между прочимъ вдвойнѣ странно, что Focke сдѣлалъ

G. Strophanthin 1:500.

Даты	Т° С.	p.	d <sup>1/40</sup> .	t.	Среднее t.	V.	Среднее V.
15/iv 1911 г.	19,5°	15,0	0,38	13	9,5	3,04	4,32
		14,0	0,35	10 <sup>3/4</sup>		3,73	
		14,0	0,35	7 <sup>1/2</sup>		5,33	
		15,0	0,38	8		4,93	
		12,0	0,30	8 <sup>1/2</sup>		4,71	
		12,0	0,30	9 <sup>1/4</sup>		4,21	
	22,0°	14,0	0,35	6	7,94	6,67	5,37
		12,0	0,30	6 <sup>1/2</sup>		6,50	
		14,0	0,35	8 <sup>3/4</sup>		4,57	
		15,0	0,38	10 <sup>1/2</sup>		3,76	
	24,0°	13,0	0,33	4 <sup>1/2</sup>	6,5	9,43	7,5
		11,0	0,28	4		9,82	
		15,0	0,38	9 <sup>1/4</sup>		5,96	
		13,0	0,33	8 <sup>1/4</sup>		4,78	

подобное предложение, такъ какъ и у него же имѣются данныя, говорящія, что измѣненіемъ температуры можно легко получить любое V; такъ, въ его статьѣ 1907 г. <sup>1)</sup> имѣется таблица, гдѣ съ тѣмъ же препаратомъ, мѣняя только температуру, онъ получаетъ разныя V:

Въ 3-ей клѣткѣ при 18,5°	V = 4,7
„ 4 „ „ 19 — 21°	V = 5,1
„ 5 „ „ 23 — 25°	V = 5,8
„ 6 „ „ 30°	V = 6,1

Въ заключеніе этого пункта слѣдуетъ особенно подчеркнуть, что, какъ это видно изъ ст. Focke 1910 г. (стр. 360 — 361), тотъ же самый препаратъ Fol. Digitalis 1908 г. (1), который принятъ былъ имъ за „Test“ и который 15/ix 1909 г. давалъ при 19,5° V = 4,4, спустя 6 мѣсяцевъ (7а) далъ, примѣрно, то же самое V = 4,45, только послѣ повышенія температуры до 24°.

Наконецъ, третья поправка—измѣненіе основной дозы на + m и + 2m—также должна быть категорически отверг-

<sup>1)</sup> Arch. d. Pharm. 1907, 653.

нута. Это требованіе сказывается ясно при провѣркѣ способа Focke на химически однородномъ стандартѣ. Въ нашей лабораторіи было подмѣчено на Gratus—Strophanthin'ѣ и уже указано на стр. 74 гл. II, что V (или, что то же самое, время работы сердца) находится въ весьма большой зависимости не только отъ количества вводимого въ организмъ гликозида, но также весьма существенно зависитъ отъ концентрации, т. е. отъ количества вводимой вмѣстѣ съ ядомъ жидкости; зависимость эта весьма наглядно видна изъ приводимой ниже таблицы (стр. 100), гдѣ всѣмъ лягушкамъ, вѣсомъ въ предѣлахъ 12—17 гр. при всѣхъ равныхъ прочихъ условіяхъ, вводилось то же самое количество яда на 1 гр. вѣса тѣла—0,000005 гр. G.—Strophanthin'a, но въ различныхъ концентраціяхъ, и такимъ образомъ въ одной серіи раствора вводилось  $\frac{1}{30}$  вѣса лягушки, во второй— $\frac{1}{40}$ , въ третьей— $\frac{1}{50}$  и въ четвертой— $\frac{1}{60}$ .

Какъ мы видимъ, V колеблется въ громадныхъ предѣлахъ (3,08 — 9,96), измѣнившись болѣе, чѣмъ въ три раза и значительно обгоняя измѣненія въ концентраціи (1:6660—1:3330), уменьшенное лишь вдвое.

При измѣненіи количества вводимого вещества, но съ тѣмъ же самымъ количествомъ жидкости, конечно, V измѣняется и параллельно съ дозой вводимого яда, какъ это видно на слѣдующихъ примѣрахъ (стр. 101) съ гликозидомъ G.—Strophanthin'омъ и съ солью алкалоида Erythrophleinum sulfuric.; строфантинъ прослѣженъ въ одной серіи опытовъ на лягушкахъ вѣсомъ въ 12 — 17 гр. и въ другой серіи — въ 21—30 гр.; эритрофлеинъ—только на лягушкахъ въ 20—29 гр. И тѣ и другіе результаты для краткости привожу лишь въ окончательной формѣ; растворы разныхъ концентрацій всегда вводились въ количествѣ, точно отвѣчающемъ  $\frac{1}{40}$  вѣса животного.

Итакъ, значить на измѣненіе V вліяютъ два фактора—количество вводимой жидкости и количество яда; вліяютъ они въ обратныхъ направленіяхъ, и это стало яснымъ только послѣ примѣненія химически однороднаго стандарда.

Gratus Strophanthin.

Даты	Т°. С	р.	d.	t.	Среднее t.	V.	Среднее V.
d 1/30					1 : 6660		
15/IV	19,5	15,0	0,50	8 1/2	} 9,87	3,53	} 3,08
		15,0	0,50	8 1/4		3,64	
		14,0	0,47	11 3/4		2,53	
		12,0	0,40	10 3/4		2,79	
		14,0	0,47	9 3/4		3,05	
		15,0	0,50	10 1/4		2,93	
d 1/40					1 : 5000		
16/IV	19,5	15,0	0,38	13	} 9,50	3,04	} 4,32
		14,0	0,35	10 3/4		3,73	
		14,0	0,35	7 1/2		5,33	
		15,0	0,38	8		4,93	
		12,0	0,30	8 1/2		4,71	
		12,0	0,30	9 1/4		4,21	
d 1/50					1 : 4000		
16/IV	19,5	17,0	0,34	6 3/4	} 6,94	7,40	} 7,3
		14,0	0,28	6		8,33	
		16,0	0,32	8 1/4		6,06	
		12,0	0,24	6 3/4		7,41	
d 1/80					1 : 3330		
16/IV	19,5	16,0	0,27	5 1/2	} 6,25	10,77	} 9,96
		14,0	0,24	8		7,83	
		15,0	0,25	6		10,00	
		15,0	0,25	5		12,00	
		16,0	0,27	5		11,85	
		14,0	0,24	8		7,29	

Во всѣхъ случаяхъ вводимая доза на 1 грм. вѣса лягушки=0,000006.

Для строфантина на лягушкахъ вѣса 12—17 гр.

Концентрація.	Кол. стр. на 1 гр. вѣс. ляг.	Предѣлы t.	Среднее t.	V.
1 : 1000	0,0000250	3 1/2—6 м.	4,6	8,81
1 : 2500	0,0000100	4 1/2—6 1/2	5,2	7,80
1 : 5000	0,0000050	7 1/2—13	9,5	4,32
1 : 7500	0,0000033	11—13,5а)	12,2	3,27

Для строфантина на лягушкахъ вѣса 21—30 гр.

1 : 1000	0,00002500	4 1/2—5 1/2	5,0	8,04
1 : 2000	0,00001250	4 1/2—6	5,1	7,84
1 : 4000	0,00000625	5 1/2—6	5,7	7,03
1 : 6000	0,00000417	4 1/4—8б)	6,5	5,77
1 : 6500	0,00000385	7 1/2—9в)	7,9	5,16
1 : 8000	0,00000313	7—12	9,4	4,43
1 : 8250	0,0000303	7 1/2—13	9,9	4,24
1 : 8500	0,0000294	7—12 1/2	10,2	4,08
1 : 8700	0,0000286	11 1/2—12	11,5	3,45
1 : 9000	0,0000277	8 1/2—20г)	14,7	2,96

Для эритрофлеина на лягушкахъ вѣса 20—29 гр.

Концентрація.	Кол. эритрофл. на 1 гр. вѣса лягушки.	Предѣлы t.	Среднее t.	V.
1 : 800	0,0000813	4 1/2—6 1/2	5,5	7,52
1 : 1000	0,0000250	6 1/2—8 1/4 д)	7,6	5,33
1 : 1200	0,0000208	7 1/4—10 1/2 е)	8,9	4,63
1 : 1400	0,0000179	9 1/4—12	10,5	3,89
1 : 1600	0,0000156	10—17	13,6	3,06
1 : 1800	0,0000139	11 1/4—20 1/2	15,2	2,78
1 : 2000	0,0000125	13—24	17,8	2,34

- а) Взвѣтой пробѣ близъ 6-ти опытовъ выключенъ одинъ съ цифрой 17 1/2 м.  
 б) Изъ 6 опытовъ выключенъ одинъ съ цифрой 3 1/2.  
 в) Изъ 6 опытовъ выключены два съ цифрами 4.  
 г) Изъ 6 опытовъ выключенъ одинъ съ цифрой 7.  
 д) Изъ 21 аналогичныхъ опыта съ солянокислой солью эритрофлеина и пяти опытовъ съ сѣрнокислой только одинъ опытъ далъ цифру ниже 7 (получилось 6 1/2), но этотъ одинъ не выключенъ, такъ какъ концентрація высокая, и онъ близокъ къ предѣлу.  
 е) Изъ 30 аналогичныхъ опытовъ съ солян. солью и 5 опытовъ съ сѣрнокислой только одинъ далъ цифру 5 1/2 и этотъ одинъ опытъ выключенъ.

Теперь понятно, что нельзя произвольно мѣнять количество впрыскиваемой жидкости на  $\pm m$  и  $\pm 2m$ , какъ это предлагаетъ Focke, не зная, какое это должно вызвать измѣненіе времени, а слѣдовательно, и  $V$ , только вслѣдствіе измѣненія количества воды; да оно по существу для преслѣдуемой Focke цѣли, какъ теперь ясно, даже и бесполезно, ибо онъ этимъ путемъ стремится сузить предѣлы времени работы сердца и такимъ образомъ получить среднее время работы сердца (Durchschnittszeit) въ предѣлахъ  $8\frac{1}{2}$ —10 минутъ, но, вводя лишнее количество жидкости, онъ достигаетъ какъ разъ обратнаго эффекта, такъ какъ время работы удлиняется, и  $V$  отъ этого понижается; при уменьшеніи жидкости время укорачивается и  $V$  будетъ повышаться. Правда, Focke предлагаетъ вводить не просто лишнее количество воды, а, прибавляя испытываемую жидкость, прибавляетъ и дѣйствующее вещество. Отъ этого время должно уменьшиться и  $V$  должно бы повыситься, но этотъ эффектъ сейчасъ же депрессируется обратнымъ эффектомъ отъ избытка жидкости, и трудно сказать, какъ организмъ лягушки справится съ каждымъ изъ противоположныхъ процессовъ и когда которое направленіе возьметъ верхъ; при уменьшеніи дозы  $-m$ ,  $-2m$  протекаютъ тѣ же оба процесса, но оба съ обратными знаками.

Чтобы экспериментально подтвердить вышеизложенныя соображенія и доказать, что измѣненіе количества впрыскиваемой жидкости на  $\pm m$  и  $\pm 2m$  не будетъ давать ожидаемаго Focke эффекта, мною были послѣдовательно проведены эти опыты на строфантинѣ и эритрофлеинѣ, и результатъ получился ожидаемый, какъ это видно изъ нижеслѣдующихъ таблицъ.

Если разобратся въ приведенныхъ таблицахъ, то на строфантинѣ мы увидимъ, что въ основномъ растворѣ среднее время—5,17 мин.,  $V=7,8$ ; послѣ уменьшенія дозы на  $m$  время, дѣйствительно, удлинилось до 6,69 и  $V$  понизилось до 6,6, но послѣ отнятія  $2m$  эффектъ получился обратный, такъ какъ время почти не удлинилось (получилось 6,75),

$V$  по формулѣ  $\frac{P}{d \cdot t}$  даже значительно возросло—до 7,43, т. е.

G. Strophanthin. Разведение 1:2500.

Даты	Т°. С.	p.	d.	t.	Среднее t.	V.	Среднее V.
— 2 m							
16/IV 1911 г.	19,5°	15,0	(0,38)* 0,30	6 $\frac{1}{2}$	} 6,75	7,69	} 7,43
		15,0	(0,38) 0,30	6 $\frac{1}{2}$		7,69	
		14,0	(0,35) 0,28	6 $\frac{1}{2}$		7,69	
		16,0	(0,4) 0,32	7 $\frac{1}{2}$		6,67	
— m							
»	19,5	13,0	(0,33) 0,30	6	} 6,69	7,22	} 6,6
		15,0	(0,38) 0,34	7 $\frac{1}{4}$		6,08	
		15,0	(0,38) 0,34	6 $\frac{3}{4}$		6,53	
		12,0	(0,3) 0,27	6 $\frac{3}{4}$		6,58	
Основная доза $\frac{1}{40}$							
»	19,5	15,0	0,38	4 $\frac{1}{2}$	} 5,17	8,77	} 7,8
		15,0	0,38	5		7,89	
		12,0	0,30	5		8,0	
		14,0	0,35	5 $\frac{1}{2}$		7,27	
		13,0	0,33	4 $\frac{1}{2}$		8,75	
		12,0	0,30	6 $\frac{1}{2}$		6,15	
+ m							
26/IV	19,5	16,0	(0,4) 0,44	5 $\frac{1}{2}$	} 6,55	6,61	} 5,84
		16,0	(0,4) 0,44	4 $\frac{3}{4}$		8,04	
		17,0	(0,43) 0,47	7 $\frac{3}{4}$		4,69	
		16,0	(0,4) 0,47	8		4,68	
		15,5	(0,39) 0,43	5 $\frac{3}{4}$		6,22	
		17,0	(0,43) 0,47	7 $\frac{1}{2}$		4,82	
+ 2 m							
»	19,5	17,0	(0,43) 0,52	6 $\frac{3}{4}$	} 6,00	4,84	} 5,69
		15,5	(0,39) 0,47	5		6,59	
		16,0	(0,4) 0,48	4		8,33	
		15,0	(0,38) 0,46	8 $\frac{1}{4}$		3,25	
		16,0	(0,4) 0,48	6 $\frac{1}{2}$		5,13	
		15,5	(0,39) 0,47	5 $\frac{1}{2}$		6,0	

\*) Числа въ скобкахъ означаютъ основную дозу  $d \frac{1}{40}$ .

*Erythrophleinum sulfuricum*. Разведение 1:1000.

Даты	Т° С.	p.	d.	t.	Среднее t.	V.	Среднее V.
— 2 m							
20/V 1911 г.	19,5	21,5	(0,54)*) 0,43	8	} 8,65	6,25	} 5,82
		21,5	(0,54) 0,43	11 <sup>1</sup> / <sub>4</sub>		4,24	
		21,5	(0,54) 0,43	8 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>		5,89	
		23,0	(0,58) 0,46	7 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>		6,67	
		27,0	(0,68) 0,54	8 <sup>3</sup> / <sub>4</sub>		6,06	
— m							
,	19,5	24,0	(0,60) 0,54	12 <sup>3</sup> / <sub>4</sub>	} 8,8	3,49	} 5,24
		23,5	(0,59) 0,53	7 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>		5,91	
		25,0	(0,63) 0,57	7 <sup>1</sup> / <sub>8</sub>		6,05	
		21,0	(0,58) 0,48	8 <sup>1</sup> / <sub>4</sub>		5,30	
		22,5	(0,56) 0,50	8 <sup>3</sup> / <sub>4</sub>		5,45	
Основная доза 1/40.							
,	19,5	29,0	0,73	7	} 7,81	5,68	} 5,13
		21,0	0,53	8 <sup>1</sup> / <sub>4</sub>		4,80	
		22,0	0,55	8		5,00	
		24,5	0,61	8		5,02	
+ m							
,	19,5	27,0	(0,68) 0,75	5 <sup>1</sup> / <sub>4</sub>	} 6,65	6,86	} 5,70
		21,0	(0,53) 0,58	8 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>		4,26	
		23,5	(0,59) 0,65	6 <sup>1</sup> / <sub>4</sub>		6,57	
		22,5	(0,56) 0,62	6 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>		5,58	
		21,5	(0,54) 0,59	7		5,21	
+ 2 m							
,	19,5	20,5	(0,51) 0,61	8 <sup>3</sup> / <sub>4</sub>	} 7,25	3,84	} 4,70
		24,0	(0,60) 0,72	6 <sup>3</sup> / <sub>4</sub>		5,09	
		25,0	(0,63) 0,76	6 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>		5,06	
		29,0	(0,73) 0,88	5 <sup>2</sup> / <sub>3</sub>		5,73	
		29,0	(0,73) 0,89	8 <sup>3</sup> / <sub>4</sub>		3,88	

\*) Числа въ скобкахъ означаютъ основную дозу d 1/40.

почти до того уровня, на которомъ было при неуменьшенной дозѣ, и гораздо выше, чѣмъ при дозѣ d-m; такое искусственное повышение V при уменьшенной дозѣ яда, конечно, недопустимо, когда искомое V предназначается для замѣны количественнаго химическаго анализа и отъ его величины зависитъ признание препарата доброкачественнымъ. Въ дальнѣйшемъ въ той же таблицѣ мы видимъ, что прибавленіе одного m, вмѣсто укороченія средняго времени, сильно его удлиняетъ, и V, вмѣсто ожидаемаго увеличенія, падаетъ до 5,84; прибавленіе 2 m также даетъ время большее, нежели въ основномъ растворѣ, и V, вычисленное изъ формулы, еще болѣе понижается, т. е. мы снова видимъ, что увеличеніе количества яда, введенное въ животное въ этихъ условіяхъ, не сказывается, и полученное V рѣзко противорѣчитъ тому, что мы получили бы при химическомъ анализѣ.

Таблица съ эритрофлеиномъ даетъ почти ту же картину; основная доза, уменьшенная на одно m, даетъ, правда, нѣкоторое удлиненіе времени, но V, вычисленное по формулѣ, возрастаетъ; отношенія 2m уже даетъ обратный эффектъ и на времени и на V. — время уменьшается, V возрастаетъ; въ обоихъ случаяхъ оно больше, чѣмъ въ основномъ опытѣ, хотя яда введено меньше. Прибавленіе одного m даетъ ожидаемый Focke эффектъ и на времени и на V, но + 2m рѣзко идетъ въ обратномъ направленіи, и время удлиняется, а V существенно понижается противъ основного опыта, хотя яда введено въ организмъ много больше.

То же самое явленіе можно также легко вычислить изъ приведенныхъ мною выше данныхъ измѣненія V отъ концентрации раствора и отъ количества яда. Такъ, напр., на стр. 100 мною указано, что строфантинъ въ разведеніи 1:4000 при дозѣ въ 1/50, что соответствуетъ 0,000050 гр. строфантина на 1 гр. вѣса лягушки, даетъ V = 7,3; если теперь, согласно стр. 101, взять растворъ 1:2500 и впрыснуть лягушкѣ 1/40 часть по ея вѣсу, то мы введемъ въ животное 0,0000100 гр. строфантина на 1 гр. его тѣла и получимъ V = 7,8, близкое къ приведенному выше; если мы захотимъ

впрыснуть  $\frac{1}{40}$  — 2 m, то мы, въ сущности, впрыснемъ  $\frac{1}{50}$  ( $\frac{1}{40} - \frac{2}{400} = \frac{8}{400} = \frac{1}{50}$ ) и при этомъ введемъ на 1 гр. жи-  
вотнаго 0,0000080 гр. яда, а въ этомъ количествѣ жидкости уже 0,0000050 гр. яда даетъ  $V = 7,3$ ; болѣе же, чѣмъ полу-  
торная доза яда въ томъ же количествѣ жидкости даетъ, конечно, не пониженіе V, а значительное его увеличеніе, и какъ видно изъ упомянутыхъ таблицъ, не менѣе, чѣмъ на единицу. Такимъ образомъ мы еще разъ видимъ, какое вліяніе имѣютъ и концентрація и количество вводимой жидкости, и ихъ обоихъ произвольно мѣнять никакъ нельзя считать до-  
пустимымъ.

Наконецъ, ту же недопустимость можно просто выве-  
сти изъ рассмотрѣнія математическаго выраженія  $\frac{p}{d.t} = V$ ;  
вѣдь если бы величины d (доза) и t (время) были математи-  
чески обратно пропорціональны, то мѣнять одну изъ вели-  
чинъ было бы, конечно, допустимо, но, очевидно, бесполезно;  
разъ эти величины не точно обратно пропорціональны, то  
мѣнять одну изъ нихъ, не зная ихъ функціональной зави-  
симости, это значить просто производить натяжку формулы  
въ желаемомъ направленіи, а это уже врядъ ли кто-либо  
признаетъ допустимымъ.

Послѣднія разсужденія, между прочимъ, полностью от-  
носятся и къ предложенію Focke сгущать растворы выпари-  
ваніемъ въ полтора и даже два раза; вводя въ животное  
ту же  $\frac{1}{40}$  часть жидкости, онъ вводитъ полуторное или двой-  
ное количество яда и затѣмъ такую же поправку дѣлаетъ  
на V; но изъ таблицъ на стр. 101 ясно видно, что полутор-  
ная и двойная доза яда въ томъ же количествѣ воды вы-  
зываетъ не полуторный или двойной эффектъ, а весьма раз-  
личный и непостоянный (примѣры на стр. 107).

Математической зависимости между увеличеніемъ дозы  
и уменьшеніемъ времени нѣтъ, а значитъ, вводить въ фор-  
мулу одну измѣненную величину нельзя: то же обстоятель-  
ство, что именно для большихъ періодовъ времени эта по-  
правка выгодна (въ верхней таблицѣ: 14,7 — 6,5 мин.,

Для строфантина.

Растворъ.	Доза.	Средн. вр.	V.	
1: 1 $\frac{1}{2}$	1: 9000	0,00000277	14,7 м.	2,96
	1: 6000	0,00000417	6,5 >	5,77
	1: 4000	0,00000625	5,7 >	7,03
	1: 3000	0,00000833	9,4 >	4,43

Для эритрофлеина.

1: 2	1: 2000	0,0000125	77,8 >	2,34
	1: 1000	0,0000250	71,6 >	5,38
1: 2	1: 1600	0,0000156	13,6 >	3,06
	1: 800	0,0000313	5,5 >	7,52
1: 1 $\frac{1}{3}$	1: 1600	0,0000156	13,6 >	3,06
	1: 1200	0,0000208	8,9 >	4,63
1: 1 $\frac{1}{2}$	1: 800	0,0000313	5,5 >	7,52

17,8—7,6, 13,6—5,5, 13,6 — 8,9), дѣлаетъ эту поправку не  
допустимой.\*)

Все изложенное выше относительно  $\pm m$  и  $\pm 2 m$ , а  
также и относительно сгущенія, столь ясно подтверждаемое  
при провѣркѣ способа химически однородными веществами,  
могъ бы Focke подмѣтить и на своихъ опытахъ, приведен-  
ныхъ въ послѣдней его статьѣ; <sup>1)</sup> тамъ у него имѣется до-  
статочно случаевъ даже при опытахъ съ Fol. Digit. и Tinct.  
Strophanthi, гдѣ прибавка или отнятіе m приводитъ къ об-  
ратному эффекту, какъ это видно изъ приведенной вы-  
держки на слѣд. страницѣ.

Въ заключеніе считаю нужнымъ отмѣтить, что всѣ из-  
ложенныя выше разсужденія, какъ относительно темпера-

\*) Припомню еще здѣсь, что если бы была извѣстна точная зави-  
симость между дозой и временемъ, то вводить одну измѣненную вели-  
чину въ формулу, гдѣ вторая величина обратно пропорціонально из-  
мѣняется, а остальные уже извѣстны и постоянны, было бы совершенно  
бесполезнымъ занятіемъ.

<sup>1)</sup> Arch. d. Pharmaz. 1910, стр. 360—361.

	p.	d.	t.	V.
№ 1.	20,0	0,5	9 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	4,2
	22,5	0,55	10 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	3,9
	21,5	— m (0,5)	8	5,3
№ 3.	31,0	0,8	8 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	4,5
	25,5	— m (0,6)	8	5,3
№ 4.	21,0	0,55	10	3,8
	22,5	+ m (0,6)	11 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	3,2
	20,5	+ 2 m (0,6)	9 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	3,5
№ 6.	30,0	(d <sup>1</sup> / <sub>50</sub> ) — 0,6	11	91,0
	32,0	— m (0,6)	10	106,0
	29,0	— 1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> m (0,5)	11	105,0

№ 8. П р и м ъ р ъ с г у щ е н и я н а с т о я .

туры, такъ и относительно количества вводимой лягушкѣ жидкости, полностью относятся не только къ способу Focke, но и къ способу Gottlieb'a<sup>1)</sup>, который состоитъ въ томъ, что лягушкѣ въ 30 грм. вѣсомъ вводятъ одинаковымъ со способомъ Focke путемъ столько вещества, чтобы дѣятельность сердечнаго желудочка прекратилась черезъ 30 мин.; это количество онъ принимаетъ за единицу (Froscheinheit) и, дѣля 1 гр. вещества на эту единицу, онъ опредѣляетъ количество единицъ для даннаго вещества. Если въ формулу Focke  $\frac{p}{d.t} = V$  вставить двѣ постоянныя величины у Gottlieb'a, т. е. на мѣсто p поставить 30 (вѣсъ лягушки у Gottlieb'a) и вмѣсто t тоже 30 (время у Gottlieb'a), то мы получимъ  $\frac{30}{30.d} = \frac{1}{d} = V$ , гдѣ V указываетъ количество Gottlieb'овскихъ единицъ. Го-

<sup>1)</sup> Gottlieb. München. Med. Woch. 1908, 1265; Gottlieb u. Tam bach. Ibid. 1911, 11.

воря иначе, способъ Gottlieb'a вполне подходитъ подъ формулу  $\frac{p}{d.t}$ , а слѣдовательно, и всѣ разсужденія и изслѣдованія этой формулы вполне относятся и къ способу Gottlieb'a.

Сопоставляя все изложенное выше, можно сдѣлать слѣдующіе выводы.

1) Способъ Focke, имѣющій удачное математическое выраженіе, является очень чувствительнымъ; вмѣстѣ съ тѣмъ, его надо признать очень цѣннымъ благодаря тому, что онъ даетъ быстро (1<sup>1</sup>/<sub>2</sub>—1 час.) отвѣтъ на поставленный вопросъ. Первое условіе—чувствительность заставляетъ опредѣленно поставить его на первое мѣсто по сравненію съ принятымъ въ Америкѣ и Англии способомъ Houghton'a, что подробнѣе отмѣчено мною въ предыдущей главѣ, посвященной разбору его метода. Второе условіе—быстрота отдаетъ ему всѣ преимущества передъ способами Gottlieb'a и Ziegenbein'a.

2) Способъ нуждается еще въ дальнѣйшей разработкѣ, которая будетъ возможна послѣ накопленія достаточнаго экспериментальнаго матеріала на химически однородныхъ веществахъ, при чемъ всегда надо придерживаться формулы (математическое выраженіе изъ нѣсколькихъ членовъ обусловливаетъ чувствительность способа) и не мѣнять произвольно ни одного изъ однажды принятыхъ условій, пока не установлена возможно болѣе точно функціональная зависимость между нимъ и какимъ-нибудь членомъ въ формулѣ.

3) При опредѣленіяхъ по способу Focke необходимо имѣть подъ руками какой-нибудь неизмѣняющійся образецъ (стандартъ, норма, Testpräparat), и самыми подходящими для этого являются Erythrophleinum sulfuricum или, нѣсколько хуже, Gratus Strophanthinum.

4) Если при опредѣленіяхъ получается V, выходящее изъ принятыхъ предѣловъ, то ни въ коемъ случаѣ не слѣдуетъ при опытахъ въ той же серіи мѣнять дозу на  $\pm m$  или  $\pm 2m$  или измѣнять концентрацію; такъ же точно нельзя повышать чувствительность лягушекъ, т. е. увеличивать V повышеніемъ температуры; температурный оптимумъ долженъ быть установленъ по пробѣ съ эритрофлеи-

номъ въ какой-нибудь постоянной концентрации и только этимъ растворомъ регулироваться.

5) Если вещество не даетъ хорошаго V въ принятыхъ для опыта условіяхъ, въ которыхъ другіе препараты реагируютъ правильно, то для терапевта и для фармакопеи совершенно безразлично, при какомъ измѣненіи дозы, наконецъ, получится остановка дѣятельности сердечнаго желудка лягушки. Препарат долженъ быть признанъ не тождественнымъ съ другими образцовыми препаратами и, согласно съ обычнымъ требованіемъ фармакопеи, отброшенъ, какъ неудовлетворяющій требованіямъ доброкачественности. Только при этомъ условіи можно будетъ съ надеждой на успѣхъ пытаться установить соотношеніе между терапевтическимъ эффектомъ и величиной V.

## ГЛАВА V.

### Теоретическое освѣщеніе способа Focke и указаніе условій для широкаго практическаго примѣненія его.

Изъ многочисленныхъ данныхъ, приведенныхъ въ предыдущихъ главахъ, видно, что изъ числа разрабатываемыхъ физиологическихъ методовъ опредѣленія доброкачественности сердечныхъ средствъ наиболее удобоисполнимымъ, чувствительнымъ и точнымъ является способъ Focke (Kurzzeitige Methode).

Хотя и мною получено уже много данныхъ въ пользу способа Focke, тѣмъ не менѣе я далеко отъ мысли утверждать, что способъ этотъ въ современномъ его видѣ уже можетъ считаться законченнымъ и вполне разработаннымъ. Наоборотъ, предыдущая глава объ изслѣдованіи метода Focke показала, что еще много труда и вниманія надо удѣлить его разработкѣ.

Въ предшествующей главѣ изложенъ приведенный экспериментальный матеріалъ, который даетъ уже возможность построить рядъ теоретическихъ разсужденій и сдѣлать рядъ цѣнныхъ въ практическомъ отношеніи выводовъ.

Данныя эти подтверждаютъ необходимость изученія способа Focke на химически однородномъ веществѣ; вмѣстѣ съ тѣмъ можно сказать, что уже полученъ ключъ для разъясненія многихъ недоумѣнныхъ противорѣчій въ данныхъ разныхъ изслѣдователей, и уже ясно, въ какомъ направленіи скорый и удобный способъ Focke можно сдѣлать вѣрнымъ методомъ, одинаково реагирующимъ въ рукахъ любого экспериментатора.

Въ предшествующей главѣ экспериментально доказано, что нельзя мѣнять произвольно количество вводимой въ лягушку жидкости, а для сравниваемыхъ результатовъ необходимо строго придерживаться наиболѣе удобныхъ дозъ,  $\frac{1}{40}$  либо  $\frac{1}{50}$  вѣса лягушки; тутъ же можно отмѣтить, что наиболѣе подходящими являются животныя въ предѣлахъ 20-30 гр. вѣса.

Далѣе мы видѣли, что температуру лучше всего постоянно удерживать одинаковой, и наиболѣе подходящей является 19-20° С. Если возникаетъ сомнѣніе относительно температурнаго оптимума и въ связи съ нимъ правильнаго реагирования лягушекъ, то провѣрить его можно только на растворѣ эритрофлеина (1:1200), но не на настояхъ наперстянки и т. п.

Затѣмъ въ той же главѣ прослѣжено, какъ влияетъ на V разная концентрація при той же самой дозѣ яда и какъ влияетъ разное количество яда при томъ же количествѣ жидкости; тамъ же указано, какъ на основаніи этихъ данныхъ можно истолковать и даже предвидѣть экспериментальный эффектъ (величину V) въ случаяхъ, когда на первый взглядъ теоретически можно было бы ожидать иного результата.

Изъ вопросовъ, не затронутыхъ въ предшествующей главѣ, можно еще разобрать и окончательно рѣшить, напр., нѣкоторыя противорѣчія въ заявленіяхъ Schmiedeberg'a и Focke. Такъ, Schmiedeberg<sup>1)</sup>, ссылаясь на опыты Lutzkaja<sup>2)</sup> съ дигитоксиномъ, выводитъ разсужденія объ отсутствіи обратной пропорціональности въ математическомъ смыслѣ между количествомъ введеннаго яда и продолжительностью реакціи. Здѣсь необходимо оговорить, что данныя Lutzkaja собраны весьма не тщательно (о чемъ еще будетъ рѣчь дальше) и расчеты сдѣланы весьма неточно, такъ что даже самъ Schmiedeberg, пользуясь экспериментальнымъ матеріаломъ Lutzkaja, принужденъ въ ея пропорціи  $0,5 : 0,3 = 4,5 : 2,5$  вводить поправку и, выбирая тщательнѣе матеріалъ и на-

<sup>1)</sup> Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1910, 62, 310.

<sup>2)</sup> Arch. internat. de Pharmakod. et de Thérapie. 1908, 79.

ново перечисляя его, устанавливаетъ иное отношеніе —  $0,5 : 0,36 = 4,5 : 2,36$ ; этимъ уже сильно нарушается стройность разсужденій Lutzkaja, и въ первую очередь, въ отличіе отъ ея заключенія, Schmiedeberg устанавливаетъ отсутствіе обратной пропорціональности. Это утвержденіе совершенно правильно, какъ видно изъ матеріала предшествующей главы; нормально V возрастаетъ быстрѣе, чѣмъ количество яда. Focke, которому кажется, что пропорціональность должна была бы быть, возражаетъ на это указаніе слѣдующее<sup>1)</sup> „...habe ich... von Blätterproben mit Werten um 3,5 herum das 10%-ige und 20%-ige Infus nebeneinander an Fröschen untersucht; jedesmal hatten die ganzen Dosen des ersteren dieselbe Wirkung wie die halben Dosen des letzteren. Das wäre unmöglich, wen ein 10%-iges Infus schon gesättigt wäre“. Весь споръ возникъ по вопросу, извлекаются ли всѣ дѣйствующія вещества изъ наперстянки при приготовленіи 10%-наго настоя, или настой надо дѣлать на большемъ количествѣ воды. Focke для рѣшенія этого вопроса сдѣлалъ настой въ два раза крѣпче и получилъ съ половиной его дозой то же самое V. Не рѣшая пока этого вопроса по существу, необходимо указать, что экспериментальныя данныя, приведенныя въ предшествующей главѣ, говорятъ въ пользу взгляда Schmiedeberg'a, и то, что Focke считаетъ невозможнымъ (Das wäre unmöglich), объясняется легко слѣдующимъ образомъ. Focke впрыскивалъ нормальную  $\frac{1}{40}$  дозу 10%-наго настоя и получалъ  $V = 3,5$ ; 20%-наго настоя онъ впрыскивалъ половинную дозу, т. е.  $\frac{1}{80}$  и, повидимому, получалъ двойное время реакціи, что давало ему при перечисленіи то же V; изъ этого онъ дѣлаетъ выводъ, что второй настой заключаетъ ровно въ два раза больше дѣйствующихъ веществъ (значитъ, главнымъ образомъ, дигитоксина) и что, слѣдовательно, 10%-ный настой извлекаетъ всѣ дѣйствующія вещества и не есть, слѣдовательно, какъ думаетъ Schmiedeberg, „насыщенный“, да къ тому же еще не всѣмъ количествомъ дѣйствующихъ веществъ, и неспособный уже больше извлекать еще оставшіяся начала въ листьяхъ. На примѣрахъ

<sup>1)</sup> Arch. d. Pharmazie 1910, 373.

со строфантиномъ (стр. 100 въ предыдущей главѣ) мы видимъ, что то же самое количество яда дѣйствуетъ весьма неодинаково, въ зависимости отъ количества жидкости, съ которой онъ впрыскивается, и уменьшеніе этого количества вдвое ( $\frac{1}{30}$ — $\frac{1}{60}$ ) вызываетъ укороченіе времени до  $\frac{2}{3}$  и увеличеніе  $V$  болѣе, чѣмъ втрое; значитъ, если Foske при уменьшеніи количества жидкости вдвое, получилъ то же самое  $V$ , т. е. вмѣсто укороченія времени реакціи, удлинненіе его вдвое, то можно смѣло утверждать, что въ его половинной дозѣ, впрыснутой лягушкѣ, а слѣдовательно, и въ 20%-номъ настоѣ, дѣйствующихъ началъ было гораздо меньше, чѣмъ въ 10%-номъ настоѣ<sup>1)</sup>.

Тѣ же данныя предыдущей главы указываютъ, что въ сужденіяхъ о способѣ Foske пока совершенно надо выключить работу Lutzkaja (l. c.) съ дигитоксиномъ, такъ какъ ея изслѣдованія проведены безъ соблюденія предписанныхъ Foske условій въ смыслѣ дозы впрыскиваемой жидкости; а, какъ мы теперь можемъ утверждать, это повело къ довольно серьезнымъ недочетамъ въ результатахъ и къ неправильнымъ заключеніямъ. Кромѣ того, ея расчеты во многихъ мѣстахъ сдѣланы ошибочно и нераціонально. Объ одной неправильности въ расчетахъ и въ заключеніяхъ, исправленной Schmiedeberg'омъ, была уже рѣчь выше. Вторымъ мѣстомъ, подлежащимъ исправленію, является табличка на стр. 78; тамъ сказано, что всѣмъ лягушкамъ безъ отношенія къ ихъ вѣсу впрыснуто по 0,0005 грм. дигитоксина, но сколько при этомъ введено жидкости, указаній нѣтъ. Если предположить, что, повидимому, отвѣчаетъ дѣйствительности и довольно близко подходитъ къ обратному расчету изъ  $V$ , что растворъ былъ взятъ 1% и каждая лягушка получила по 0,5 куб. см., то окажется, что, вмѣсто  $\frac{1}{40}$ , животнымъ впрыснули отъ  $\frac{1}{77}$  до  $\frac{1}{104}$  части ихъ вѣса; и первое, и второе условія врядъ ли удачная норма, съ которой можно было бы что-либо сравнивать; при

<sup>1)</sup> Полученіе съ дигитоксиномъ таблицы, аналогичной строфантину, дало бы возможность высчитать приблизительно, на сколько меньше должно было бы его быть въ растворѣ для полученія того же  $V$  съ половиннымъ количествомъ впрыснутого раствора.

этомъ еще расчетъ сдѣланъ въ пяти случаяхъ ариѳметически невѣрно (вычислено: 7,0; 3,6; 5,4; 2,9; 3,0; должно же быть —7,69; 3,5; 4,45; 4,32 и 3,08), да кромѣ того ясно, что, оговоривши хотя бы въ примѣчаніи, надо было выключить опытъ съ 44 минутами и  $V = 1,9$ ; послѣ этихъ ариѳметическихъ исправленій среднее  $V$  будетъ не 4,5, а 5,0.

При дальнѣйшихъ опытахъ (на слѣдующей страницѣ) Lutzkaja вводила лягушкамъ 0,3% растворъ уже по ихъ вѣсу, но каждое животное получало раствора приблизительно около  $\frac{1}{30}$  его вѣса; мы же уже знаемъ на строфантинѣ, насколько это понижаетъ нормальное  $V$  ( $\frac{1}{40}$ —4,32;  $\frac{1}{30}$ —3,08). Всѣ интересныя разсужденія Lutzkaja и Cloetta на дальнѣйшихъ страницахъ о взаимныхъ соотношеніяхъ дигитоксина и др. веществъ, очевидно, теперь опадаютъ сами собой, да и тѣмъ болѣе, что есть разсужденія (стр. 85), положенныя въ основу дальнѣйшихъ выводовъ о томъ, что если „ $V$  для 0,3% раствора было около 2,5, то для 0,6% должно было бы быть въ два раза больше, т. е. около 5,0“. Мы же знаемъ, что измѣненіе количества яда не вызываетъ пропорціональнаго измѣненія  $V$ .

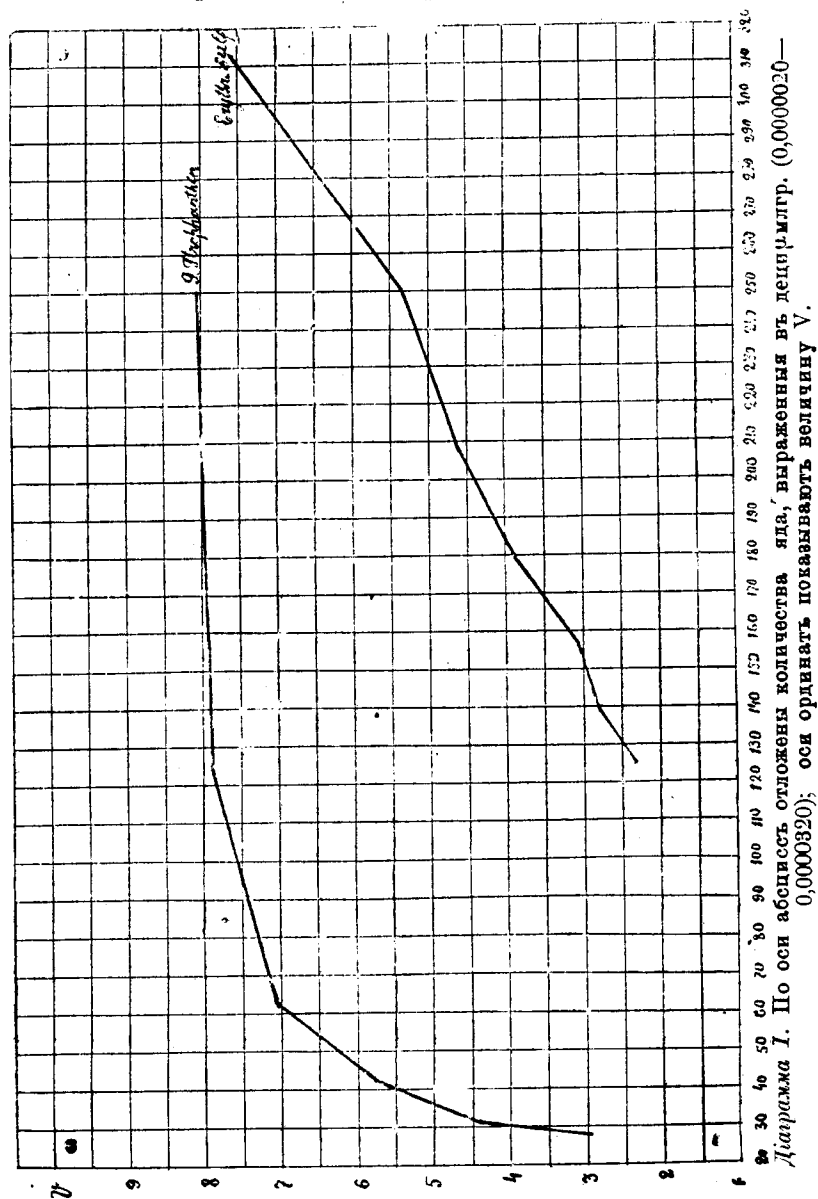
Но не разборъ литературныхъ противорѣчій и ошибокъ составляетъ задачу настоящей главы; мнѣ хотѣлось лишь показать, какъ можно пользоваться уже полученными данными, чтобы избѣгать ошибокъ въ изслѣдованіяхъ и разсужденіяхъ.

Перейдемъ къ дальнѣйшимъ теоретическимъ разсужденіямъ.

Если прослѣдить таблицы, приведенныя въ предшествующей главѣ на стр. 101 и показывающія измѣненія  $V$  при одинаковомъ количествѣ вводимой животному жидкости и при всѣхъ прочихъ равныхъ условіяхъ, а значитъ только въ зависимости отъ концентрацій раствора, т. е. количества яда, вводимого на 1 гр. вѣса тѣла лягушки, и выразить эти измѣненія кривыми, то мы получимъ для строфантина и для эритрофлеина весьма характерныя и много говорящія графики.

Просматривая приложенную диаграмму, мы видимъ

прежде всего, что для двухъ сердечныхъ ядовъ кривыя ихъ дѣйствія различны и совершенно не совпадаютъ.



Для строфантина при каждой новой увеличенной дозѣ

кривая, показывающая V, хотя и поднимается вверхъ, но все слабѣе и слабѣе, такъ что образуется кривая, похожая на параболу. Изъ этой кривой, полученной на 6 точкахъ, ясно слѣдуетъ, что при сравнительно малыхъ дозахъ строфантина, впрыснутыхъ въ лягушку вѣсомъ въ 20—30 гр. и при прочихъ условіяхъ опыта, указанныхъ въ предшествующей главѣ, сравнительно быстро наступаетъ предѣлъ отравленія животнаго, и дальнѣйшее увеличеніе дозъ уже не сказывается рѣзко ни на времени дѣятельности сердца, ни, слѣдовательно, на V. Отсюда ясно, что опыты со строфантинномъ въ указанныхъ выше условіяхъ слѣдуетъ производить въ слабыхъ концентраціяхъ при маломъ количествѣ яда примѣрно, не выше 0,0000060 гр. на 1 гр. вѣса лягушки въ предѣлахъ для V не больше 7,0; но при этомъ видно также, что въ слабыхъ концентраціяхъ реакція будетъ сказываться очень чувствительно, пожалуй, даже слишкомъ чувствительно, при незначительныхъ измѣненіяхъ въ дозѣ.

Если перевести это на языкъ пропорціональности, на которой въ литературѣ теперь столкнулись Focke, Schmiedeberg, Lutzkaja и Cloetta, то можно сказать, что въ малыхъ дозахъ V возрастаетъ не пропорціонально, а скорѣе (или, что то же самое—время не обратно пропорціонально дозѣ, а уменьшается сильнѣе); въ большихъ же дозахъ пропорціональности тоже нѣтъ, но при этомъ V возрастаетъ медленнѣе, нежели доза, а время, значитъ, укорачивается не въ обратной пропорціи, а также медленнѣе.

Кривая эритрофлеина даетъ намъ совершенно иную картину. Здѣсь кривая, полученная на 7 точкахъ, по типу приближается къ прямой линіи и съ увеличеніемъ дозы яда довольно правильно и послѣдовательно идетъ вверхъ. При этомъ видно, что лягушки не такъ чувствительны къ этому яду, и самое низкое V на нашей кривой получено при довольно большой дозѣ яда (0,0000125), почти въ 4½ раза больше, нежели для строфантина Thoms'a; увеличеніе дозы вызываетъ послѣдовательное увеличеніе V, и даже при сравнительно большихъ дозахъ отравленіе наступаетъ не сразу, а постепенно. Съ этимъ ядомъ опыты можно производить въ любыхъ концентраціяхъ и въ широкихъ

предѣлахъ дозы, т. е. V; чувствительность реакціи при всѣхъ дозахъ почти одинаковая и вполне достаточная, какъ это видно по уклону кривой. Пропорціональности и здѣсь нѣтъ, такъ какъ съ увеличеніемъ дозы V возрастаетъ быстрѣе. Теперь можно опредѣленно сказать, что разныя сердечныя средства дѣйствуютъ на тотъ же организмъ далеко не одинаково, каждое по своему, какъ это видно по кривымъ строфантина, эритрофлеина, и для того, чтобы сравнивать ихъ между собой по способу Focke, необходимо прежде всего вывести кривыя, избрать изъ нихъ опредѣленные участки и сравнивать между собой данныя этихъ участковъ. Можно думать, что чувствительный, удобный по технике и цѣнный по быстротѣ отвѣта способъ Focke можно легко разработать и сдѣлать примѣнимымъ для точнаго испытанія всѣхъ сердечныхъ средствъ. Для этого необходимо при разработкѣ метода Focke прежде всего для cadaго вещества (какъ-то: Digitalis, Strophanthus, Convallaria, Scilla, разные гликозиды и пр.) вывести кривыя, аналогичныя приведеннымъ выше; далѣе, изучить измѣненіе этихъ кривыхъ отъ измѣненія какихъ-либо условій опыта (количество впрыскиваемой жидкости, температура, чувствительность лягушекъ и пр.); наконецъ, изъ каждой кривой взять лучшія границы для опредѣленія V, наиболѣе характернаго для даннаго вещества, и изъ этихъ данныхъ составить эмпирическія таблицы такъ же, какъ онѣ составлены, напр., для опредѣленія крѣпости спирта для количественныхъ колориметрическихъ изслѣдованій, либо количественнаго опредѣленія сахаровъ по количеству возстановленной мѣди и т. п.

Только тогда, имѣя нѣкоторыя константы для разныхъ сердечныхъ средствъ, по моему убѣжденію, можно будетъ говорить о введеніи въ фармакопею этого метода изслѣдованія сердечныхъ средствъ вообще и наперстянки въ частности.

Въ данный моментъ можно опредѣленно сказать, что пока, какъ стандартъ для сравненія (Testprobe), должно предпочесть всѣмъ другимъ веществамъ соль алкалоида

эритрофлеина и только по немъ одномъ провѣрять условія опыта. На немъ же уже теперь, и именно въ концентраціи 1:1200 при впрыскиваніи  $\frac{1}{40}$  части по вѣсу лягушки, можно и надо провѣрить важный вопросъ о чувствительности лягушекъ въ разныхъ мѣстахъ Европы и др. странъ, а также пригодность для этихъ опытовъ и *Rana esculenta*, о чемъ имѣются пока сбивчивыя и протирѣчивыя указанія въ литературѣ <sup>1)</sup>.

Врядъ ли послѣ всѣхъ данныхъ, изложенныхъ въ предшествующей главѣ, придется много говорить о томъ, что требованіе Focke относительно средняго времени (Durchschnittszeit) представляется необыкновеннымъ, нераціональнымъ и должно быть отброшено въ силу нераціональности тѣхъ путей, которыми Focke предлагаетъ его достигать. Совершенно на томъ же положеніи должны стоять искусственно устанавливаемыя и достаточно узкія общія границы времени реакціи; для cadaго избираемаго V должны быть свои границы, и напр., для V=4,0, гдѣ при  $\frac{1}{40}$  дозѣ время должно было бы быть равнымъ 10 минутамъ, можно допустить колебаніе времени примѣрно въ 4 минуты, въ каждомъ направленіи, т. е. взять предѣлы 6—14 мин. и т. п.

Наконецъ, еще нѣсколько словъ о пересчетѣ результатовъ опредѣленій.

Въ формулѣ  $\frac{p}{d \cdot t} = V$ , сохраняя для опыта величину  $d = \frac{1}{40}$  или  $\frac{1}{50}$ , для cadaго вещества строго опредѣленную, было бы удобнѣе для расчета и сравненія въ вычисленіи вводить то количество вещества, изъ кото-

<sup>1)</sup> Lutzkaja. Arch. internat. d. Pharmakod. et de Therap. 1908, 78.  
Focke. Arch. d. Pharm. 1910, 346; Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap. 1911, 9, 97.

Liebmann. Hospitalstidende № 5, 1910 (по Focke. Arch. d. Pharm. 1910, 371).

Гинзбергъ, Гольбергъ. Русск. Вр. 1911, № 2.  
Burmann. Bullet. de la Société chimique de France 1910 [iv], 7, 980; см. также Schw. Woch. f. Ch. u. Pharm. 1910, 412.

Schmiedeberg. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1910, 62, 308 и 311.

Straub. Biochem. Zeitschr. 1910, 28, 392 (относит. *Rana escul.* см. стр. 395) и др.

раго приготовленъ испытываемый растворъ. Такимъ образомъ, для Fol. Digitalis расчетъ дѣлался бы не на 10<sup>0</sup>/<sub>0</sub> водный настой, а на самое наперстянку, изъ которой онъ былъ приготовленъ; то же самое при изслѣдованіи Sem. Strophanthi, если опредѣленію подлежитъ Tinct. Strophanthi, изъ которой готовится растворъ, то расчетъ сдѣлать на нее; при опытахъ съ растворами эритрофлеина или строфантина расчетъ дѣлать на эти вещества и т. д.

Тогда получатся, напр., слѣдующія наглядныя соотношенія:

	Рас- чи- тано по данн.	Въ настоящее время по Focke при- даются V слѣ- дующія выра- женія.
для Fol. Digitalis C. и L. (наст. 1:10)	V = 40—45	Focke V = 4,0—4,5
» Sem. Strophanthi C. и L. (наст. 1:300)	V = 1570	Гольберга V = 157
» Tinct. Strophanthi C. и L. (разб. 1:20)	V = 114	Focke V = 114
» Digitalon'a P. D. & C <sup>o</sup> (неразб.)	V = 4,52	Гольберга V = 4,52
» Digalen'a Hoffm. La Roche (неразб.)	V = 1,2	» V = 1,2
» Herba Adonid. vern. C. и L. (настой 1:2)	V = 9,98	» V = 4,99
» Erythrophlein. sulfur. E. Merck (раств. 1:1200)	V = 5136	» V = 4,28
» Gr. Strophanthin'a E. Merck (раств. 1:8000)	V = 35440	» V = 4,43
» Extr. fl. Digitalis P. D. & C <sup>o</sup> (разб. 1:10)	V = 49,2	» V = 4,92

Этимъ путемъ будетъ достигнуто единообразіе въ расчетахъ результатовъ опытовъ и будетъ наглядно представлено соотношеніе степени токсичности по отношенію къ лягушкамъ различныхъ сердечныхъ средствъ.

## ГЛАВА VI.

### Опыты на изолированномъ сердцѣ лягушки по способу Williams'a и критика результатовъ.

Когда мною были предприняты первые опыты въ направленіи разработки методовъ физиологическаго испытанія доброкачественности сердечныхъ средствъ (апрѣль, май 1910 г.), то тогда же въ планѣ работы намѣчены были опыты и на изолированномъ сердцѣ.

Тѣмъ временемъ къ лѣту того же года появилась большая и весьма интересная работа Schmiedeberg'a <sup>1)</sup>, а также и его ассистента Krailsheimer'a <sup>2)</sup>, въ которыхъ былъ примѣненъ тотъ же методъ для сравненія сердечныхъ средствъ и опредѣленія доброкачественности нѣкоторыхъ сортовъ Fol. Digitalis.

Попытки другихъ изслѣдователей (Rising, Santesson, Edmund и Halle и др. см. истор. очеркъ) еще до нихъ примѣнить для этой цѣли опыты на изолированномъ сердцѣ лягушки не привели, однако, къ какимъ-либо опредѣленнымъ результатамъ, такъ какъ данныя оказались весьма неоднородными и противорѣчивыми. Полученныя мною данныя на изолированномъ сердцѣ сопоставлены съ результатами,

<sup>1)</sup> Schmiedeberg. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol. 1910, 62, 305.

<sup>2)</sup> Krailsheimer. Ibid., стр. 296.

полученными мною же по другимъ способамъ, о которыхъ рѣчь была въ предыдущихъ главахъ.

Историческаго обзора развитія методики изслѣдованія сердечныхъ средствъ на изолированномъ сердцѣ я здѣсь приводить не буду, такъ какъ объ этомъ довольно подробно говорить въ своей статьѣ Schmieberg.

Отмѣчу лишь, что Schmieberg'омъ и Krailsheimer'омъ не упомянуты имѣющія отношеніе къ данному вопросу работы Werschinin'a <sup>1)</sup>, Treudenburg'a <sup>2)</sup> и Каковскаго <sup>3)</sup>; кромѣ того, послѣ опубликованія работы Schmieberg'a, появилась въ

печати статья Straub'a <sup>4)</sup> и статья Karaulow'a <sup>5)</sup>, въ которыхъ высказывается рядъ теоретическихъ соображеній, имѣющихъ практическое значеніе и для настоящаго вопроса.

Въ своихъ опытахъ я пользовался извѣстнымъ аппаратомъ Williams'a <sup>6)</sup>. Сердца брались отъ крупныхъ экземпляровъ *Rana temporaria* вѣсомъ въ предѣлахъ 30-50 гр.

сигустья примѣрно не менѣе недѣли послѣ ихъ улова. Ка-

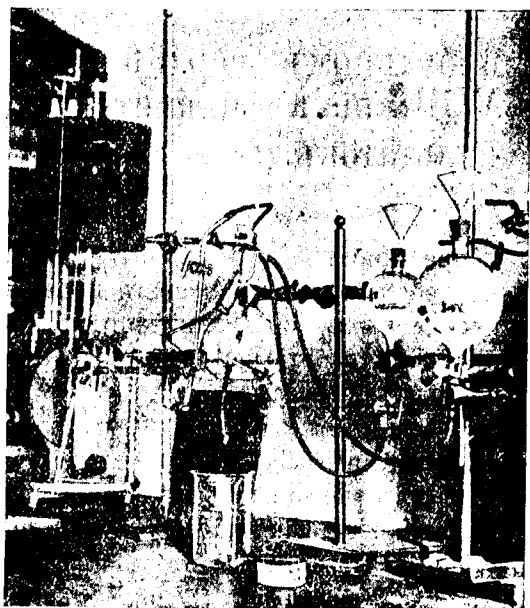


Рис. 3.

<sup>1)</sup> Werschinin. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1909, 60, 328.

<sup>2)</sup> Treudenburg. Ibid. 1909, 61, 256.

<sup>3)</sup> Каковскій. О вліянні разл. вѣщ. на вырѣзанн. сердце холодн. и теплокр. животныхъ. Диссертация. Юрьевъ. 1904.

<sup>4)</sup> Straub. Biochem. Zeitschr. 1910, 28, 392.

<sup>5)</sup> Karaulow. Ibid. 1911, 32 [2], 145.

<sup>6)</sup> Williams. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1881, 131.

нюля вводилась обычнымъ путемъ черезъ аорту въ желудочекъ и закрѣплялась на аортѣ лигатурой; предсердія не отсепарировывались. Въ качествѣ питательной жидкости пропускался растворъ Ringel'a, измѣненный Каковскимъ <sup>1)</sup>, черезъ который, въ свою очередь, во время опыта пропускался постоянный токъ кислорода. Кимографическія кривыя записывались на законченномъ барабанѣ легкой стеклянной иглой, плававшей поплавкомъ въ ртутномъ манометрѣ, связанномъ съ приборомъ Williams'a при не вполне закрытомъ отводномъ кранѣ (рис. 3). Оптимумъ давленія брался не по указаніямъ Dresser'a <sup>2)</sup> въ 20 см. водяного столба, а устанавливался регулировкой крана и высотой сосудовъ съ жидкостью индивидуально для каждаго сердца, смотря по характеру кривой и общей работоспособности сердца. Оптимумъ этотъ всегда, однако, удерживался въ сравнительно узкихъ границахъ, 15½--17½ см., и опытъ отравленія начинался постоянно лишь по прошествіи 15 минутъ свободной работы сердца послѣ его включенія въ аппаратъ. Если при этихъ условіяхъ не получалось правильной кривой, или сердце работало неравномѣрно, то оно еще до опыта исключалось.

Остановился я на способѣ Williams'a, а не на методѣ Straub'a <sup>3)</sup>, которымъ работали Treudenburg, Karaulow, Werschinin и др., такъ какъ первый представился мнѣ болѣе общезнакомымъ и разработаннымъ, а слѣдовательно, данныя, полученные при его помощи, казались мнѣ, будетъ удобнѣе сравнивать съ литературнымъ матеріаломъ \*).

Послѣ всѣхъ предварительныхъ пробъ окончательные основные мои опыты были произведены въ промежуткѣ четырехъ недѣль отъ 16/III до 13/IV. Это соответствуетъ указаніямъ Schmieberg'a <sup>4)</sup>, отмѣчающаго, что въ разное

<sup>1)</sup> Каковскій. I. с., стр. 47.

<sup>2)</sup> Dresser. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1887, 221.

\* Во всякомъ случаѣ для сравненія я предполагаю въ ближайшемъ будущемъ произвести рядъ пробъ и по способу Straub'a.

<sup>3)</sup> Подробнѣе описано въ послѣдней статьѣ Straub'a. I. с., 1910, стр. 394.

<sup>4)</sup> Schmieberg. I. с., стр. 327.

время года сердца работают не одинаково, и что для каждой серии опытов надо брать по возможности короткий периодъ.

Исслѣдованію въ указанный периодъ были подвергнуты слѣдующія вещества:

«Extract. fl. Digitalis» отъ Parke, Davis & Co, изготвл. 17/ix 1910 г.

«Fol. Digit. titr.» отъ Caes. & Loretz. V-4,0. 1910 г.

«Sem. Strophanthi Kombè» отъ Caes. & Loretz D. A. IV titrat. pulv. 1910 г.

«Herb. Adonid. vern.» titrat. nach Focke 1910 г.

«Gratus Strophanthinum» отъ E. Merck'a.

Комъ того, осенью 1911 г. въ периодъ 13/ix—10/x были мною повторены опыты со Strophanthin'омъ въ концентраціяхъ отъ 1:50000 до 1:500000, а также для сравненія получены данныя съ сѣрнокислой солью эритрофлеина въ предѣлахъ концентрацій отъ 1:10000 до 1:100000.

Во всѣхъ опытахъ изъ растительныхъ объектовъ готовились водные настои въ отношеніи для Fol. Digitalis 1:100, Herb. Adon. vern. 1:100, Sem. Strophanthi 1:200; растворы строфантина и др. готовились незадолго до опытовъ.

Полученные водные настои и растворы прибавлялись къ измѣненной по Каковскому Рингеровской жидкости въ соответственномъ количествѣ для полученія желаемой концентраціи. Полученныя жидкости пропускались однажды черезъ сердце и больше въ дѣло не употреблялись.

Кимографическія кривыя, полученныя для всѣхъ безъ исключенія опытовъ (см. въ концѣ главы), не дали однако никакихъ полезныхъ показаній; обычныя для сердечныхъ средствъ группы наперстянки послѣдовательныя замедленія съ усиленіемъ сердечной дѣятельности, затѣмъ аритмія съ учащеніемъ дѣятельности и далѣе снова замедленіе до наступающаго, наконецъ, прекращенія дѣятельности желудочка отравленнаго сердца получаютъ далеко не всегда, даже при параллельныхъ опытахъ съ тѣми же веществами и въ тѣхъ же концентраціяхъ, и даже въ тѣхъ случаяхъ, когда время работы отравленныхъ сердецъ весьма близко совпадаетъ по количеству минутъ. Въ виду этого, хотя мною и приведены въ концѣ статьи наиболѣе интересныя кривыя, но особаго вниманія по своему значенію для изучаемаго мною вопроса онѣ не заслуживаютъ.

Въ зимній периодъ (16/ш—13/iv 1911 г.) получены были слѣдующія данныя:

Препараты.	Концентрація.	Колич. вещества въ гр. на 1000 кб. см.	Время отравленія въ мин. до остан. дѣятельн. желуд.	Среднее время.
Extr. fl. Digitalis.	1:500	2,0	12,5	} 12,55
	»	»	10,0	
	»	»	14,25	
	»	»	11,5	
	1:1000	1,0	14,5	27,0
Fol. Digit. titr.	1:333	3,0	8,5	} 9,3
	»	»	10,75	
	»	»	8,75	
	»	»	10,25	
	»	»	8,25	} 13,9
	1:500	2,0	15,0	
Herb. Adon. vern.	»	»	13,5	} 6,75
	»	»	11,5	
	»	»	18,0	
	»	»	11,5	} 8,12
	1:100	10,0	3,5	
	1:300	3,3	6,75	
	»	»	6,75	
1:500	2,0	8,25		
»	»	8,0	} 11,69	
1:660	1,5	11,25		
»	»	11,50		
Sem. Stroph. Kombé.	»	»	12,0	} 17,38
	»	»	12,0	
	1:750	1,3	15,25	
	»	»	19,5	
	1:9000	0,1	8,50	} 8,62
	»	»	8,75	
	1:15000	0,067	13,5	} 11,0
	»	»	10,5	
»	»	12,0		
»	»	8,0		
»	»	»	} 12,13	
:20000	0,05	11,0		
»	»	9,0		
»	»	12,75		
»	»	16,0		

Препараты.	Концентрация.	Колич. вещества въ гр. на 1000 кб. см.	Время отравления въ мин. до остан. дѣятельн. желуд.	Среднее время.
Sem. Strophanthi Kombé.	1:25000	0,04	18,0	14,06
	»	»	19,5	
	»	»	11,0	
	»	»	7,75	
G Strophanthinum.	1:2500	0,4	5,0	7,17
	»	»	9,0	
	»	»	7,5	
	1:5000	0,2	6,75	3,62
	»	»	10,50	
	1:10000	0,1	8,0	8,25
	»	»	7,0	
	»	»	6,0	
	»	»	12,0	
	1:25000	0,04	7,5	7,25
	»	»	7,0	
	1:50000	0,02	8,25	7,9
	»	»	6,25	
	»	»	8,0	
	»	»	9,0	
	1:100000	0,01	9,0	12,63
	»	»	15,25	
	»	»	9,5	
	»	»	17,0	
	»	»	13,0	
»	»	12,0		
1:150000	0,00667	13,0	14,25	
»	»	15,5		
1:200000	0,005	15,0	14,75	
»	»	15,5		
»	»	13,5		
»	»	15,0		
1:300000	0,00333	15,25	15,88	
»	»	11,0		
»	»	9,5		
»	»	23,0		
»	»	14,0		
»	»	12,75		
»	»	17,5		
»	»	19,75		
»	»	23,5		
»	»	16,0		
»	»	13,5		
»	»	13,25		
»	»	14,5		

Въ осенній періодъ (13/ix—10/x 1911 г.) тотъ же самый строфантинъ, какъ и въ опытахъ Krailsheimera и Schmiedeberg'a, останавливалъ сердце въ болѣе долгій періодъ, нежели въ февралѣ и мартѣ; для строфантина и эритрофлейна въ этомъ періодѣ были получены слѣдующія данныя.

Препараты.	Концентрация.	Колич. вещества въ гр. на 1000 кб. см.	Время отравления въ мин. до остан. дѣятельн. желуд.	Среднее время.
G. Strophanthinum.	1:50000	0,02	10,5	9,5
	»	»	10,5	
	»	»	11,0	
	»	»	6,0	
	1:100000	0,01	16,0	14,25
	»	»	18,0	
	»	»	11,5	
	»	»	11,5	
	1:200000	0,005	19,25	17,81
	»	»	17,0	
»	»	16,5		
»	»	18,5		
1:300000	0,00333	22,5	22,25	
»	»	23,5		
»	»	24,0		
»	»	19,0		
1:500000	0,002	22,5	25,5	
»	»	24,0		
»	»	27,5		
»	»	28,0		
Erythropleinum s.	1:10000	0,1	10,25	9,2
	»	»	9,5	
	»	»	9,0	
	»	»	7,0	
	1:25000	0,04	10,25	9,69
	»	»	12,0	
	»	»	9,0	
	»	»	8,5	
	1:50000	0,02	9,25	15,0
	»	»	19,0	
	»	»	12,0	
	»	»	17,0	
	»	»	12,0	
	»	»	13,0	
1:75000	0,013	17,0	21,3	
»	»	18,0		
»	»	16,0		
»	»	23,5		
1:100000	0,01	25,0	39,7	
»	»	24,0		
»	»	42,5		
»	»	43,0		
»	»	39,0		
»	»	36,0		
»	»	38,0		

Переводя эти данные на кривыя, мы получаемъ наглядную диаграмму, дающую намъ возможность сравнивать полученные данные между собой.

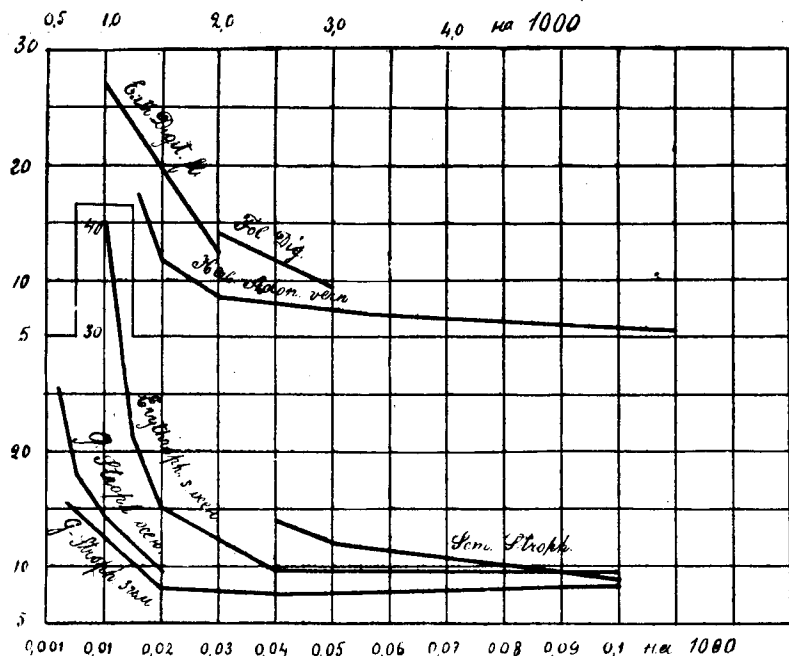


Диаграмма 2. По оси абсциссъ отложены дозы, по оси ординатъ минуты.

При этомъ необходимо признать полную справедливость указаний Schmiedeberg'a <sup>1)</sup>, что для сравненія результатовъ изслѣдованія различныхъ веществъ было бы, пожалуй, наиболѣе правильнымъ находить дозы, при которыхъ время дѣятельности сердца было бы одинаково, но, говоритъ Schmiedeberg, это было бы слишкомъ утомительно, да и крайней необходимости въ этомъ нѣтъ, такъ какъ соответственныя дозы можно выводить изъ нѣсколькихъ опытовъ интерполированиемъ.

Далѣе, какъ указываетъ Schmiedeberg, сопоставляя свои

<sup>1)</sup> Schmiedeberg. l. c., стр. 316.318.

зимнія данныя съ осенними цифрами Krailsheimer'a, равно какъ это видно и изъ моихъ опытовъ на строфантинѣ зимою и осенью, изолированное сердце настолько неодинаково реагируетъ въ разное время года, что не приходится говорить о возможности установленія этимъ путемъ какихъ либо постоянныхъ величинъ, которыя давали бы представление объ абсолютной токсичности испытуемаго вещества; на изолированномъ сердцѣ можно устанавливать только относительную токсичность нѣсколькихъ образцовъ или веществъ, испытываемыхъ одновременно въ одинъ и тотъ же періодъ.

Въ одномъ, однако, какъ обратилъ мое вниманіе на это проф. А. С. Гинзбергъ, Schmiedeberg избралъ неудачный путь: онъ въ своей статьѣ приводитъ многочисленныя и довольно сложные расчеты интерполяціи для относительнаго сравненія разныхъ сортовъ Fol. Digitalis со строфантиномъ и затѣмъ уже, выводя соотношеніе между различными дозами строфантина, соответствующаго каждому сорту Fol. Digitalis, устанавливаетъ соотношеніе отдѣльныхъ сортовъ Digitalis между собой. Определеніемъ, значитъ, устанавливается не абсолютная доброкачественность, а относительная. Такъ, онъ вывелъ соотношеніе сортовъ Fol. Digitalis А къ В, какъ 100:134; къ тому же соотношенію онъ пришелъ, сравнивая испытуемые сорта съ дигитоксиномъ, а также и съ тѣмъ же строфантиномъ, но благодаря иному времени года, давшему у Krailsheimer'a иныя абсолютныя цифры ядовитыхъ дозъ, а слѣдовательно, и иныя цифры для сравненія.

Какъ указалъ проф. А. С. Гинзбергъ, раздѣло касается определенія не абсолютныхъ данныхъ, а отношенія между собой двухъ, трехъ или большаго числа сортовъ Fol. Digitalis, совершенно нѣтъ надобности прибѣгать къ третьему веществу для сравненія, будетъ ли то строфантинъ, дигитоксинъ или любое иное вещество; всѣ они, какъ общая испытуемымъ сортамъ единица сравненія, должны непремѣнно дать то же самое соотношеніе, которое, однако, гораздо проще получается безъ особаго ра-

счета, лишь при сравнении, пользуясь интерполяцией по диаграммѣ, самихъ сравниваемыхъ сортовъ Fol. Digitalis \*).

Сравнивая такимъ путемъ между собой полученныя мною данныя, мы прежде всего остановимся на Herb. Adon. vern. Какъ и при способѣ Houghton'a въ противоположность результатамъ опредѣленія по способу Focke (см. стр. 60) и обычнымъ терапевтическимъ соотношеніямъ, тотъ же самый сортъ Herb. Adon. vern. оказался болѣе токсичнымъ, нежели параллельно сравниваемый съ нимъ сортъ Fol. Digit. titr. C. L.; при расчетѣ, интерполируя, (см. диагрм. 2) мы найдемъ, что 2 гр. наперстянки даютъ тотъ же эффектъ, что 1,4 горицвѣта, а 3,0 наперстянки — 1,83 горицвѣта; отсюда 5 гр. наперстянки соотвѣтствуютъ 3,23 го-

\*) Такъ напр., Schmiedeberg путемъ интерполяціи нашелъ, что для сорта А 2 кв. см. настоя (0,02 лист.) должны реагировать такъ же, какъ 0,114 mgr. строфантина; 3 кв. см. того же настоя — какъ 0,171 mgr. строфантина; отсюда 2 кв. см. снова соотвѣтствуютъ 0,114. Для сорта В — 2 кв. см. соотвѣтствуютъ 0,085 mgr. строфантина, и 3 кв. см. — 0,128, что снова для 2 кв. см. соотвѣтствуютъ 0,085. Отсюда онъ устанавливаетъ, что сорта А и В относятся другъ къ другу обратно тому, какъ относятся къ себѣ соотвѣтствующія имъ количества строфантина, и если выразить сортъ А черезъ 100, то получается пропорція:  $100 : x = 0,085 : 0,114$ ;  $x = 134$ . Изъ тѣхъ же данныхъ по диаграммѣ 3

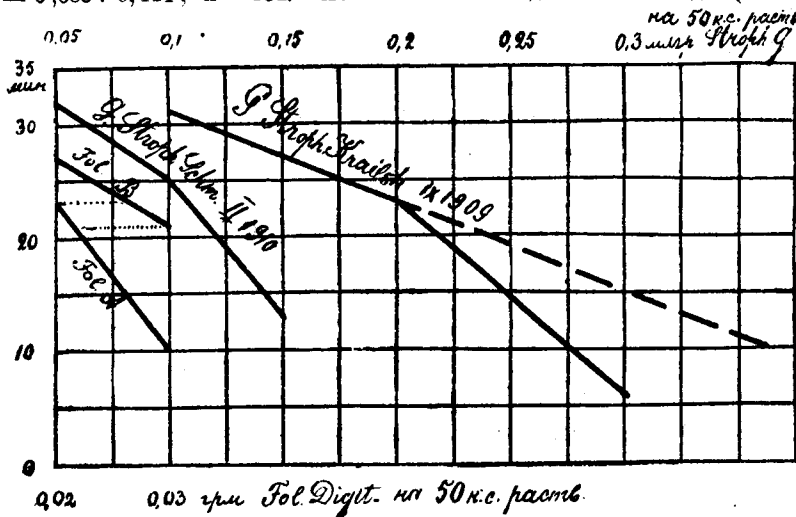


Диаграмма 3. Кривыя данныя Schmiedeberg'a и Krailsheimer'a

рицвѣта, и значить Herb. Adon. vern. въ 1,5 раза токсичнѣе. Къ тому же заключенію приводятъ сравненія результатовъ изслѣдованія Sem. Strophanthi Kombé C. L. и G. Strophanthi'a (зимніе опыты); по полученнымъ на изолированномъ сердцѣ даннымъ Sem. Strophanthi всего, примѣрно, въ 5 разъ слабѣе строфантина ( $0,04 + 0,05 + 0,1 = 0,19$  Semen соотвѣтствуютъ  $0,007 + 0,012 + 0,019 = 0,038$  Strophanthi'a); тогда какъ по способу Focke онъ оказывается слабѣе почти въ 22 раза, что сравнительно близко подходит къ терапевтическому соотношенію.

Это обстоятельство, въ связи съ отмѣченнымъ Schmiedeberg'омъ непостоянствомъ реагирования изолированного сердца, даже въ весьма опытныхъ рукахъ, въ зависимости отъ времени года, говоритъ очень сильно противъ широкаго практическаго примѣненія этого метода.

Въ октябрѣ 1911 г. появилась изъ лабораторіи Schmiedeberg'a работа Holste <sup>1)</sup>, въ которой авторъ сравниваетъ снова тѣ же сорта наперстянки А и В для опредѣленія, измѣнились ли они послѣ столь долгаго храненія въ своей токсичности. Авторъ сравниваетъ ихъ по способу Schmiedeberg'a

можно видѣть, что 0,02 гр. листьевъ сорта А будутъ соотвѣтствовать 0,0267 сорта В, или 0,0215 гр. листьевъ сорта А должны соотвѣтствовать 0,03 гр. сорта В, откуда расчетомъ для 2 кв. см. настоя (0,02 гр. наперстянки) получится 2,79; среднее изъ двухъ будетъ 2,73 (см. расчетъ Schmiedeberg'a для дигитоксина l. c., стр. 325); отсюда пропорція:  $100 : x = 2 : 2,73$ ;  $x = 136$ . Разница между результатами обоихъ расчетовъ, немного превышающая 1%, объясняется округленіями цифръ при вычисленіи.

NB. У Schmiedeberg'a (l. c., стр. 324) при сравненіи испытуемыхъ имъ сортовъ наперстянки съ данными для строфантина, полученными полугодомъ раньше Krailsheimer'омъ, по одному пересчету получилось для сортовъ А и В соотношеніе 100 : 150; не здѣсь Schmiedeberg велъ расчетъ экстраполированіемъ; если бы онъ, однако, воспользовался цифрой строфантина Krailsheimer'a, экспериментально полученной для 6 минутъ времени, и сдѣлалъ бы расчетъ интерполируя, то получилъ бы количество строфантина не 0,225 и 0,15, а 0,192 и 0,142, и это дало бы ему отношеніе не 1 : 150, а ожидаемое 1 : 134.

Вообще всѣ эти расчеты и соотношенія становятся проще и нагляднѣе, если экспериментальныя данныя нанести на миллиметровую бумагу и связать кривыми.

<sup>1)</sup> Holste. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1911. 66. 161.

на изолированномъ сердцѣ и снова сопоставляетъ цифры наперстынки съ получаемыми имъ же данными для G. Strophanthin'a; при этомъ, путемъ прежнихъ же утомительныхъ расчетовъ, авторъ устанавливаетъ, что сорта А и В относятся другъ къ другу, какъ 100 : 128, что весьма близко подходитъ къ прежнему соотношенію; при этомъ авторъ снова отмѣчаетъ, что по способу Schmiedeberg'a можно опредѣлить только отношеніе веществъ другъ къ другу, но не абсолютную ихъ токсичность, такъ какъ, напр., тотъ же гликозидъ G. Strophanthin далъ у него уже новыя количества минутъ сердечной дѣятельности.

Если сопоставить въ таблицѣ результаты опытовъ съ G. Strophanthin'омъ Kraissheimer'a, Schmiedeberg'a, мои въ разные періоды года и Holste, то мы очень наглядно увидимъ полную невозможность пользоваться этимъ способомъ испытанія веществъ, когда одно и то же вещество, въ той же дозѣ, какъ, напр., 0,002 на 1000, даетъ однажды 31 мин., другой разъ 25 и третій разъ—10 мин.

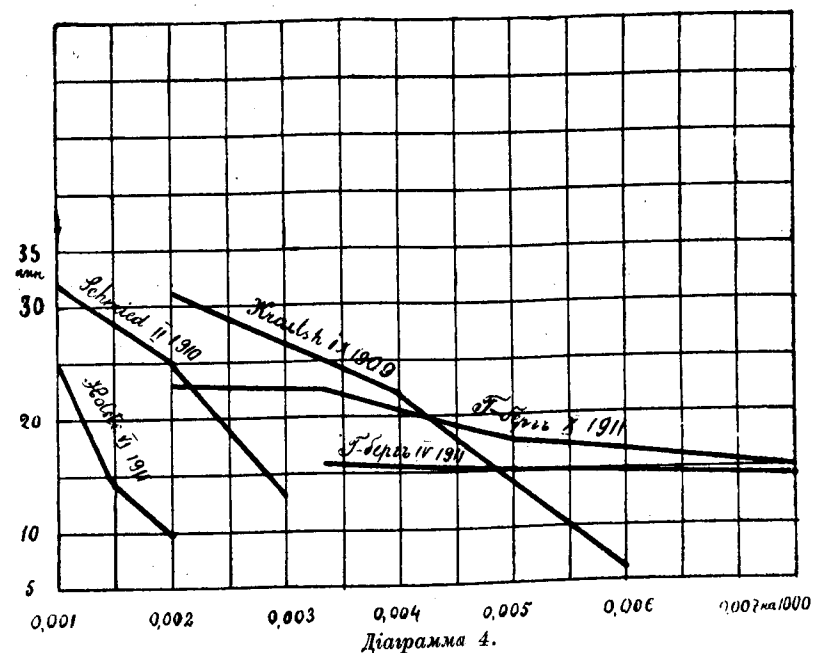
Количество минутъ дѣятельности сердца.

Колич. G. Strophanthin на 1000 к. с. питат. жидк	Kraissheimer'а ix 1909 г.	Schmiedeberg'a ii 1910 г.	Гольбергъ. iv 1911 г.	Гольбергъ. x 1911 г.	Holste. vi 1911 г.
0,02	—	—	7,9	9,5	—
0,01	—	—	12,63	14,25	—
0,00667	—	—	14,25	—	—
0,006	6	—	—	—	—
0,005	—	—	14,75	17,81	—
0,004	23	—	—	—	—
0,00333	—	—	15,88	22,25	—
0,003	—	13	—	—	—
0,002	31	25	—	25,5	10
0,0015	—	—	—	—	14
0,001	—	32	—	—	25

Если данныя приведенной таблицы переложить на кривыя, хотя бы только въ предѣлахъ до 0,0075, то мы получимъ слѣдующую диаграмму (4).

Разсматривая диаграмму, мы увидимъ, что для каждого

раза производства опытовъ получаются не только разные положенія кривыхъ, но, что, пожалуй, важнѣе, характеръ самихъ кривыхъ настолько несхожъ по своему уклону, что, очевидно, не можетъ быть и рѣчи о сравненіи между собой результатовъ нѣсколькихъ опытовъ даже съ тѣмъ же самымъ веществомъ.



Сопоставляя всѣ приведенныя выше данныя, можно сдѣлать слѣдующіе выводы:

1) Способъ опредѣленія токсичности, а слѣдовательно, и доброкачественности сердечныхъ средствъ, при помощи изолированного сердца для фармакотерапевтическихъ цѣлей не можетъ имѣть практическаго значенія вслѣдствіе непостоянства своихъ показаній.

2) Способъ этотъ слишкомъ чувствителенъ и даетъ между отдѣльными опытами слишкомъ большія колебанія, не поддающіяся ни учету, ни регулировкѣ.

3) Какъ показываютъ результаты опытовъ по способу

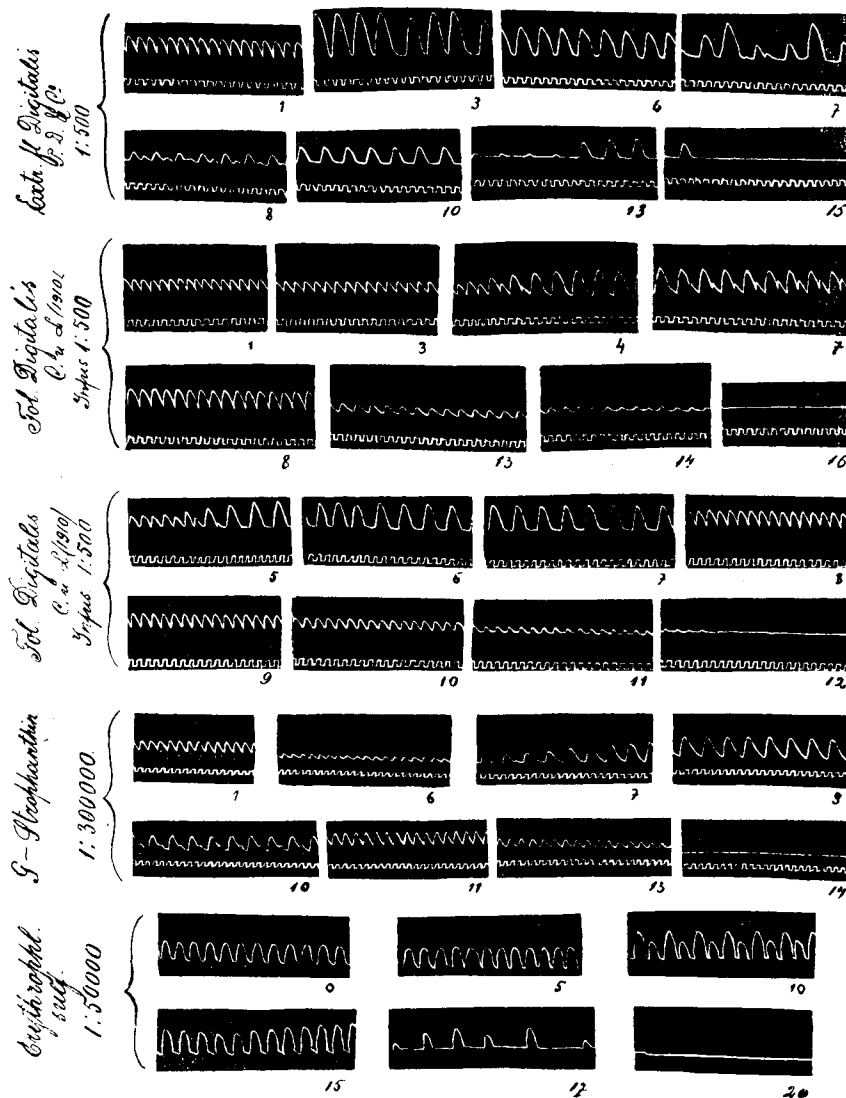
Focke, Gottlieb'a и Ziegenbein'a, сердце не изолированное, а связанное съ организмомъ, реагируетъ значительно равномернѣе, и поэтому скорый способъ Focke (Kurzeitige Methoden) при тщательной его разработкѣ обѣщаетъ болѣе благоприятные результаты, даже для опредѣленія не относительной, а абсолютной токсичности испытываемаго вещества.

4) Противъ изслѣдованій въ цѣляхъ стандардизации (нормировки) на изолированномъ сердцѣ очень вѣско говорить и то, что соотношенія между отдѣльными сердечными средствами получаются далекія отъ обычныхъ терапевтическихъ соотношеній, а нерѣдко даже и противорѣчающія имъ.

5) Сложная техника и дорогой инструментарій также говорятъ не въ пользу этого способа

6) Кинографическія кривыя такъ же точно не даютъ никакихъ полезныхъ для поставленной цѣли указаній ни въ теоретическомъ, ни въ практическомъ направленіи.

## Кинографическія кривыя



## Выводы и заключенія.

1) Физиологическая нормировка (стандардизация) средства сердечной группы поддается тщательной разработкѣ и по точности результатовъ уже и въ настоящее время можетъ быть предпочтена химической нормировкѣ средствъ этой группы.

2) Для физиологической нормировки предложено много способовъ разными изслѣдователями, какъ то: Ziegenbein (на лягушкахъ), Gottlieb (на лягушк.), Focke (на ляг.) Houghton (на ляг.), Gley, Bardet, Fouquet (на кроликахъ), Reed и Vanderkleed (на морскихъ свинкахъ), Hatcher и Brody (на кошкахъ), Schmiedeberg (на изолированномъ сердцѣ) и проч.

Изъ всѣхъ этихъ способовъ наиболѣе распространенными являются способъ Houghton'a и Focke.

3) Между результатами изслѣдованій по способу Houghton'a и Focke нѣтъ правильного соотношенія; при этомъ, однако, надо отмѣтить, что способъ Focke является значительно болѣе чувствительнымъ, нежели способъ Houghton'a.

4) Результаты сравнительныхъ изслѣдованій токсичности разныхъ представителей сердечныхъ средствъ по способу Focke и по способу Houghton'a показали, что нѣтъ правильного соотношенія между полученными экспериментально цифровыми данными и терапевтическими дозами тѣхъ же средствъ.

5) Опыты на изолированномъ сердцѣ также показали отсутствіе соотношенія между результатами опыта и терапевтическимъ соотношеніемъ испытанныхъ сердечныхъ средствъ.

6) Изъ всѣхъ примѣняемыхъ для физиологической нормировки методовъ быстрый способъ Focke (Kurzzeitige Methode) на лягушкахъ представляется наиболѣе удобнымъ и исполнимымъ и наиболѣе точнымъ.

7) Способъ Focke по сравненію съ другими даетъ наиболѣе близкое соотношеніе между его данными и терапевтическими дозами испытанныхъ веществъ.

8) Методъ Focke не можетъ быть признанъ въ настоящемъ его видѣ вполне удовлетворительнымъ и нуждается въ дальнѣйшей разработкѣ на химически чистыхъ веществахъ; пока же его можно примѣнять, придерживаясь строго формулы  $\frac{P}{d \cdot t}$ , гдѣ  $d = 1/40$ , и повѣряя резистентность (противодѣйствіе яду) лягушекъ и инья условія опыта на сѣрнокислой соли эритрофлеина въ концентраціи 1:1200.

9) Въ виду отсутствія во всѣхъ трехъ методахъ соотношенія между полученными результатами и терапевтической дозой, результаты изслѣдованій не должны быть переносимы на сужденіе о степени терапевтическаго эффекта на человѣкѣ.

10) При нормированіи сердечныхъ средствъ по способу Focke расчетъ слѣдовало бы производить на то вещество, которое подвергается испытанію, а не, какъ предлагаетъ Focke, на изготовленный изъ него настой или растворъ, нерѣдко весьма несхожей концентраціи.

11) Установить соотношеніе между результатами нормирования сердечныхъ средствъ на опытныхъ животныхъ и между терапевтическимъ эффектомъ, оказываемымъ этими средствами на человѣка, можно будетъ только тогда, когда, остановившись на одномъ какомъ-нибудь методѣ по этому способу, будетъ разработана и установлена эмпирическая шкала токсичности различныхъ сердечныхъ средствъ.

Сравнивая терапевтическій эффектъ съ эмпирической шкалой токсичности, вѣроятно, удастся съ успѣхомъ подойти къ разрѣшенію вопроса о лабораторно-экспериментальномъ нормированіи средствъ сердечной группы.

12) По быстротѣ отвѣта, точности показанія и сравнительной простотѣ методики, способъ Focke въ разработанномъ мною видѣ, при постоянной повѣркѣ животныхъ и условій опытовъ эритрофлеиномъ (см. стр. 118), представляется наиболѣе подходящимъ и заслуживаетъ широкой пропаганды и распространенія.

## Положенія.

1. При правильной постановкѣ высшаго фармацевтическаго образованія необходимо ввести практическія занятія по фармакологіи и, по крайней мѣрѣ, демонстраціи по анатоміи и гистологіи; кромѣ того, все университетское образованіе фармацевтовъ должно быть значительно расширено и усилено серьезными практическими занятіями по всѣмъ предметамъ.

2. Гдѣ невозможны точныя химическія испытанія доброкачественности фармацевтическихъ препаратовъ, тамъ необходимо вырабатывать и примѣнять физиологическіе методы нормировки.

3. Современные методы физиологической нормировки сердечныхъ средствъ совершенно не даютъ представленія о терапевтическомъ дѣйствиі испытываемыхъ веществъ; они пока годятся лишь для удостовѣренія тожества или близости испытываемаго вещества съ другимъ, такимъ же, испытаннымъ раньше.

4. Focke предлагаетъ для германской наперстянки  $V=4,0$ ; Joannin считаетъ для французской наперстянки  $V=3,0$ ; на основаніи произведенныхъ мною изслѣдованій нѣсколькихъ сортовъ русской наперстянки, сборовъ 1910 и 1911 гг., я считалъ бы возможнымъ установить для нашей наперстянки  $V$  не ниже 3,5 (въ 1911 г. мною былъ полученъ отъ одной фирмы изъ Кременчуга сортъ, давшій  $V=4,49$ ).

5. Въ виду отсутствія удовлетворительныхъ способовъ опредѣленія доброкачественности наперстянки и галеновыхъ препаратовъ, приготовленныхъ изъ нея, въ фармакопей должно быть сдѣлано указаніе, по крайней мѣрѣ, на предѣльную продолжительность храненія листа наперстянки (ни въ коемъ случаѣ не дольше года) и препаратовъ ея.

6. Для правильнаго развитія аптечнаго и всего фармацевтическаго дѣла въ Имперіи было бы весьма полезнымъ учрежденіе при Министерствѣ Внутреннихъ Дѣлъ самостоятельнаго центрального Фармацевтическаго Управленія (на подобіе Ветеринарнаго), вѣдающаго фармацевтическія дѣла, какъ основную задачу.

7. Въ цѣляхъ правильнаго здравоохраненія было бы желательно ввести государственный постоянный и періодическій контроль аптечныхъ сырыхъ и галеновыхъ препаратовъ; осуществить это можно было бы устройствомъ научной центральной Правительственной Лабораторіи при Медицинскомъ Департаментѣ, или, еще лучше, при долженствующемъ быть учрежденнымъ самостоятельнымъ Фармацевтическомъ Управленіи.

8. Женщины фармацевты должны быть допущены къ слушанію лекцій и учебнымъ занятіямъ наравнѣ съ лицами мужского пола во всѣхъ университетахъ.

9. Настоятельно необходима разработка физиологической стандардизаціи спорыньи и ея галеновыхъ препаратовъ.

10. Въ русскихъ университетахъ удерживается названіе „кафедра фармаціи“. Названіе это такъ же устарѣло, какъ и бывшее когда-то названіе „кафедра медицины“. Изъ всѣхъ дисциплинъ фармаціи (собраніе свѣдѣній, подлежащихъ изученію фармацевтами), для русскихъ медицинскихъ факультетовъ важными являются фармацевтическая химія и фармакогнозія, и поэтому, подобно германскимъ университетамъ, слѣдовало бы называть „кафедра фармацевтической химіи“, „кафедра фармакогнозіи“, равно какъ при современномъ развитіи отдѣльныхъ наукъ нѣтъ необходимости и, можетъ быть, даже полезнѣе для дѣла, также по примѣру Германіи, не обяывать преподаваніемъ обоихъ предметовъ одно и то же лицо.

11. Рецептурная форма „пилюли“ представляетъ собой форму, грязную по способу изготовленія и нераціональную по формѣ введенія лекарственнаго вещества въ организмъ; во всѣхъ случаяхъ ее слѣдуетъ замѣнять таблетками, перлами, облатками и т. п.

12. Современный отпущъ кислорода изъ аптекъ раз-

нымъ больнымъ въ тѣхъ же самыхъ прорезиненныхъ матерчатыхъ подушкахъ можетъ представлять собою источникъ зараженій какъ больныхъ, такъ и персонала аптекъ. Рациональнымъ слѣдуетъ считать отпускъ кислорода для каждаго раза въ новыхъ мѣшкахъ, изготовленныхъ изъ бумаги (японской или амилоидной); при повторномъ примѣненіи матерчатыхъ подушекъ, ихъ необходимо каждый разъ подвергать тщательной дезинфекціи.

13. Нормальная аптека, отвѣчая современнымъ культурнымъ и научнымъ требованіямъ, должна была бы представлять типъ санитарно-гигіеническаго учрежденія; аптечная лабораторія при соответственномъ образованіи фармацевтовъ легко могла бы быть приспособлена для производства различныхъ медицинскихъ изслѣдованій, въ томъ числѣ анализа пищевыхъ продуктовъ.

### О п е ч а т к и.

Стран.	Страна.	Напечатано.	Слѣдуетъ читать.
IV	3 снизу	de la Science	de la Societé
V	1 снизу	См. также	6) См. также
4	1 снизу	Archiv	2) Archiv
50	1 снизу	Bullet.	6) Bullet.
53	2 снизу	Journal o	Journal of
68	1 снизу.	1901	1910