

Серія диссертаций, допущенныхъ къ защитѣ въ Императорской  
Военно-Медицинской Академіи въ 1892—1893 году.

№ 10.

---

# МАТЕРІАЛЫ

ДЛЯ

# ФАРМАКОЛОГИИ И ФАРМАЦИИ

НѢКОТОРЫХЪ ВЕЩЕСТВЪ АРОМАТИЧЕСКАГО РЯДА.

---

ДИССЕРТАЦІЯ  
НА СТЕПЕНЬ ДОКТОРА МЕДИЦИНЫ  
Григорія Степановича Шубенко.

Изъ химическаго и физиологическаго отдѣленія Император-  
скаго Института Экспериментальной Медицины.

---

Цензорами диссертации, по порученію Конференціи, были: про-  
фессоры И. П. Павловъ, С. А. Пржибытекъ и приватъ-до-  
центъ Г. А. Смирновъ.

---

С.-ПЕТЕРБУРГЪ.

Типографія Я. Трей, Разъѣзжая, 43.  
1893.

Серія диссерацій, допущенихъ къ защитѣ въ Императорской  
Военно-Медицинской Академіи въ 1892—1893 году.

№ 10.

15776 615.1  
Ш 95

# МАТЕРІАЛЫ

ДЛЯ

# ФАРМАКОЛОГИИ И ФАРМАЦИИ

НѢКОТОРЫХЪ ВЕЩЕСТВЪ АРОМАТИЧЕСКАГО РЯДА.

ДИССЕРТАЦІЯ

НА СТЕПЕНЬ ДОКТОРА МЕДИЦИНЫ

Григорія Степановича Шубенко.

Изъ химическаго и фізіологическаго отдѣленія Императорскаго Института Экспериментальной Медицины.

Цензорами диссераціи, по порученію Конференціи, были: профессоры И. П. Павловъ, С. А. Пржибытекъ и привать-доцентъ Г. А. Смирновъ.

С.-ПЕТЕРБУРГЪ.

Типографія Я. Трей, Развѣзжая, 43.  
1893.

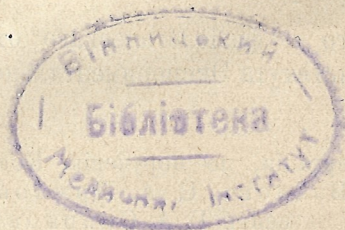


81495  
Перевірено в 1870 р.

Перевірено в 1865 р.

Докторскую диссертацию лекаря Григорія Шубенко подъ заглавіемъ: „Матеріалы для фармакологіи и фармаціи нѣкоторыхъ веществъ ароматическаго ряда“ печатать разрѣшается, съ тѣмъ, чтобы, по отпечатаніи оной, было представлено въ Конференцію Императорской Военно-Медицинской Академіи 500 экземпляровъ ея. С.-Петербургъ, 9 января 1893 года.

Ученый Секретарь, профессоръ *Насиловъ*.



Если мы оставимъ безъ вниманія случайное нахожденіе дѣйствительныхъ лѣкарственныхъ веществъ при извѣстныхъ болѣзняхъ, то въ современной фармакологіи, а слѣдовательно, и въ терапіи придется очевидно признать два различныхъ направленія.

Одно изъ нихъ, преимущественно примѣняемое къ лѣченію инфекціонныхъ болѣзней, стремится при помощи измѣненныхъ, иначе говоря, ослабленныхъ культуръ микробовъ, или продуктовъ ихъ обмѣна веществъ, имѣющихъ природу бѣлковыхъ веществъ, прежде всего защитить организмъ (сообщить ему иммунитетъ), а затѣмъ достигъ и прямого излеченія на этомъ пути.

Второе направленіе имѣетъ болѣе чистый химическій характеръ. Оно стремится не столько къ пріобрѣтенію иммунитета, сколько преимущественно къ борьбѣ съ болѣзнью при помощи химическихъ соединений опредѣленнаго состава, примѣняемыхъ согласно установленнымъ раціональнымъ правиламъ.

Первое направленіе можно было бы назвать біологическимъ, а второе химическимъ.

Біологическое направленіе достигло при лѣченіи оспы и собачьяго бѣшенства положительныхъ успѣховъ. Въ качествѣ лѣчебнаго средства, здѣсь примѣняются ослабленныя культуры микробовъ. Менѣе успѣха имѣли до сихъ поръ впрыскиванія растворимыхъ продуктовъ обмѣна веществъ микробовъ или составныхъ частей кровяной сыворотки иммунизированныхъ животныхъ.

Изслѣдованія на этомъ трудномъ поприщѣ находятся еще въ самомъ началѣ. Легко разложимыя и измѣнчивыя бѣлковые вещества, которыя, по всей вѣроятности, являются здѣсь дѣятельнымъ началомъ, отталкиваютъ осторожныхъ и осмот-

рительныхъ фармакологовъ отъ занятія съ ними. Къ сожалѣнію, надобно признаться, что на этомъ новомъ поприщѣ, намѣченномъ бактериологическимъ изслѣдованіемъ, работы производятся, по преимуществу, не достаточно спокойно.

Объ открытіяхъ въ этой области слишкомъ скоро спѣшать оповѣщать публику и примѣнять ихъ къ лѣченію, между тѣмъ какъ при болѣе точномъ изслѣдованіи подобныхъ наблюдений обыкновенно оказывается, что они не полны, не точны и не имѣютъ практической цѣнности. Мы не преувеличимъ, сказавъ, что этотъ біологическій, или прививочный, лѣчебный методъ въ настоящее время находится въ состояніи хаоса. Будущее покажетъ, что изъ различныхъ, предлагаемыхъ въ данное время противъ дифтерита, тетануса, туберкулоза, предохранительныхъ и лѣчебныхъ средствъ будетъ имѣть прочное значеніе въ терапіи. Во всякомъ случаѣ высказать уже теперь рѣшительное сужденіе объ этомъ методѣ было бы преждевременно и слишкомъ рискованно.

Несомнѣнно, химическое направленіе достигло гораздо большихъ успѣховъ. Такъ, напримѣръ, въ хирургіи прямая борьба съ инфекціонными зародышами при помощи карболовой кислоты, сульмы и т. п. средствъ обуславливаетъ наилучшіе результаты операцій.

Не менѣе живо и стремленіе отыскивать новыя дѣйствительныя лѣчебныя средства для такъ называемыхъ внутреннихъ болѣзней; и здѣсь, какъ это доказываетъ, напримѣръ, цѣлый рядъ новыхъ противулихорадочныхъ средствъ, химическое направленіе достигло значительныхъ успѣховъ.

Сознаніе, что то или другое химическое соединеніе оказываетъ на организмъ опредѣленное, фармакологическое, а слѣдовательно, и фармакодинамическое дѣйствіе, достигается эмпирическимъ путемъ. Кто могъ знать заранѣе, что, напримѣръ, морфинъ или хлороформъ будутъ имѣть снотворное, хининъ и ацетанилидъ понижающее температуру, а карболовая или салициловая кислота антисептическое дѣйствіе? Чтобы быть въ состояніи предсказать это, мы должны не только знать химическое строеніе веществъ, дѣйствующихъ фармакодинамически, но и точно знать всѣ разнообразныя химическіе процессы, которые развиваются въ живыхъ, здоровыхъ и боль-

ныхъ организмахъ. Относительно же послѣдняго пункта знаніе наше отрывочно и несовершенно, и много времени пройдетъ, прежде чѣмъ мы будемъ въ состояніи рѣшать а priori, что химическое соединеніе такого или иного строенія окажетъ на организмъ то или другое опредѣленное дѣйствіе.

Въ тоже время мы именно успѣхамъ химіи обязаны тѣмъ, что намъ извѣстны новыя фармакодинамически дѣйствующія вещества и ихъ химическое строеніе. Это обстоятельство имѣетъ огромное значеніе для научной фармакологіи, такъ какъ можно заранѣе ожидать, что соединенія, химически очень близкія къ тому или другому веществу, случайно признанному фармакодинамическимъ средствомъ, окажутъ приблизительно такое же дѣйствіе.

Исторія фармакологіи доставляетъ намъ достаточно доказательствъ этого положенія.

Такъ, напримѣръ, за открытіемъ, что хлороформъ оказываетъ снотворное дѣйствіе, послѣдовало примѣненіе другихъ средствъ, стоящихъ близко къ хлороформу — хлорозамѣщенныхъ и точно также дѣйствующихъ гипнотически. Таковы: хлораль, этиленъ и этилиденъ хлориды. Два вещества, близко стоящія къ морфину, каковы апоморфинъ и метилморфинъ, образующіяся изъ морфина первымъ отнятіемъ частицы  $H^2O$ , а второй замѣненіемъ гидроксильнаго видорода метиломъ являются также драгоценными лѣчебными веществами, хотя дѣйствіе ихъ нѣсколько иное.

Случайное открытіе, что ацетанилидъ  $= C^6H^5 NH-CO-CH_3$  понижаетъ температуру при лихорадкѣ, имѣло слѣдствіемъ что цѣлый рядъ родственныхъ ацетанилиду веществъ былъ изслѣдованъ въ этомъ направленіи, въ числѣ прочихъ и оксэтилъ-ацетанилидъ,



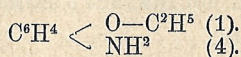
названный фенацетиномъ, который и приобрѣлъ прочное значеніе въ фармакологіи.

Факты эти имѣютъ величайшій интересъ для научной фармакологіи, ибо, не говоря уже о практическомъ ихъ значеніи, они ясно показываютъ, что фармакодинамическое дѣйствіе измѣняется вмѣстѣ съ химическимъ строеніемъ соединенія.

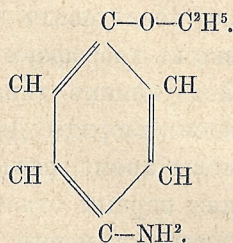
Въ недавнее время профессоръ М. В. Ненцкій могъ установить фармакодинамическій законъ, по которому во всѣхъ ароматическихъ веществахъ введеніе карбоксилевоу группы понижаетъ или совершенно уничтожаетъ ихъ токсическое дѣйствіе <sup>1)</sup>.

Вышеустановленная точка зрѣнія и подала намъ поводъ къ исполненію нижеслѣдующей работы. Мы изслѣдовали съ одной стороны судьбу въ организмѣ двухъ произведенныхъ Пара-амидо-фенетолъ, а именно: Салицилъ-пара-амидо-фенетолъ и Циннамылфенетолъ, съ другой два соединенія, близко подходящія по своему строенію къ ацетъ-анилиду, т. е., анилидо-ацето-пирокатехинъ и анилидо-ацето-пирогалолъ.

Фенацетинъ слѣдуетъ разсматривать какъ Пара-амидо-фенетолъ

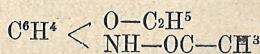


или:

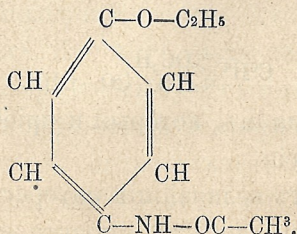


въ которомъ одинъ водородъ амидевоу группы замѣщенъ ацетилеомъ (остаткеомъ уксусноу кислоты).

Поэтому формула его будетъ:

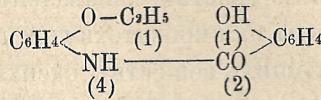


или:

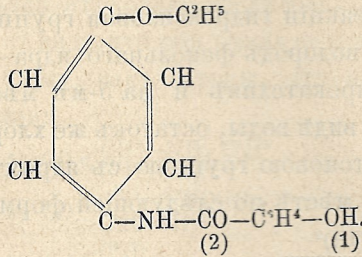


<sup>1)</sup> Архивъ Біологическихъ наукъ. т. 1, выпускъ I и II.

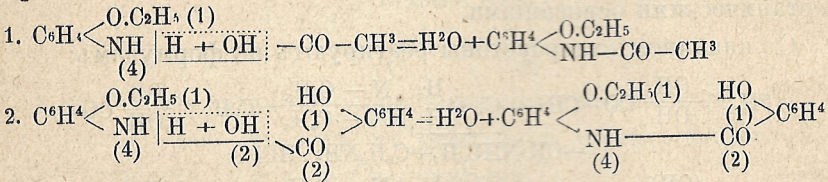
Если мы въ пара-амидо-фенетолѣ одинъ водородъ амидовой группы замѣстимъ остаткомъ не уксусной, а салициловой кислоты, то получимъ Салицилъ-пара-амидо-фенетолъ, соотвѣтствующій формулѣ:



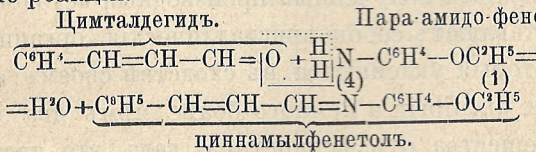
или:



Соединенія эти получаютъ при взаимодействіи эквивалентныхъ количествъ съ одной стороны пара-амидо-фенетола и уксусной кислоты, съ другой же — пара-амидо-фенетола и салициловой кислоты въ присутствіи воду отымающихъ средствъ, при чемъ реакція наступаетъ по слѣдующему уравненію:

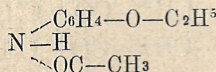


Заставляя дѣйствовать на Пара-амидо-фенетолъ Цимталдегидъ черезъ подобную же дегидротацию получимъ Циннамыл-фенетолъ по реакціи.

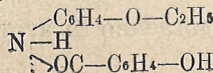


Нижеслѣдующія конституціонныя формулы показываютъ близкое сродство этихъ трехъ производныхъ Пара-амидо-фенетола.

1. Фенацетинъ:

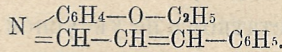


2. Салицилфенацетинъ:



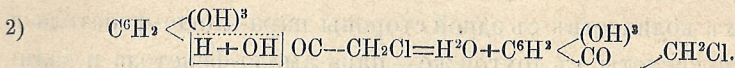
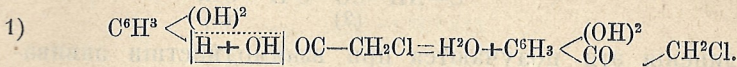


3. Циннамылфенетоль:



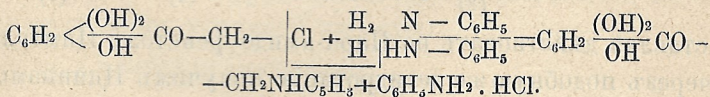
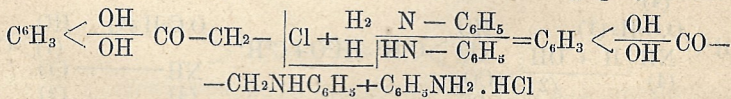
Профессоръ М. В. Ненцкій и докторъ С. К. Дзержговскій получили при взаимодействіи эквивалентныхъ количествъ хлороуксусной кислоты на пирокатехинъ и пирогалолъ въ присутствіи водоотнимающихъ веществъ оксихлоркетоны обоихъ феноловъ.

При этой реакціи гидроксильная группа уксусной кислоты дѣйствуетъ на водородъ фенольнаго ядра — именно на стоящій на 4-мъ при пирокатехинѣ и на 5-мъ мѣстѣ при пирогалолѣ, *выдѣляется* въ видѣ воды, остатокъ же хлороуксусной кислоты соединяется кетонною группою съ ядромъ феноловъ въ соотвѣтствующемъ мѣстѣ по слѣдующей формулѣ:

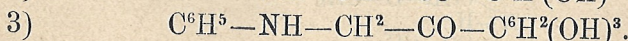
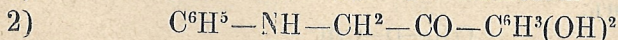


Хлоръ въ этихъ оксихлоркетонахъ очень удобоподвиженъ и легко можетъ быть замѣненъ аминами и различными другими органическими основаніями.

Съ анилиномъ хлоркетоны реагируютъ по формуламъ:



Такимъ путемъ полученныя производныя кетоновъ и анилина представляютъ собою кристаллическія органическія основанія, которыя уклоняются въ сходствѣ своемъ отъ ацетанилида, т. е. antifibrin'a немного болѣе чѣмъ два выше упомянутыя вещества отъ фенацетина, какъ это явствуетъ изъ представленныхъ здѣсь формулъ:

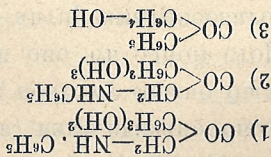


Разница заключается въ томъ, что въ 1-мъ случаѣ группа CO соединяется непосредственно съ азотомъ анилина, въ двухъ

же других случаях она применяется посредством группы

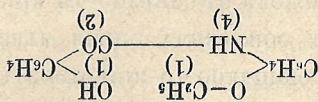


Два последних соединения, независимо от своего сходства с антифебрином, представляют еще особенный фармакологический интерес ввиду того, что в эти соединения входят в одномъ пирокатехинъ, а в другомъ пирогалолъ— два фенола со свободными гидроксиглами. Наконецъ мы сдѣлали нѣсколько исследованийъ съ пара-оксибензо-феномъ, имѣя въ виду, что оба ангидра могутъ быть разсматриваемы подобно ему, какъ кетонъ, что видно изъ слѣдующаго сопоставленія:



Въ слѣдующей части работы приступимъ къ описанію на-шихъ исследованийъ.

### Салицилфенацилтъ.



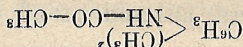
Случайное открытіе жаропонижающаго дѣйствія асетапидъ (antipid) даго толчекъ къ отысканію другихъ веществъ, дѣйствующихъ въ томъ же направленіи.

Исходя изъ установленной для ацет-анигида формулы  $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{NH} - \text{CO} - \text{CH}_3$  и замѣщая одинъ или нѣсколько водородовъ въ его фенольномъ ядрѣ, въ аминѣ, или же въ радикалѣ уксусной кислоты различными органическими группами, получаемъ:

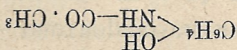
1) Acetoludin (Ehrlglin 1 : 3 meta)



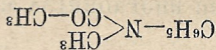
2) Acetylidin



3) Acetamidofenol



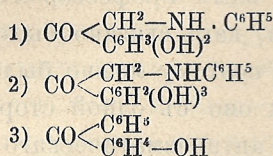
4) Methylacetamidid



же другихъ случаевъ она примыкаетъ посредствомъ группы  $\text{CH}^2$ .

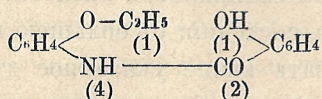
Два послѣднія соединенія, независимо отъ своего сходства съ антифебриномъ, представляютъ еще особенный фармакологическій интересъ въ виду того, что въ эти соединенія входятъ—въ одномъ пирокатехинъ, а въ другомъ пирогололъ—два фенола со свободными гидроксилами.

Наконецъ мы сдѣлали нѣсколько изслѣдованій съ пара-оксибензо-феномъ, имѣя въ виду, что оба анилида могутъ быть разсматриваемы подобно ему, какъ кетоны, что видно изъ слѣдующаго сопоставленія:



Въ слѣдующей части работы приступимъ къ описанію нашихъ изслѣдованій.

### Салицилфенацетинъ.



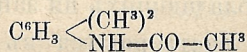
Случайное открытіе жаропонижающаго дѣйствія acetanilid'a (antifebrin) дало толчекъ къ отысканію другихъ веществъ, дѣйствующихъ въ томъ же направленіи.

Исходя изъ установленной для ацет-анилида формулы  $\text{C}^6\text{H}^5 - \text{NH} - \text{CO} - \text{CH}^3$  и замѣщая одинъ или нѣсколько водородовъ въ его фенольномъ ядрѣ, въ аминѣ, или же въ радикалѣ уксусной кислоты различными органическими группами, получаемъ:

1) Acettoluidin (Exalgin 1 : 3 meta)



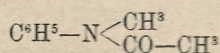
2) Acetylidin



3) Acetilamidofenol



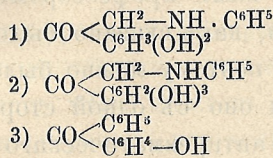
4) Methylacetanilid



же другихъ случаяхъ она примыкаетъ посредствомъ группы  $\text{CN}^2$ .

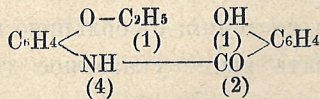
Два послѣднія соединенія, независимо отъ своего сходства съ антифебриномъ, представляютъ еще особенный фармакологическій интересъ въ виду того, что въ эти соединенія входятъ—въ одномъ пирокатехинъ, а въ другомъ пирогалолъ—два фенола со свободными гидроксилами.

Наконецъ мы сдѣлали нѣсколько изслѣдованій съ пара-оксибензо-феномъ, имѣя въ виду, что оба анилида могутъ быть разсматриваемы подобно ему, какъ кетоны, что видно изъ слѣдующаго сопоставленія:



Въ слѣдующей части работы приступимъ къ описанію нашихъ изслѣдованій.

### Салицилфенацетинъ.



Случайное открытіе жаропонижающаго дѣйствія acetanilid'a (antifebrin) дало толчекъ къ отысканію другихъ веществъ, дѣйствующихъ въ томъ же направленіи.

Исходя изъ установленной для ацет-анилида формулы  $\text{C}^6\text{H}^5\text{—NH—CO—CH}^3$  и замѣщая одинъ или нѣсколько водородовъ въ его фенольномъ ядрѣ, въ аминѣ, или же въ радикалѣ уксусной кислоты различными органическими группами, получаемъ:

1) Acettoluidin (Exalgin 1 : 3 meta)



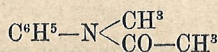
2) Acetylidin



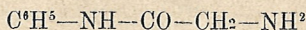
3) Acetilamidofenol



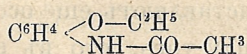
4) Methylacetanilid



5) Phenokoll



6) Phenacetin



и многіе другіе.

Изъ этихъ веществъ Exalgin, Phenokoll и Phenacetin оказались, дѣйствительно, жаропонижающими и въ настоящее время имѣютъ примѣненіе въ медицинской практикѣ. Остальныя же вещества не оправдали возлагаемыхъ на нихъ надеждъ.

Въ предложенномъ намъ профессоромъ М. В. Ненцкимъ веществѣ заключается, какъ сказано было раньше, радикалъ салициловой кислоты; поэтому можно было задаваться вопросомъ, — не окажетъ ли оно съ одной стороны жаропонижающаго, а съ другой — антиревматическаго и болеутоляющаго дѣйствія въ болѣе сильной степени, чѣмъ сама салициловая кислота, такъ какъ здѣсь имѣлась вѣроятность коллективнаго дѣйствія съ одной стороны части, принадлежащей фенетолу, а съ другой самой салициловой кислотѣ.

Чтобы быть въ состояніи съ большею или меньшею вѣроятностью предсказать выше указанное дѣйствіе, нужно знать способъ разложенія въ организмѣ сложной молекулы, въ виду чего какъ въ данномъ случаѣ, такъ и во всѣхъ послѣдующихъ мы главнымъ образомъ и преслѣдовали эту цѣль — т. е. старались узнать, въ какомъ состояніи, даваемая животнымъ и людямъ вещества переходятъ въ мочу. Токсикологическая сторона дѣла насъ интересовала лишь на столько, на сколько назначаемое вещество могло оказываться безвреднымъ для большихъ животныхъ и человѣка.

Салицилъ-фенацетинъ кристаллизуется въ видѣ безцвѣтныхъ пластинчатыхъ призмъ, плавящихся въ капиллярныхъ трубкахъ при 139° Ц. и необладающихъ ни запахомъ, ни вкусомъ.

Кристаллы эти легко растворяются въ алкогольѣ, эфирѣ и щелочахъ, въ углекислыхъ же щелочахъ растворяются только при кипяченіи; далѣе — растворяются въ концентрированной уксусной кислотѣ и глицеринѣ; въ водѣ и минеральныхъ кислотахъ нерастворимы.

Токсическая доза была установлена на кроликахъ. Къ двад-

цати пяти граммам Салицилъ-фенацетина прибавлено литръ воды и соды до полного растворенія вещества.

Такимъ образомъ приготовленный  $2\frac{1}{2}\%$  растворъ вводился кроликамъ подъ кожу. Кролики при введеніи 20 куб. сант. раствора оставались здоровыми, пониженіе темп. было очень незначительное, такъ что среднимъ числомъ въ теченіи 3-хъ часовъ температура падала не болѣе какъ на  $0,2^{\circ}$  Ц. Такъ какъ при введеніи 40 куб. сант., соотвѣтствующихъ одному грамму субстанціи вреднаго дѣйствія не замѣчалось, а пониженіе температуры падала не болѣе какъ на до 0,3, то опредѣленіе смертельной дозы казалось лишнимъ, въ виду безвредности вещества при инъекціи сравнительно громадной дозы.

Послѣ этихъ предварительныхъ опытовъ субстанція, завернутая въ тонкій пластъ мяса, давалась собакамъ вѣсомъ въ 20 кил. по 2 грм. въ день, причемъ все количество принималось собакою въ одинъ приемъ. Колебанія темп. послѣ 2 грам. и въ этомъ случаѣ незначительны.

До принятія темп. = 38,7, три часа спустя 38,4, черезъ слѣдующіе 3 ч. 38,2, затѣмъ темп. снова дошла до 38,7.

Въ продолженіи 4-хъ дней собака получила 8 грм. субстанціи, оставалась здоровою и не представляла никакихъ особенныхъ явленій. Моча реагировала нейтрально, не заключала бѣлка и, послѣ кипяченія съ соляною кислотою и послѣдовательной нейтрализаціи, давала съ  $F^{2}Cl^{6}$  фіолетовое окрашиваніе съ розоватымъ оттѣнкомъ, указывающее на присутствіе салициловой кислоты.

Для того, чтобы узнать, въ какой формѣ выдѣляется вещество изъ организма, нами было опредѣлено отношеніе свободной и связанной сѣрной кислотъ въ мочѣ до и послѣ назначенія веществъ собакамъ, при чемъ оказалось:

Въ 100 куб. отфильтрованной мочи.

До назначенія:

Свободной:  $BaSO^4 = 0,7288$  перевода на  $H^2SO^4 = 0,3065$ .

Связанной:  $BaSO^4 = 0,0702$  перевода на  $H^2SO^4 = 0,0295$ ,

свободной связанной

Отношеніе:  $0,3065 : 0,0295 = 10,3 : 1$ .

Опредѣленіе отношенія кислотъ производилось по способу Баумгана.

Черезъ 4 дня послѣ назначенія также въ 100 куб. мочи.

Свободной:  $\text{BaSO}^4 = 0,9359$  перевода на  $\text{H}^2\text{SO}^4 = 0,3936$ .

Связанной:  $\text{BaSO}^4 = 0,0882$  перевода на  $\text{H}^2\text{SO}^4 = 0,0371$ .

свободной связанной

Отношеніе:  $0,3936 : 0,0371 = 10,6 : 1$ .

Изъ чего явствуетъ, что фенацетинъ-салицилидъ выводится мочою не въ видѣ эфировъ сѣрныхъ кислотъ.

За все то время, въ продолженіи котораго собака получала вещество, моча ея собиралась и испарялась до суха на водяной банѣ для того, чтобы извлечь изъ нея вещества, дававшія въ мочѣ реакцію салициловой кислоты.

Испаренную до сиропообразной густоты мочу мы экстрагировали алкогolemъ, изъ экстракта алкоголь отгоняли, полученный изъ алкогольнаго экстракта остатокъ подкисляли 5 куб. сан.  $\text{HCl}$  и снова экстрагировали эфиромъ. Послѣ отгонки эфира мы не получили никакого остатка. Изъ этого слѣдуетъ, что вещество, дающее въ мочѣ салициловую реакцію, не растворяется въ алкогольѣ, значить, не представляетъ салициловой или салицилуровой кислоты.

Остатокъ послѣ алкогольной экстракціи былъ подкисленъ 100 куб. сан. крѣпкой  $\text{HCl}$ , кипяченъ въ продолженіи  $\frac{1}{2}$  часа на водяной банѣ и послѣ охлажденія экстрагированъ эфиромъ. Послѣ отгонки эфира мы получили немного смолистаго вещества, дававшего реакцію съ  $\text{F}^2\text{Cl}^6$  на салициловую кислоту, но, къ сожалѣнію, его было слишкомъ мало для болѣе точнаго опредѣленія.

Интересуясь знать, какое дѣйствіе окажетъ салицилъ-фенацетинъ на больныхъ и въ какомъ состояніи онъ появляется въ мочѣ у людей, мы попросили доцента Императорской Военно-Медицинской Академіи доктора Левина произвести нѣсколько опытовъ въ Обуховской больницѣ. Благодаря его любезности, мы получили слѣдующія данныя относительно вліянія вещества на болѣзненный процессъ у больныхъ. Салицилъ-фенацетинъ былъ назначаемъ больнымъ, страдавшимъ острымъ сочленовнымъ ревматизмомъ въ дозахъ  $\frac{1}{2}$  grm три раза въ день. Въ слѣдующіе дни доза увеличивалась до 1 grm на приѣмъ три раза въ день. Субстанція не оказывала вреда больнымъ, но по видимому, также мало приносила имъ и пользы. Въ одномъ случаѣ

боли у больного въ колѣняхъ значительно уменьшились, но зато появились въ локтевомъ и плечевомъ суставахъ.

Докторъ Левинъ назначалъ салицилъ-фенацетинъ въ дозахъ отъ 1 до 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> грам. въ день больнымъ на второй недѣлѣ тифа, а также нѣсколькимъ чахоточнымъ, но въ обоихъ случаяхъ съ малымъ успѣхомъ.

Моча больныхъ, принимавшихъ салицилъ-фенацетинъ, собиралась въ больницѣ и была прислана намъ въ двухъ порціяхъ. Въ обѣихъ порціяхъ она реагировала нейтрально, не заключала бѣлка, не возстановляла щелочнаго раствора окиси мѣди и, послѣ кипяченія съ соляною кислотою и послѣдующей затѣмъ нейтрализаціи давала реакцію съ желѣзомъ на салициловую кислоту. Отношеніе свободныхъ и связанныхъ сѣрныхъ кислотъ показало:

Въ одной порціи, въ 100 куб. мочи:

Свободной:  $\text{BaSO}^4 = 0,2148$  переводя на  $\text{H}^2\text{SO}^4 = 0,0903$

Связанной:  $\text{BaSO}^4 = 0,0388$  переводя на  $\text{H}^2\text{SO}^4 = 0,0163$

свободной связанной

Отношеніе:  $0,0903 : 0,0163 = 5,5 : 1$ .

Въ другой порціи, въ 100 куб. мочи:

Свободной:  $\text{BaSO}^4 = 0,5250$  переводя на  $\text{H}^2\text{SO}^4 = 0,2208$ .

Связанной:  $\text{BaSO}^4 = 0,0712$  переводя на  $\text{H}^2\text{SO}^4 = 0,0299$ .

свободной связанной

Отношеніе:  $0,2208 : 0,0299 = 7,4 : 1$ .

Принимая по Р. Фонъ-дерь-Фельдену \*), отношеніе готовой — иначе свободной сѣрной кислоты къ выдѣленной въ формѣ эфиросѣрныхъ кислотъ при нормальныхъ условіяхъ равное 10 : 1, мы можемъ сказать, что часть вещества выдѣляется въ связи съ сѣрною кислотою.

Все оставшееся количество мочи, доставленной изъ Обуховской больницы, было испарено до суха, подкислено соляною кислотою и экстрагировано эфиромъ. Послѣ отгонки изъ эфирной вытяжки эфира осталось очень немного нечистыхъ кристалловъ, дающихъ послѣ кипяченія съ  $\text{HCl}$  и послѣдующей нейтрализаціи реакцію на салициловую кислоту. Не получивши достаточнаго количества кристалловъ, мы снова къ остатку

\*) Virchow's Archiv, т. 70, стр. 343.



послѣ эфирной вытяжки прибавили 100 куб. сан. HCl и прокипятили всю массу на водяной ваннѣ. Охладивши ее, мы снова экстрагировали эфиромъ. Въ этотъ разъ въ эфирномъ экстрактѣ получено было довольно много очень нечистой кристаллической массы, которую мы растворили въ 60% алко-голь, прокипятили съ углемъ, отфильтровали и въ фильтратъ испарили до кристаллизаціи. Повторивъ эту операцію нѣ-сколько разъ, мы наконецъ получили совершенно безцвѣтныя пластинчатыя призмы, съ точкою плавленія въ капиллярныхъ трубкахъ 138° Ц. Кристаллы эти имѣли все свойства и реак-ціи Салициль-фенацетина.

При анализѣ ихъ оказались слѣдующіе результаты: Сож-жено: 0,254 грам. Получено: 11,4 куб. сант. газа при 752 м. барометрическаго давленія и 19° Ц., т. е. 5,21% N.

Сожжено: 0,2354 гр. Получено: 0,6072 CO<sup>2</sup> или 70,35% C и 0,1292 H<sup>2</sup>O т. е. 5,91% —H. водорода.

Формула же C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>N требуетъ C = 70,3% : H. = 5,83% и N = 5,44%.

Изъ этихъ изслѣдованій надъ животными и людьми видно, что Салициль-пара-амидо-фенетолъ не разлагается ни кишка-ми, ни тканями, такъ какъ моча не давала непосредственно съ F<sup>2</sup>Cl<sup>6</sup> никакой окраски, но только послѣ кипяченія.

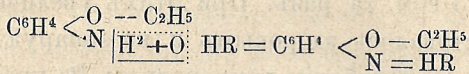
Поэтому уже слѣдовало ожидать, что Салициль-пара-амидо-фенетолъ не разлагается на свои составныя части, что на са-момъ дѣлѣ и оказалось, такъ какъ и изъ человѣческой мочи уда-лось выдѣлить неизмѣненныя вещества. Этимъ и объясняется индифферентное дѣйствіе субстанции на организмъ, ибо здѣсь не можетъ дѣйствовать отдѣльно ни Пара-амидо-фенетолъ, ни салициловая кислота.

Уже послѣ окончанія опытовъ надъ этимъ соединеніемъ мы нашли въ журналѣ «Pharmaceutische Zeitschrift», 1892 г., стр. 775 статью доктора Scholvien, производившаго надъ этимъ соединеніемъ терапевтическія изслѣдованія, подтверждающія вполне добытыя нами результаты. Будетъ ли имѣть какое-либо другое терапевтическое примѣненіе Салициль-фенаце-тинъ въ медицинѣ—мы не знаемъ, пока же только можемъ ска-зать, что вещество это не оправдало возлагаемыхъ на него теоретическихъ надеждъ.

### Циннамилфенетоль.

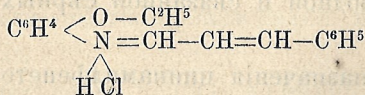


Какъ было уже указано раньше, представляетъ собою соединеніе Пара-амидо-фенетола съ цимтовымъ алдегидомъ. Вообще при дѣйствиі алдегидовъ какъ жирнаго, такъ и ароматическаго ряда на Пара-амидо-фенетоль реакція происходитъ по слѣдующей схемѣ:



При Фенацетинъ-салицилидѣ терапевтическій эффектъ на организмъ могъ складываться изъ дѣйствиі Пара-амидо-фенетола и салициловой кислоты, въ данномъ же препаратѣ теоретически можно ожидать вліянія того же Пара-амидо-фенетола и цимтоваго алдегида. О послѣднемъ веществѣ извѣстно, что оно обладаетъ довольно сильными антисептическими свойствами, при окисленіи переходитъ въ бензойную кислоту и встрѣчается въ корѣ настоящей или цейлонской корицы, которая нѣкоторыми врачами назначалась съ цѣлью вызвать сокращенія матки, а также при хроническихъ поносахъ и кишечныхъ катаррахъ. Циннамилфенетоль соединяется съ кислотами, съ которыми даетъ кристаллическія соли; изъ нихъ самая типичная соль соляной кислоты, характеризующаяся своимъ желтымъ цвѣтомъ и малой растворимостью въ водѣ.

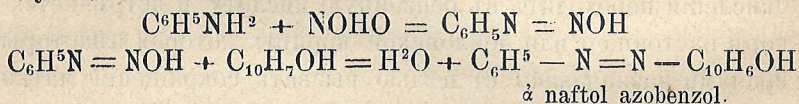
Формула



Самъ Циннамилфенетоль кристаллизуется въ желтыхъ плоскихъ призмахъ лимоннаго цвѣта, плавящихся въ капиллярныхъ трубкахъ при 108° Ц.; въ холодной и горячей водѣ не растворимъ, равнымъ образомъ въ щелочныхъ и углещелочныхъ растворахъ; легко растворяется въ алкоголь и эфиръ, лучше же всего въ бензолъ и хлороформъ; въ минеральныхъ кислотахъ растворяется трудно, образуя нерастворимыя соли; при кипяченіи съ минеральными кислотами или концентрированными щелочами разлагается на цимталдегидъ и фенетоль.

Имѣя въ виду трудную растворимость вещества въ индифферентныхъ средахъ, а слѣдовательно, невозможность введенія его мелкимъ животнымъ подъ кожу, мы, для опредѣленія токсическаго дѣйствія и способовъ его разложенія въ организмъ, приступили прямо къ опытамъ на собакѣ.

Сначала мы давали собакѣ, вѣсомъ въ 17 кило, въ день по 1 грм. субстанціи, завернувши послѣднюю въ распластанный кусокъ мяса. Такъ какъ это количество не причинило собакѣ никакого вреда, то въ слѣдующій день назначено было 2, а черезъ день 3 грм. за разъ. При этихъ увеличенныхъ дозахъ животное оставалось здоровымъ и не обнаруживало никакой наклонности къ колебанію температуры. Въ продолженіи всего опыта собака приняла 24 грм. Моча ея собиралась, была нейтральной реакціи, не заключала бѣлка, сильно возстановляла щелочный растворъ окиси мѣди и съ 5% растворомъ  $\alpha$  naftol'a въ амміакѣ и *natrium nitrosum* давала красивую пурпуровую реакцію азосоединенія. Въ сокращенномъ видѣ ходъ реакціи слѣдующій:



Съ  $\text{F}^2\text{Cl}^6$  моча окрашивалась въ темно-вишневый цвѣтъ. При осторожномъ подливаніи азотной кислоты къ мочѣ, на границѣ двухъ жидкостей получалось кольцо, окрашенное сверху синимъ, а снизу красномѣднымъ цвѣтомъ. Ту же окраску даетъ и циннамилфенетолъ.

Отношеніе свободной и связанной сѣрныхъ кислотъ у собаки.

До назначенія циннамилфенетола:

Свободной  $\text{BaSO}_4$ —1,1236 перевода на  $\text{H}^2\text{SO}_4$ —0,4727.

Связанной  $\text{BaSO}_4$ —0,0960 перевода на  $\text{H}^2\text{SO}_4$ —0,0404.

свободной связанной

Отношеніе 0,4727 : 0,0404 = 11,7 : 1.

Послѣ назначенія:

Свободной  $\text{BaSO}_4$ —0,9948 перевода на  $\text{H}^2\text{SO}_4$ —0,4184.

Связанной  $\text{BaSO}_4$ —0,3726 перевода на  $\text{H}^2\text{SO}_4$ —0,1567.

свободной связанной

Отношеніе 0,4184 : 0,1567 = 2,7 : 1.

Отношеніе сѣрныхъ кислотъ намъ даетъ право заключить, что часть вещества или продукты его разложенія выводятся въ видѣ эфиросѣрныхъ кислотъ.

Съ другой же стороны способность мочи редуцировать щелочной растворъ окиси мѣди указываетъ на то, что другая часть вещества переходитъ въ мочу въ соединеніи съ гликуроновой кислотой. Выведеніе изъ организма циннамилфенетолъ происходитъ весьма медленно; доказательствомъ чего можетъ служить тотъ фактъ, что по истеченіи 15 дней со времени прекращенія выдачи собакамъ мы еще могли легко констатировать присутствіе его въ мочѣ посредствомъ раствора  $F_2Cl^6$  или  $\alpha$  naftol.

Для болѣе точнаго опредѣленія судьбы циннамилфенетолъ въ организмѣ, моча собаки за все время собиралась и испарялась на водяной ваннѣ.

При непосредственной экстракціи эфиромъ испаренной мочи, равно какъ и послѣ кипяченія ея съ соляною кислотою намъ не удалось изолировать въ достаточномъ количествѣ вещества, которое можно было бы характеризовать какъ продуктъ разложенія этого производнаго фенацетина. Убѣдившись въ безвредности препарата какъ на собакамъ, такъ и на самомъ себѣ, мы передали его въ больницу общины Св. Георгія, гдѣ привать доцентъ докторъ В. Н. Сиротинъ любезно обѣщалъ произвести нѣсколько терапевтическихъ опытовъ.

Большимъ вещество назначалось 3 раза въ день по 10 грн.

О терапевтическомъ эффектѣ трудно сказать что либо опредѣленное, такъ какъ опыты производились на небольшомъ количествѣ больныхъ.

Были случаи излѣченія поноса, но они по своему незначительному количеству мало доказательны.

На пониженіе температуры вещество въ назначаемыхъ дозахъ не оказывало вліянія, точно также не ухудшало общаго состоянія больныхъ. Моча отъ больныхъ, подвергавшихся опыту, была кислой реакціи, не заключала бѣлка, возстановляя щелочной растворъ окиси мѣди, давала явственную азореакцію, но съ  $F_2Cl^6$  отчетливой реакціи не получалось. Съ азотною кислотою получалось характерное цвѣтное кольцо.

Отношеніе свободной и связанной сѣрныхъ кислотъ въ одномъ случаѣ:

Свободной  $\text{BaSO}^4$ —0,3500 перевода на  $\text{H}^2\text{SO}^4$ —0,1472

Связанной  $\text{BaSO}^4$ —0,0461 перевода на  $\text{H}^2\text{SO}^4$ —0,0194

Свободн. Связан.

Отношеніе 0,1472 : 0,0194=7,5 : 1

въ другомъ случаѣ:

Свободной  $\text{BaSO}^4$ —0,3188 перевода на  $\text{H}^2\text{SO}^4$ —0,1341

Связанной  $\text{BaSO}^4$ —0,0374 перевода на  $\text{H}^2\text{SO}^4$ —0,0157

Свободн. связан.

Отношеніе 0,1341 : 0,0157=8,5 : 1.

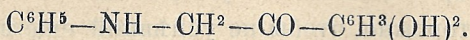
И въ данномъ случаѣ отношеніе кислотъ и возстановленіе мочею щелочнаго раствора окиси мѣди указываетъ, что вещество или продукты его разложенія переходятъ въ мочу связанные частью съ сѣрною, а частью съ гликуроновой кислотою въ видѣ эфировъ этихъ кислотъ.

Для извлеченія продуктовъ разложенія циннамилфенетола изъ мочи, взято пять литровъ ея, испарено до начала кристаллизаціи, послѣ охлажденія прибавлено крѣпкой соляной кислоты въ количествѣ равномъ по объему испаренной мочѣ и оставлено спокойно стоять въ продолженіи 24 часовъ. Затѣмъ вся масса была отфильтрована и фильтратъ экстрагированъ эфиромъ. Сливъ эфирную вытяжку, мы отогнали эфиръ, и послѣ отгонки осталось около 6 grm. нечистаго кристаллическаго вещества, которое послѣ перекристаллизаціи дало 3 grm. безцвѣтныхъ игольчатыхъ кристалловъ, плавающихъ при  $120^{\circ}\text{C}$ . въ капиллярныхъ трубкахъ. Точка плавленія кристалловъ, ихъ форма, способность ихъ къ возгонкѣ и характерный запахъ рослаго ладона при ихъ сжиганіи несомнѣнно показывали, что въ данномъ случаѣ мы имѣемъ бензойную кислоту, въ виду чего мы и считали лишнимъ производить элементарный анализъ кристаллическаго тѣла.

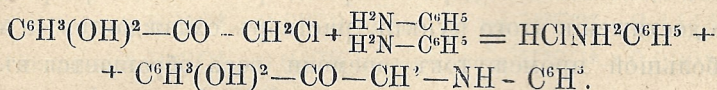
Получивъ сравнительно большое количество бензойной кислоты въ мочѣ, мы въ правѣ предполагать, что въ человѣческомъ организмѣ циннамилфенетоль разлагается на пара-амидофенетоль и цимталдегидъ. Пара-амидофенетоль (получить его изъ мочи намъ не удалось) вѣроятно же всего выдѣляется частью связанный съ сѣрною, а частью съ гликуроновой кислотой. Цимталдегидъ же окисляется въ бензойную кислоту.

Къ сожалѣнію, повторяемъ, мы имѣемъ слишкомъ мало клиническихъ данныхъ, чтобы судить о терапевтическомъ дѣйствіи циннамилфенетола.

### Анилидоасетопирокатехинъ.



При дѣйствіи хлорацетопирокатехина на анилинъ получается основаніе анилидоасетопирокатехина по слѣдующему уравненію:

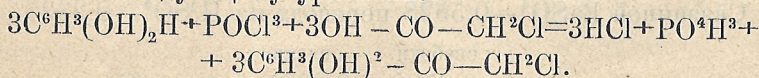


Какъ было уже указано, вещество это съ одной стороны близко стоитъ къ antifebrin'у, а съ другой—въ составъ его входитъ ароматическая группа съ свободными гидроксильными остатками, въ виду чего оно и представляло интересъ изученія фармакологическаго его дѣйствія.

Такъ какъ препаратъ этотъ понынѣ на заводахъ не изготовляется, то намъ пришлось самимъ готовить его въ лабораторіи, почему считаемъ себя въ правѣ описать и способъ его приготовленія. 50 грм. пирокатехина и 50 грм. хлоруксусной кислоты смѣшиваются съ 50 грм. хлорокислорофора и подогреваются на водяной ваннѣ пока вся, сначала жидкая и безцвѣтная масса, не обратится въ темновисневую и сиропобразную.

Въ продолженіи всего этого времени сильно выдѣляется HCl, и, для уменьшенія вспучиванія жидкости, по временамъ приходится ее взбалтывать. Полученная такимъ образомъ реакціонная масса вливается въ чашку, наполненную 600 к. с. воды, причемъ вся масса смѣшивается съ водою, происходитъ развитіе тепла отъ разложенія въ водѣ избыточнаго хлорокислорофора.

При охлажденіи, изъ раствора кристаллизуется въ видѣ игольчатыхъ кристалловъ хлористый кетонъ. Реакція происходитъ по слѣдующему уравненію:



Полученный кетонъ былъ очищенъ посредствомъ повторной

кристаллизаци и употреблень для приготовления анилидоацетопирокатехина. 50 грм. хлоркетона растворено по возможности въ меньшемъ количествѣ алкоголя, къ раствору прибавлено 50 грм. анилина и подогрѣто на водяной ваннѣ. Во время подогрѣванія мало по малу прибавлялась вода, притомъ настолько осторожно, чтобы не успѣвшій еще войти въ реакцію анилинъ не выпадалъ изъ раствора.

Такимъ способомъ можно прибавить воды въ 6 разъ болѣе, чѣмъ было алкоголя, причемъ растворъ остается прозрачнымъ. По достиженіи этого пункта, растворъ охлаждается и черезъ небольшой промежутокъ времени весь обращается въ кристаллическую массу, которая послѣ отфильтрованія и промывки отъ хлористаго анилина представляетъ чистѣйшіе кристаллы анилидоацетопирокатехина.

Соединеніе это кристаллизуется въ желтыхъ пластинчатыхъ призмахъ, плавящихся при  $149^{\circ}$ — $150^{\circ}$  Ц. въ капиллярныхъ трубкахъ, нерастворимо въ холодной водѣ и трудно растворимо въ горячей, легко растворимо въ алкогольѣ, уксуномъ эфирѣ и хлороформѣ; въ щелочахъ растворяется легко, окрашивая растворъ въ ярко-желтый цвѣтъ. При кипяченіи съ ѣдкими щелочами вещество разлагается, выдѣляя анилинъ; въ соляной кислотѣ растворяется почти безцвѣтно. Нейтральные растворы этого вещества окрашиваются съ  $F^2Cl^6$  въ ярко-зеленый цвѣтъ.

Съ цѣлю опредѣленія состоянія, въ какомъ выводится анилидъ и появляется въ мочѣ, собакѣ, 18 кило вѣсомъ, назначался этотъ препаратъ въ первые дни по 1 грм., въ слѣдующіе же 4 дня по 2 грм. за разъ. Получаемая моча была нейтральной реакціи, окрашена въ красно-оранжевый цвѣтъ, не заключала бѣлка, редуцировала щелочный растворъ окиси мѣди, съ  $F^2Cl^6$  давала буровато-зеленоватый осадокъ, фильтратъ же окрашенъ въ зеленоватый цвѣтъ.

Отношеніе свободной къ связанной кислот.

Свободной  $BaSO^4$ —0,1188 перевода на  $H^2SO^4$ —0,0500.

Связанной  $BaSO^4$ —0,5528 перевода на  $H^2SO^4$ —0,2325.

свободн.      связан.

Отношеніе 0,0500 : 0,2325 = 1 : 4,65.

Нѣсколько литровъ мочи были испарены и всеми возмож-

ными способами обработаны, но намъ не удалось получить вещества, которое можно было принять за продуктъ разложениа или за самый анилидъ. Испытавъ безвредность вещества на животныхъ и на самомъ себѣ мы передали его въ Георгіевскую общину для испытанія на больныхъ, которымъ и назначалось по 2 грм. въ день.

Собранная моча доставлена въ Институтъ въ трехъ порціяхъ.

Отношеніе свободной къ связанной сѣрн. кислот.

№ 1. Свободной  $\text{BaSO}^4$ —0,3362 перевода на  $\text{H}^2\text{SO}^4$ —0,1414.

Связанной  $\text{BaSO}^4$ —0,0478 перевода на  $\text{H}^2\text{SO}^4$ —0,0201.

свободн.      связан.

Отношеніе 0,1414 : 0,0201 : 7,03 : 1.

№ 2. Свободной  $\text{BaSO}^4$ —0,2158 перевода на  $\text{H}^2\text{SO}^4$ —0,0908.

Связанной  $\text{BaSO}^4$ —0,0400 перевода на  $\text{H}^2\text{SO}^4$ —0,0168.

свободн.      связан.

Отношеніе 0,0908 : 0,0168 = 5,4 : 1.

№ 3. Свободной  $\text{BaSO}^4$ —0,2250 перевода на  $\text{H}^2\text{SO}^4$ —0,0946.

Связанной  $\text{BaSO}^4$ —0,0350 перевода на  $\text{H}^2\text{SO}^4$ —0,0147.

свободн.      связан.

Отношеніе 0,0946 : 0,0147 = 6,43 : 1.

Изъ этихъ данныхъ видно, что и въ человѣческой мочѣ, послѣ приема анилида, наблюдается увеличеніе связанныхъ сѣрныхъ кислотъ, хотя и въ меньшей степени, чѣмъ у собаки; слѣдовательно, вещество или его дериваты выдѣляются изъ организма въ связи съ сѣрными кислотами въ видѣ эфировъ.

Моча показывала сильно кислую реакцію, не заключала бѣлка, послѣ кипяченія съ  $\text{HCl}$  и послѣдующей нейтрализаціи окрашивалась съ  $\text{F}^2\text{Cl}^6$  въ зеленый цвѣтъ.

Шесть литровъ мочи испарено на водяной ваннѣ до суха и экстраировано эфиромъ. Послѣ отгонки эфира ничего не получилось.

Остатокъ послѣ первой эфирной экстракціи подкисленъ соляной кислотой и вновь экстрагированъ эфиромъ. Въ этотъ разъ послѣ отгонки эфира получено немного нечистой кристаллической массы, которая послѣ кипяченія съ  $\text{CaCO}^3$  выкристаллизовалась въ видѣ красивыхъ блестящихъ пластинчатыхъ кристалловъ, не имѣвшихъ ни сѣры, ни азота, плавящихся въ капиллярныхъ трубкахъ отъ  $119^{\circ}$ — $120^{\circ}$  Ц. и



по всѣмъ другимъ реакціямъ характеризовавшихся какъ кристаллы бензойной кислоты.

Въ данномъ случаѣ можно принять, что столь незначительное количество полученной бензойной кислоты могло образоваться изъ гиппуровой, встрѣчающейся въ нормальной мочѣ.

Не получивъ вышеописаннымъ способомъ изъ мочи ни анилида, ни какого-нибудь изъ продуктовъ его разложенія, мы въ одинъ литръ мочи прибавляли раствора основнаго уксуснокислаго свинца до тѣхъ поръ, пока при подливаніи пересталъ образовываться осадокъ.

Полученный осадокъ отфильтрованъ, хорошо промытъ водою, затѣмъ къ нему прибавлено снова воды и черезъ приготовленную такимъ образомъ массу пропускался сѣроводородъ до полного осажденія свинца въ видѣ  $PbS$ . Сѣрнистый свинецъ отфильтрованъ, и фильтратъ испаренъ до суха; полученный изъ фильтрата остатокъ экстрагированъ эфиромъ. Въ эфирной вытяжкѣ, послѣ отгонки эфира, получено небольшое количество кристалловъ, дающихъ зеленую окраску съ  $F^{2}Cl^{6}$ ; но ихъ было недостаточно для болѣе подробнаго анализа полученнаго соединенія.

Фильтратъ, полученный нами послѣ осажденія мочи уксусно-кислымъ свинцемъ, мы освободили отъ избытка  $Pb$  пропуская  $SH^{2}$ ; отфильтровали отъ  $PbS$ , испарили до сиропообразной густоты и экстрагировали эфиромъ. Въ эфирной вытяжкѣ и въ данномъ случаѣ получены только слѣды вещества, дающаго съ  $F^{2}Cl^{6}$  пирокатехиновую реакцію.

За все время мы переработали 25 литровъ человѣческой мочи, но даже при такомъ большомъ количествѣ мочи намъ не удалось извлечь изъ нея ни продуктовъ разложенія, ни самаго анилида.

Въ послѣднее время мы пробовали добыть что нибудь изъ мочи послѣ введенія раствора анилидо-ацето-пирокатехина въ содѣ прямо въ кровь, но и въ данномъ случаѣ труды наши не увѣнчались успѣхомъ. Очевидно препаратъ разлагался въ организмѣ такъ, что продукты его разложенія употребляемыми нами способами не могли извлекаться и давать кристаллическія соединенія.

Что анилидоацетопирокатехинъ переходитъ въ мочу, свидѣтельствуемъ однако его слабая реакція на пирокатехинъ.

Главный врачъ Георгіевской общины, приватъ-доцентъ Военно-Медицинской Академіи В. Н. Сиротининъ, производившій съ анилидоацетопирокатехиномъ опыты на людяхъ, любезно сообщилъ намъ о результатахъ своихъ наблюдений. Изъ его опытовъ оказалось что препаратъ, назначавшійся имъ въ дозахъ по 10 гранъ 3 раза въ день, не оказывалъ жаропонижающаго дѣйствія на лихорадочныхъ больныхъ.

Въ двухъ случаяхъ сочленовнаго ревматизма вещество оказало положительный эффектъ какъ болеутоляющее средство, въ виду чего мы и сочли нужнымъ произвести болѣе подробное фармакологическое изслѣдованіе даннаго соединенія. Эта часть нашей работы произведена въ физиологическомъ отдѣленіи Императорскаго Института Экспериментальной Медицины подъ руководствомъ профессора И. П. Павлова.

Для производства нашихъ опытовъ надъ животными мы вводили имъ анилидоацетопирокатехинъ какъ подъ кожу, такъ и прямо въ кровь. Въ виду нерастворимости этого препарата въ водѣ, приходилось прибѣгнуть съ одной стороны къ глицерину, а съ другой въ раствору  $\text{Na}^2\text{CO}^3$ . Изъ этихъ растворителей болѣе удобнымъ оказался  $\text{Na}^2\text{CO}^3$ , почему большее число опытовъ и было произведено съ нимъ. Независимо отъ удобства растворимости съ  $\text{Na}^2\text{CO}^3$ , глицеринъ оказывалъ побочное вліяніе, производя на мѣстахъ впрыскиванія воспаленіе подкожной кѣтчатки.

Первою задачею нашею было опредѣленіе смертельной дозы, для чего мы продѣлали рядъ опытовъ надъ лягушками, вводя имъ подъ кожу жидкость, приготовленную такъ, что въ 1 куб. сант. ея заключалось 0,05 анилидоацетопирокатехина и 0,0235 безводной соли  $\text{Na}^2\text{CO}^3$ .

### ОПЫТЫ.

№ 1. Лягушкѣ, 17 гр. вѣс., въ 11 ч. 35 м. впрыснуто на спинѣ подъ кожу 2 десятичныхъ дѣленія кубич. сант. жидкости, что составляетъ 0,01 анилидо-ацето-пирокатехина или на 1 гр. вѣса лягушки=0,000588. Лягушка возбуждена, черезъ 5 м. наступило судорожное сокращеніе переднихъ лапокъ—(она

нѣ прижала другъ къ другу и подъ себя и въ такомъ состояніи оставалась до смерти); черезъ 6 мин. шея поднялась вверхъ, передняя же часть головы сильно наклонилась книзу, — шея вмѣстѣ съ головою изогнута дугообразно; оставалась на одномъ мѣстѣ безъ движенія, при дотрогиваніи производила быстрыя движенія посредствомъ заднихъ лапокъ; въ 11 ч. 55 мин. вытянула судорожно правую заднюю лапку, черезъ 2 минуты тоже сдѣлала съ лѣвой, въ такомъ состояніи умерла въ 12 ч. 5 м. Послѣ смерти переднія конечности лягушки оказались сильно прижаты одна къ другой.

№ 2. Лягушкѣ, 17 гр. вѣс., въ 9 ч. 35 мин. впрыснуто подъ кожу на животѣ 2 десят. дѣл. жид. = 0,01 вещ. или на 1 гр. вѣса ея 0,000588.

Лягушка возбуждена — прыгаетъ вверхъ, дѣйствуя обѣими конечностями, падаетъ плашмя; черезъ 5 минутъ замѣтны признаки отравленія, лягушка теперь лежитъ припавъ къ дну сосуда, особенно головою и заднею частью, спина же образуетъ дугу — все время остается неподвижна; въ 10 ч. 15 м. умираетъ, съ вытянутыми задними конечностями, отставленными передними и съ выгнутою спиною.

№ 3. Лягушкѣ, 22 гр. вѣс., въ 12 ч. впрыснуто два десят. дѣленія, т. е. 0,01 или на 1 гр. вѣс. 0,000451 вещ. въ правую заднюю конечность. Черезъ 5 м. задняя часть туловища лягушки поджата, спинка приняла видъ сѣдлообразный, переднія конечности сильно вытянуты впередъ, заднія же сильно поджаты. При движеніяхъ переднія лапки лягушки все время остаются въ вытянутомъ положеніи. Скоро голова и шея приняли дугообразный видъ. Лягушка остается на одномъ мѣстѣ, какъ будто застыла, заднія конечности вытянулись; въ 12 ч. 45 м. умерла.

№ 4. Лягушкѣ, 29 гр. вѣс., въ 6 ч. 10 м. впрыснуто 2 десят. дѣленія = 0,01 гр. или на 1 гр. вѣс. 0,000344.

Сначала лягушка возбуждена, но скоро остановилась въ одной позѣ, открыла ротъ; голова согнута. Отставляя лапку или придавая головѣ различное положеніе, лягушка не измѣняетъ разъ приданнаго положенія, вообще ясно выражена наклонность застывать въ приданныхъ позахъ, въ 9<sup>1</sup>/<sub>4</sub> умерла.

№ 5. Лягушкѣ, 36 гр. вѣс., въ 10 ч. 15 мин. впрыснуто

подъ кожу въ бокъ два десятич. дѣленія жидк.  $\equiv 0,01$  gr. и на 1 gr.  $\equiv 0,00028$ . Черезъ 20 минутъ появилась наклонность застывать въ позахъ, въ 11 ч. 20 м. умерла.

№ 6. Лягушкѣ, 28 gr. вѣс., вприснуто въ 11 ч. 35 м. 0,005 вещ. что сост. на 1 gr. вѣс.  $\equiv 0,000179$ .

Лягушка скоро обнаружила наклонность застывать въ позахъ; въ  $5\frac{1}{2}$  часовъ жива, но во все время долго остается въ одной позѣ; въ 7 ч., при опрокидываніи на спину, остается въ такомъ положеніи нѣсколько минутъ и съ трудомъ переворачивается; на другой день въ 7 часовъ вечера еще жива. Осталась жива.

№ 7. Лягушкѣ, 40 gr. вѣса, въ 11 ч. 30 мин. ночи вприснуто подъ кожу на спинѣ 0,005 на 1 gr. вѣс.  $\equiv 0,000125$ .

Сильно возбуждена. На другой день жива. Осталась жива.

№ 8. Лягушкѣ, вѣсомъ 40 gr. въ 12 ч. вприснуто 0,08, что сост. на 1 gr. вѣс. 0,0002. Черезъ 6 часовъ лягушка умерла.

Кромѣ этого мы произвели еще нѣсколько опытовъ на лягушкахъ, изъ которыхъ явствуетъ, что смертельная доза лежитъ въ предѣлахъ между 0,0002 и 0,0003 на 1 gr. вѣса.

Рядомъ параллельныхъ опытовъ, вводя растворъ  $\text{Na}^2\text{CO}^3$  даже въ двойномъ количествѣ противъ вводимаго вмѣстѣ съ анилидомъ, мы убѣдились въ полной его безвредности для лягушекъ, не представлявшихъ ничего особеннаго и оставшихся живыми.

Среди явленій, наблюдаемыхъ нами у лягушекъ послѣ введенія анилида, болѣе всего обращало на себя вниманіе, какъ постоянное явленіе, способность ихъ застывать въ придаваемыхъ ими позахъ. Это каталептическое состояніе сравнительно легко развивается и у нормальныхъ лягушекъ, но чтобы достигнуть его, надо все таки употребить нѣкоторую настойчивость; у отравленныхъ же лягушекъ каталепсія наступаетъ сама собою скоро послѣ введенія вещества. Желая знать, не зависитъ ли способность лягушекъ послѣ введенія анилида къ застыванію отъ особаго рода измѣненія самыхъ мышцъ, такъ сказать отъ развитія въ нихъ ригидности, мы произвели рядъ опытовъ съ цѣлью записать кривую мышечнаго сокращенія какъ отравленной, такъ и нормальной мышцы.

Опытъ заключался въ слѣдующемъ: у лягушки отпрепаровывался *n. ischiadicus*, подъ него подводилась нитка, и вся задняя конечность *en masse* туго перетягивалась ниткою. Такимъ образомъ *n. ischiadicus* оставался неповрежденнымъ, доступъ же крови къ перевязанной конечности былъ воспрепятствованъ. Послѣ этого мы вводили подъ кожу растворъ анилида въ размѣрѣ 0,0003 на 1 gr. вѣса лягушки. Черезъ 20 или 30 минутъ отпрепаровывали какъ на одной, такъ и на другой ногѣ *n. ischiadicus* вмѣстѣ съ икроножной мышцей и посредствомъ миографа Пфлюгера записывали на вращающемся покрытомъ сажеею барабанѣ кривую сокращенія мышцы отъ одиночнаго индукціоннаго удара. Рядъ такихъ опытовъ намъ показалъ, что длина волнъ какъ одной, такъ и другой мышцы ничѣмъ не отличалась; слѣдовательно, объясненія способности лягушекъ застывать въ позахъ не слѣдовало искать въ измѣненіи самыхъ мышцъ. Вѣроятно же всего, причина подобнаго явленія кроется въ особенномъ состояніи нервной системы.

Съ цѣлью опредѣленія, измѣняются ли подъ вліяніемъ введенія анилида кожные рефлексы и болевья ощущенія, мы произвели рядъ опытовъ надъ лягушками.

Индикаторомъ для кожныхъ рефлексовъ намъ служилъ растворъ сѣрной кислоты 1 куб. на 800 дистилр. воды, для болевыхъ же ощущеній мы пользовались уколами иглою, а главнымъ образомъ прикосновеніемъ конца раскаленной платиновой проволоки.

Время, по прошествіи котораго лягушка вынимала ногу изъ стакана, наполненнаго помянутымъ растворомъ  $H_2SO_4$ , записывалось посредствомъ метронома. Число качаній маятника поставлено на 100 въ минуту.

**ОПЫТЪ № 1.**

Лягушка вѣсомъ 17 грм. Начало опыта въ 10 ч. 55 м.

Кожные рефлексы.		Болевые.	Отметки.	Кожные рефлексы.		Болевые.	Отметки.
Время.	Черезъ какое ч. кач. маятн.			Время.	Черезъ какое число качаній маятника.		
Ч. М.				Ч. М.			
10	55	6	—	1	25	—	—
11	—	2	—	5	14	—	—
—	5	1	Есть.	10	14	—	—
—	10	5	—	15	10	—	—
—	15	5	Есть.	20	17	—	—
—	20	3	Есть.	25	14	—	—
—	25	5	—	30	14	—	—
—	30	2	Есть.	35	13	—	—
—	35	6	—	40	13	—	—
—	40	5	Есть.	45	11	—	—
—	45	5	Есть.	50	16	Ноги при уколахъ не отдергиваетъ.	Введено еще 0,005 подъкожу въ 2 часа.
—	50	—	—	—	—	—	—
—	—	—	Введено подъ кожу 0,005 анилида	55	16	—	—
—	—	—	—	2	17	—	—
—	55	11	Есть.	5	18	—	—
12	—	8	—	10	36	Ноги при уколахъ не отдергиваетъ.	—
—	5	9	Есть.	—	—	—	—
—	10	9	—	—	—	—	—
—	15	16	—	15	18	—	—
—	20	12	Есть.	20	14	—	—
—	25	12	—	25	14	—	—
—	30	13	—	30	13	—	—
—	35	11	—	35	100	При прикосновеніи къ глазу, глаза закрываются.	—
—	40	12	Есть.	—	—	—	—
—	45	11	Есть.	—	—	—	—
—	50	50	Не скоро отдергиваетъ ногу при уколѣ.	40	100	—	—
—	—	—	—	45	Умерла.	—	—
—	55	55	—	—	—	—	—

**ОПЫТЪ № 2.**

Лягушка вѣсомъ 44 грм. Начало опыта въ 4 часа.

4	—	2	Есть.	—	—	—	анилида подъ кожу 0,013.
—	5	3	—	—	—	—	—
—	10	5	—	—	—	—	—
—	15	6	Есть.	—	45	6	Есть.
—	20	4	—	—	50	6	Есть.
—	25	4	—	—	55	6	—
—	30	6	—	—	5	12	—
—	35	6	—	—	—	—	Остается спокойной.
—	40	7	—	Въ 4 ч. 45 м. выринуто	5	16	—



Чтобы исключить возможность понижения кожных рефлексов въ зависимости отъ времени въ продолженіи котораго лягушка остается въ подвѣшенномъ состояніи, мы сдѣлали рядъ опытовъ съ нормальными лягушками, при чемъ каждый опытъ длился 1½ часа, послѣ чего вводили имъ подъ кожу растворъ анилида. Такъ какъ опыты по своимъ результатамъ похожи другъ на друга, то мы ограничимся приведеніемъ на страницахъ нашей работы одного изъ нихъ. Считаемо нужнымъ сказать, что во всѣхъ нашихъ опытахъ, послѣ того какъ лапки опускались въ растворъ сѣрной кислоты, сейчасъ же онѣ обмывались погруженіемъ нѣсколько разъ въ стаканъ, наполненный чистою водою.

ОПЫТЪ № 4.  
Лягушка вѣсомъ 40 грм. Началось въ 3 ч. 5 м.

Кожные рефлексы.		Болевая.	Отмѣтки.	Кожные рефлексы.		Болевая.	Отмѣтки.
Время.	Черезъ какое число удар.			Время.	Черезъ какое число удар.		
3	5	2	—	—	45	4	—
—	10	3	—	—	50	4	Также.
—	15	2	—	—	55	6	—
—	20	3	—	—	5	8	—
—	25	3	—	—	5	11	Слабо отнимаетъ лапку при уколахъ раск. пров.
—	30	4	—	—	—	—	—
—	35	4	При прикосн. конца раск. провок. сильно реагируетъ.	—	—	—	—
—	40	5	—	—	10	6	—
—	45	4	—	—	15	4	—
—	50	3	—	—	20	9	—
—	55	4	Также.	—	25	7	—
4	—	3	—	—	30	15	Нереагир. на уколъ раск. пров.
—	5	3	—	—	—	—	—
—	10	3	—	—	35	15	—
—	15	4	—	—	40	8	Слаб. реагир.
—	20	3	—	—	45	7	—
—	25	3	—	—	50	7	Нереагир. на уколъ раск. пров.
—	30	3	Также.	—	—	—	—
—	35	3	—	—	55	15	—
—	40	3	—	—	6	9	—
			Впрыснуто подъ кожу 0,01 анилида.	—	5	15	—
			—	—	10	17	—



15	20	Болев. нѣтъ. При прикос- нов. рукою лапку отни- маеть.	—	35	29	гиваетъ ниж- нею конеч- ностью.	—
20	23	—	—	40	29	—	—
25	28	—	—	45	25	—	—
30	26	Болев. нѣтъ. При прикос- нов. рукою слабо поддер-	—	50	30	—	—
				55	27	—	—
				6	—	Опытъ прерванъ.	—
				—	—	Умерла въ 8 часо- въ.	—

Имѣя въ виду, что въ нашъ препаратъ, какъ растворитель входила соль  $\text{Na}^2\text{CO}^3$ , мы рядомъ опытовъ, вводя ее лягушкамъ подь кожу въ соответствующихъ дозахъ, исключили ее значеніе въ смыслѣ пониженія кожныхъ рефлексовъ. Такъ какъ опыты наши по своимъ результатамъ идентичны, то и въ данномъ случаѣ мы ограничимся приведеніемъ двухъ изъ нихъ. Во 2-мъ опытѣ для провѣрки подь конецъ мы вприснули еще анилида.

### ОПЫТЪ № 5.

Лягушка вѣсомъ 35 грм. Начало опыта въ 1 ч. 35 м.

Кожные рефлексы.		Болев. и такг.	Отмѣтки.	Кожные рефлексы.		Болевья.	Отмѣтки.
Время.	Черезъ какое ч. к.ч. маятн.			Время.	Черезъ какое число качаній маятника.		
Ч. М.				Ч. М.			
1 35	9	—	—	45	8	—	—
40	8	—	—	50	9	—	—
45	10	—	—	55	10	Тоже.	—
50	10	—	—	3	7	—	—
55	13	—	—	5	8	Тоже.	—
2	9	—	—	10	7	—	—
5	6	—	—				Вприснуто
10	10	—	—				подь кожу
			Вприснуто	3 15	4	—	0,01 $\text{Na}^2\text{CO}^3$ .
			подь кожу	20	5	—	—
			0,005 $\text{Na}^2\text{CO}^3$ .	25	4	—	—
15	4	—	—	30	4	Болев. есть	—
20	5	—	—			при прикосн.	—
25	6	—	—			пальцами лап- ку отдергив.	—
30	10	Болев. есть.	—	35	6	—	—
		при прикос-	—	40	6	—	—
		новеніи паль-	—	45	6	—	—
		цами лапку	—	50	8	Тоже.	—
		отдергиваетъ.	—	55	5	—	—
35	9	—	—				
40	8	—	—				

4 —	7	—	—	— 30	6	—	—
— 5	7	—	—	— 35	5	—	—
— 10	7	—	—	— 40	7	—	—
— 15	6	—	—	— 45	4	Тоже.	—
— 20	8	—	—	— 50	4	—	Опытъ прерванъ.
— 25	5	—	—				

ОПЫТЪ № 6.

Лягушка въсомъ 30 грм. Начало опыта въ 1 ч. 25 м.

Кожные рефлексы.		Болев. и такт.	Отмѣтки.	Кожные рефлексы.		Болев. и такт.	Отмѣтки.
Время.	Черезъ какое ч. кач. маятн.			Время.	Черезъ какое число качаній маятника.		
Ч. М.				Ч. М.			
1 25	7	—	—	3 15	9	—	Впрыснуто 0,01 анилида.
— 30	8	—	—	— 20	25	—	—
— 35	8	Болев. есть, при прикоснов. пальцами тоже.	—	— 25	40	Болев. есть.	—
— 40	8	—	—	— 30	50	—	—
— 45	9	—	—	— 35	36	Болев. слабые.	—
— 50	8	—	—	— 40	36	—	—
— 55	8	—	—	— 45	24	Тоже.	—
2 —	8	—	Впрыснуто 0,01 Na <sup>2</sup> CO <sup>3</sup> .	— 50	40	—	—
— 5	7	—	—	— 55	25	—	—
— 10	9	—	—	4 —	37	Болев. слабыя.	—
— 15	6	Тоже.	—	— 5	30	—	—
— 20	8	—	—	— 10	120	Болев. нѣтъ, при прикосн. пальцами лапку отдергиваетъ энергично.	—
— 25	8	—	—	— 15	120	Тоже.	—
— 30	7	—	—	— 20	—	Тоже.	—
— 35	8	—	—	— 25	нѣтъ	Тоже.	—
— 40	8	—	—	— 30	нѣтъ	Тоже.	—
— 45	9	—	Впрыснуто 0,01 Na <sup>2</sup> CO <sup>3</sup> .	— 40	нѣтъ	Нѣтъ ни болев. ни при дотр.	—
— 50	7	—	—				
— 55	9	Тоже.	—				
3 —	9	—	—				
— 5	8	—	—				
— 10	9	—	—				

Изъ нашихъ опытовъ видно, что анилидо-ацето-пирокатехинъ оказываетъ вліяніе на пониженіе кожныхъ рефлексовъ, уменьшаетъ и даже совсѣмъ уничтожаетъ болевую чувствительность, при этомъ болевая чувствительность уничтожается раньше, чѣмъ наступаетъ потеря кожныхъ рефлексовъ. При прикосновеніи пальцами къ лапкѣ лягушка еще реагируетъ,

между тѣмъ уколы иглою и прижиганіе раскаленною проволокою не вызываетъ никакой реакціи.

Потеря болевыхъ ощущеній, замѣченная нами на лягушкахъ при введеніи имъ подъ кожу содоваго раствора анилида, могла зависѣть отъ дѣйствія вещества на периферическія окончанія нервовъ или же на центральную нервную систему. Для того, чтобы выяснитъ себѣ этотъ вопросъ, мы сдѣлали нѣсколько опытовъ, сущность которыхъ заключалась въ слѣдующемъ:

Отпрепарировавъ на одной изъ заднихъ конечностей п. *ischiadicus* у лягушки, мы подводили подъ него нитку и ею перетягивали всю конечность вмѣстѣ съ кожею. Такимъ образомъ перетянутая конечность была изолирована отъ кровообращенія. Затѣмъ впрыскивали лягушкѣ подъ кожу на спинѣ растворъ анилида и наблюдали, на какой изъ конечностей ранѣе пропадутъ болевые ощущенія отъ уколовъ и прижиганій.

#### ОПЫТЪ № 7-й.

Лягушкѣ 32 гр. вѣсомъ, въ 11 ч. 10 м. введено 0,01 анилида.

Время. час. мин.	Лѣвая свободная конечность.	Правая перетяну- тая конечность.	Отмѣтки.
11 10	есть	есть	
— 15	есть	есть	
— 20	есть	есть	
— 25	есть	есть	
— 30	нѣтъ	нѣтъ	При уколахъ въ туловище реакціи нѣтъ, при уколахъ въ переднюю конечность реакція есть.
— 35	нѣтъ	нѣтъ	Повсюду отсутствіе реакціи.
— 40	нѣтъ	нѣтъ	
— 45	нѣтъ	нѣтъ	
— 50	нѣтъ	нѣтъ	
— 55	нѣтъ	нѣтъ	
12 —	нѣтъ	нѣтъ	
— 5	нѣтъ	нѣтъ	
— 10	нѣтъ	нѣтъ	
— 15			Умерла.

ОПЫТЪ № 8.

Лягушкѣ 32 гр. вѣсомъ, въ 3 ч. 40 м. введено 0,01 анилида.

Время час. мин.	Лѣвая свободная конечность.	Правая перетяну- тая конечность.	Отмѣтки.
3 40	есть	есть	
— 45	есть	есть	
— 50	есть	есть	
— 55	нѣтъ	нѣтъ	
4 —	нѣтъ	нѣтъ	
— 5	нѣтъ	нѣтъ	
— 10	нѣтъ	нѣтъ	
— 15	нѣтъ	нѣтъ	
— 20	нѣтъ	нѣтъ	
— 25	нѣтъ	нѣтъ	
— 30			Умерла.

ОПЫТЪ № 9.

Лягушкѣ 30 гр. вѣсомъ, въ 3 ч. 30 м. введено 0,0045 анилида.

Время час. мин.	Лѣвая свободная конечность.	Правая перетяну- тая конечность.	Отмѣтки.
3 30	есть	есть	
— 35	есть	есть	
— 40	есть	есть	
— 45	есть	есть	
— 50	есть	есть	
— 55	есть	есть	
4 —	есть	есть	
— 5	есть	есть	
— 10	есть	есть	На перетянутой ко- нечности приходится употребленіе болѣе сильнаго раздраженія.
— 15	есть	есть	
— 20	есть	есть	
— 25	есть	есть	
— 30	есть	есть	
— 35	есть	есть	
— 40	есть	есть	
— 45	есть	есть	Впрыснуто подъ ко- жу еще 0,01.
— 50	есть	есть	
— 55	есть	есть	
5 —	нѣтъ	нѣтъ	
— 5	нѣтъ	нѣтъ	
— 10	нѣтъ	нѣтъ	При прикосновеніи рукою нѣсколькоразъ рефлексъ вызывается.

— 15	нѣтъ	нѣтъ	
— 20	нѣтъ	нѣтъ	Проведя ниткою или проволокою нѣсколь- разъ около зад. части туловища рефлексъ получается.
— 25	нѣтъ	нѣтъ	
— 30			Умерла.

Одновременное прекращеніе болеваго ощущенія какъ на свободной, такъ и на перетянутой конечности показываетъ намъ, что эффектъ этотъ зависитъ отъ дѣйствія вещества на центральную нервную систему, иначе уничтоженіе боли появилось бы только на свободной конечности.

Дальнѣйшія наши изслѣдованія производились надъ большими животными. Прежде всего намъ интересно было знать, какое вліяніе окажетъ анилидо-ацето-пирокатехинъ на сердечную дѣятельность. Вводя собакамъ по расчету на kilo вѣса отъ 0,15—0,16 раствора анилида прямо въ кровь и записывая кривую давленія посредствомъ кимографа, мы рядомъ опытовъ убѣдились, что вещество наше остается индифферентнымъ въ отношеніи кровянаго давленія. На кураризированныхъ животныхъ вслѣдъ за введеніемъ вещества въ вену быстро получило паденіе давленія съ 150 до 72, но черезъ 21 сек. поднялось выше до 184; а черезъ 15 секундъ снова начало опускаться до нормы.

Вслѣдъ за введеніемъ вещества пульсъ немного замедлялся, становился болѣе твердымъ, затѣмъ слѣдовало иногда учащеніе, но все это происходило въ нормальныхъ предѣлахъ.

#### ОПЫТЪ № 10-й.

Собака вѣсомъ 8800 гм. Число дых. 12, пульсъ 105. При уколахъ иглою въ конечности и носъ чувствуетъ боль, темп. 38,5. Въ 1 ч. 40 мин. собака привязана къ доскѣ, бедренная артерія отпрепарирована и соединена съ кимографомъ и послѣ того какъ она успокоилась въ 2 ч. 10 м. введено черезъ вену 1,5 гм. анилида раствор. въ содѣ. Черезъ 5 минутъ замѣтны рвотныя движенія; черезъ 2 минуты рвота; дыханіе сильно учащено, кровяное давленіе безъ измѣненія. Въ 2 ч. 25 мин. отвя-зана отъ доски, бедренная артерія и рана перевязаны.

Въ 2 ч. 30 минутъ число дыханій 120. Собака обнаруживаетъ наклонность оставаться въ приданныхъ позахъ. При уколахъ иглою и надавливаніи на хвостъ, не обнаруживается никакого ощущенія. Уколы производятся съ такою силою, что на мѣстахъ укола выступаетъ кровь.

3 час. Дыханіе около 60; находится въ сонномъ состояніи, закрываетъ глаза; но когда около нея проходятъ, быстро ихъ открываетъ.

3 ч. 15 м. Дыханіе 20; пульсъ 110, ясно ощутимый, твердый, болевыхъ ощущеній при уколахъ въ лапы не чувствуетъ; сонное состояніе; потягивается.

3 ч. 30 м. Дых. 16, пульсъ 115; болевыхъ ощущеній нѣтъ, ходитъ по комнатѣ, походка немного шаткая.

4 ч. Сонное состояніе; собака долго не остается на одномъ мѣстѣ, часто его мѣняетъ, опять укладывается спать; дых. 13. При шумѣ открываетъ глаза, но сейчасъ же засыпаетъ; на уколы не реагируетъ; если же прикоснуться рукою къ лапѣ, то она ее быстро отнимаетъ, темп. 37,1.

4<sup>1</sup>/<sub>2</sub> ч. Дыханіе 12—13, пульсъ 120; слабая реакція на уколы.

5 ч. Все еще находится въ сонномъ состояніи. Пульсъ 117, дых. 16, темп. 38.

8<sup>1</sup>/<sub>2</sub> ч. Сонливое состояніе продолжается. Темп. 39,4. Собака жива.

#### ОПЫТЪ № 11-й.

Собака вѣсомъ 7720 гр., пульсъ 80, дых. 16, болевья ощущенія ясны, темп. 38,8.

Въ 10 ч. 20 м. Собака привязана къ доскѣ, бедренная артерія соединена съ кимографомъ.

Въ 10 ч. 50 м. впрыснуто черезъ вену 10 к. 5<sup>0</sup>/<sub>100</sub> раствора анилида.

Въ 10 ч. 55 м. впрыснуто 4 куб. 5<sup>0</sup>/<sub>100</sub> раствора анилида. Кривая давленія безъ измѣненія.

Въ 11 ч. 8 м. дых. 16, пульсъ 79.

Въ 11 ч. 15 м. впрыснуто еще 10 куб. 5<sup>0</sup>/<sub>100</sub> раствора анилида, появились глубокія дыханія, черезъ 1 мин. дыханіе нормально.

Въ 11 ч. 19 м. Частыя дыханія, облизывается языкомъ.

11 ч. 20 м. Рвота, дыханіе снова нормально.

11 ч. 22 м. Дыханіе глубокое, 16 въ мин., пульсъ напряжень 79, кривая давленія безъ измѣненія.

11 ч. 46 мин. впрыснуто еще  $2\frac{1}{4}$  куб.

11 ч. 55 м. дых. 15, пульсъ 80. Собака снята со стола, бедренная артерія и рана перевязаны.

12 ч. 5 м. Темп. 37,3, никакого ощущенія при уколахъ, наклонность застыванія въ позахъ, сонливость, укладывается спать, при шумѣ быстро подымается, но сейчасъ же снова ложится.

2 ч. 10 м. Пульсъ 90, дых. 16, темп. 39,8, сонливость, полная потеря болевыхъ ощущеній, удерживаетъ приданную ей форму, часто вполне не натуральную; ригидность мышцъ выражена вполне ясно.

3 ч. 30 м. Пульсъ 86, дых. 14, темп. 39,7, на уколы не отвѣчаетъ, при надавливаніи на хвостъ тоже; ригидность мышцъ ясная; сонливость; больше остается на одномъ мѣстѣ и дремлетъ. Каталептическое состояніе выражено отчетливо.

5 ч. Темп. 39,3, дых. 13, пульсъ 100; потеря чувствительности продолжается, способность оставаться въ приданныхъ позахъ тоже.

8 ч. Темп. 38,9, дых. 15, пульсъ 84; потеря чувствительности полная.

На второй день въ 4 ч. дня темп. 39,1, при уколахъ очень слабыя болевые ощущенія.

На 3-й день темп. 38,3, пульсъ 88, дых. 16.

Въ опытѣ № 12, желая исключить вліяніе раствора соды, мы сначала ввели 39 куб. этого раствора, а черезъ  $2\frac{1}{2}$  часа ввели 30 куб. раствора анилида.

#### Опытъ № 12.

Собака вѣсомъ 11540 gr., дых. 20, пульсъ 84, темп. = 38,7.

Въ 11 ч. 40 мин. привязана къ доскѣ, бедренная артерія соединена съ гимографомъ; съ 12 ч. по 12 ч. 10 мин. введено черезъ вену 39 куб. 5% раствора  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ; дышетъ болѣе глубоко; кровяное давленіе безъ измѣненія.

Въ 12 ч. 13 м. дых. 34.

Въ 12 ч. 16 м. дыханіе глубокое, 40 въ минуту; боли ощу- тимы, снята со стола.

1 ч. 30 м. темп.=39, пульсъ 140 дых. 25.

Въ 2 ч. 30 снова привязана къ доскѣ и бедренная артерія соединена съ кимографъ. въ 2 ч. 40 м. введено черезъ вену 30 куб. 5% раств. анилида; собака облизывается языкомъ; кро- вное давленіе безъ измѣненія.

2 ч. 41 мин. рвотныя движенія, 2 ч. 55 мин. рвота, дыханіе очень частое; въ 2 ч. 55 мин. собака освобождена; бедренная артерія и рана перевязаны; въ 3 ч. 10 м. дых. 34; полное от- сутствіе боли, склонность оставаться въ разъ приданныхъ позахъ.

Въ 4 ч. дых. 20, темп.=38,6 пульсъ 115, потеря чувстви- тельности. Сонливость; часто мѣняетъ положеніе; опрокинутая на спину, остается въ такомъ положеніи около 2 мин. При прикосновеніи рукою къ лапѣ быстро ее отнимаетъ.

5 ч. 15 м. дых. 22, темп.=37,9, пульсъ 112; потеря чув- ствительности.

8 ч. темп.=38,6.

Въ опытахъ № 13 и № 14 мы для провѣрки вводили только растворъ  $\text{Na}_2\text{Co}^3 + 10\text{H}^2\text{O}$ .

#### Опытъ № 13.

Собака вѣсомъ 8790 gr. (этой собакѣ 4 дня тому назадъ въ опытѣ № 10 вводился растворъ анилида). Темп. =38,2, пульсъ 94, дых. 16; боль ощущаетъ.

Въ 2 ч. 28 м. въ продолженіи 2 мин. впрыснуто 30 куб. с. 5% раст.  $\text{Na}_2\text{Co}^3 + 10\text{H}^2\text{O}$ . Никакихъ измѣненій въ дыханіи, собака вполне спокойна.

4 ч. При уколахъ чувствуетъ боль, при надавливаніи на хвостъ тоже; дых. 18, пульсъ 110; темп.=38,2, сонливости не замѣтно.

6 ч. Пульсъ 100; дых. 18; темп.=38,6; боль ощущаетъ.

#### Опытъ № 14.

Собака вѣс. 8260 gr.; темп.=38,8, дых. 18, пульсъ 85.

Въ 10 ч. 50 м. впрыснуто 1,5 gr.  $\text{Na}_2\text{Co}^3$ .

Въ 11 час. дыханіе не измѣнено; собака веселая, никакого



сонливаго состоянія незамѣтно, при уколахъ въ ноги и носъ чувствуетъ боль.

11 ч. 10 м. Пульсъ 86, дых. 16.

11 ч. 50 м. Пульсъ 80, дых. 18; уколы чувствуетъ.

12 ч. Темп. = 38,5.

2 ч. 30 м. Уколы чувствуетъ, при надавливаніи на хвостъ визжитъ. Общее состояніе вполнѣ удовлетворительно; собака нѣсколько вялая.

#### ОПЫТЪ № 15. Съ собакою, отравленною кураре.

Собака вѣсомъ 6000 гр., бедренная артерія соединена съ кимографомъ, отравлена кураре, и послѣ того какъ кровяное давленіе поднялось и установилось на 150, ей впрыснуто 22 куб. сант. 5% раств. анилида. Первое впрыскиваніе 11 куб. сант. въ 11 ч. 45 м. Черезъ 5 секундъ кровяное давленіе начало падать и въ продолженіи 6 секундъ опустилось до 72 м. По прошествіи 7 секундъ начало снова подниматься быстро, такъ что черезъ 14 секундъ достигло 184 м., на какой высотѣ продержалось около 15 сек., а затѣмъ стало падать приблизившись къ первоначальному давленію.

Въ 11 ч. 47 м. введено снова 11 куб. сант.—Наблюдалось тоже самое.

При раздраженіи *n. vagus* кровяное давленіе падало до 50 м. При раздраженіи *n. ischiadicus* оно повышалось до 200 м. Слѣдовательно, нервы не были парализованы.

Изъ полученныхъ такимъ образомъ данныхъ мы можетъ заключить, что анилидо-ацето-пирокатехинъ, не оказывая рѣзкаго вліянія на сердечную дѣятельность, вызываетъ у собакъ потерю чувства боли, сонливость и способность застывать въ приданныхъ позахъ, чрезъ 5—10 м. вызываетъ рвоту, быстро проходящую.

При введеніи, какъ въ опытѣ № 10, большаго количества анилида сразу наступаетъ сильное учащеніе дыхательныхъ движеній. Если же вводится вещество съ промежутками, то начинающееся учащеніе скоро возвращается къ нормѣ и въ дальнѣйшемъ теченіи рѣзко не отличается отъ нормальнаго. Температура скоро падаетъ на 1 до 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub>°, но также скоро поднимается до нормы и даже выше. Нельзя не отмѣтить еще нѣ-

которую особенность у собакъ послѣ введенія анилида, а именно потерю способности воспринимать болевья ощущенія и то, что, находясь въ полусонномъ состояніи, подобныя животныя быстро просыпаются при малѣйшемъ шорохѣ и также быстро отнимаютъ лапу при прикосновеніи къ ней рукою.

Нижеслѣдующій рядъ опытовъ мы произвели надъ морскими свинками, кроликами и собаками съ цѣлью испытать дѣйствіе анилида какъ жаропонижающаго средства.

#### ОПЫТЪ № 16.

Собака вѣсомъ 8,400 гр., темп. = 38,2.

5 грм. анилида растворено при подогреваніи въ 40 куб. глицерина.

Въ 2 часа дня впрыснуто 5 куб. подъ кожу, что составитъ = 0,625 анилида.

Въ 2 ч. 45 м. темп. = 38,6.

» 4 часа » = 39,7.

» 5 ч. 45 м. » = 38,8.

» 8<sup>1</sup>/<sub>2</sub> ч. » = 38,6.

На другой день темп. до впрыскиванія 38,8.

Въ 10 ч. 30 м. введено 8 куб. = 0,984.

» 11 ч. 30 м. темп. 38,7.

У собаки, ранѣе очень бойкой, замѣтна сонливость, при чемъ собака засыпаетъ въ довольно неудобномъ положеніи, легко просыпается на зовъ.

Въ 12 ч. 30 м. темп. = 38,6.

» 3 ч. 30 м. » = 38,7.

» 6 часовъ » = 38,7.

» 8 » » = 38,6.

#### ОПЫТЪ № 17.

Морская свинка вѣсомъ 540 гр., темп. = 38,4.

5 гр. анилида раствор. въ 30 куб. глицерина.

Въ 11 ч. 45 м. впрыснуто подъ кожу 4 куб. = 0,666 гр. анилида.

Въ 1 ч. — м. темп. = 36,7.

» 2 ч. — м. » = 36.

» 3 ч. 40 м. » = 35,2.

» 5 ч. 30 м. » = 34,1.

Въ 8 ч. вечера » =36,3.

» 10 ч. вечера » =37,1.

На другой день.

Въ 12 часовъ темп. =35,4.

Въ 4<sup>1</sup>/<sub>2</sub> часа темп. =37,4.

На четвертый день.

Температура до впрыскиванія 38.

Въ 6 часовъ вечера впрыснуто 8 куб. раствора анилида съ содою = 0,4 анилида.

Въ 6 ч. 40 м. темп. =36,6.

Въ 9 ч. 10 м. темп. =32,5.

Въ 10 ч. 30 м. морская свинка все время остается на одномъ мѣстѣ, усиленно двигаетъ передними и задними конечностями; возбуждена, голову откидываетъ назадъ.

Въ 11 ч. 35 м. клоническія судороги; издаетъ звуки; по временамъ появляются тетаническія сокращенія мышцъ; при вдыханіи открываетъ усиленно ротъ.

12 ч. 35 м. морская свинка умерла; заднія и переднія конечности ея въ вытянутомъ положеніи.

На второй день произведено вскрытіе.

Животное умѣренного питанія. При снятіи кожи усматривается значительный подкожный отекъ, распространяющійся почти по всей поверхности туловища. При надрѣзаніи подкожной клѣтчатки изъ нея вытекаетъ грязно-бурая жидкость. Послѣ снятія кожи, между кожей и собственными мышцами брюха на правой и лѣвой сторонахъ его замѣчается по большому очагу патолого-анатомическихъ измѣненій, каждый изъ нихъ діаметромъ приблизительно въ 5—6 сант. Центръ этого измѣненія занимаетъ плотную и желтобѣлой тканью, похожей на соединительную, а периферія грязно-бурого цвѣта. Измѣненія соотвѣтствуютъ мѣстамъ уколовъ. Какъ измѣненная ткань, такъ и ея свободная жидкость даютъ ясную зеленую реакцію съ  $F^{2}Cl^{6}$ ; на конечностяхъ и головѣ отековъ нѣтъ; мышца нормального лоска и цвѣта; въ брюшной полости нѣсколько капель серозной прозрачной жидкости, не дающей реакціи съ  $F^{2}Cl^{6}$ ; брюшина лоснистая; въ мочевомъ пузырьѣ около 5 куб. сант. мутно-желтой мочи, дающей ясную реакцію съ  $F^{2}Cl^{6}$ ; кишечникъ во всѣхъ отношеніяхъ, повидимому

нормальный; печень малокровная, обыкновенной величины, ткань на разрывъ ничего особеннаго не представляет; селезенка не увеличена, малокровна; почки блѣдно-буро-краснаго цвѣта, слои ихъ мало различаются другъ отъ друга; сердце въ діастолѣ, желудочки наполнены мягкими сгустками; легкія блѣдны, малокровны, края вздуты, нижнія доли отечны.

ОПЫТЪ № 18.

Кроликъ вѣсомъ 2780 грм.

Темп. до впрыскиванія 38,3.

4 грамма анилида растворено въ 60 грм. глицерина и въ 2 ч. 40 м. введено подъ кожу 12 куб., что составитъ 0,8 анилида.

Въ 4 ч. темп. 37,4.

Въ 5 ч. 45 м. темп. 38,2.

Въ 8 ч. 20 м. темп. 37,7.

Въ 10 ч. темп. 38,2.

На другой день. Кроликъ вялый, все время остается на одномъ мѣстѣ. Темп.=37,9.

Въ 2 ч. 50 м. введено подъ кожу 12 куб. 5% раствора съ содою=0,6 анилида.

Въ 4 часа темп.=37,4.

Въ 5 ч. 30 м. темп.=36,2.

Въ 5 ч. 45 м. умерь.

Вскрытіе. Подкожная клѣтчатка жирна. На мѣстахъ впрыскиванія—бурозеленоватая окраска, занимающая пространство отъ подмышекъ до паховъ и отъ средней линіи до подмышечной. Окраска довольно равномерна. Съ подобными же измѣненіями находятся мѣста и на спинѣ. На этихъ мѣстахъ подкожный жиръ въ меньшемъ количествѣ, чѣмъ на здоровыхъ. Брюшина лоснистая, между петлями кишекъ находится нитевидное отложеніе фибрина въ довольно значительномъ количествѣ. Свободной жидкости въ брюшной полости нѣтъ. Въ толстой кишкѣ на мѣсто твердаго кала—кашица, содержимое слѣпой кишки съ розоватымъ оттѣнкомъ, всѣ петли тонкихъ кишекъ ярко розоваго цвѣта съ значительнымъ налитіемъ

1) Вскрытіе какъ данное, такъ и послѣдующія, производилъ ассистентъ завѣдующаго ветеринарнымъ отдѣломъ, докторъ А. А. Владиміровъ, за что и приношу ему сердечную благодарность.

мельчайшихъ сосудовъ; также инъецирована и слизистая оболочка толстыхъ кишекъ; пейеровы бляшки выступаютъ сильнѣе обыкновеннаго и окрашены въ темно-бурый цвѣтъ; кровоизліяній не замѣчается. Брыжейка очень жирна, мѣстами жиръ пронизанъ мельчайшими пятнышками. Эти пятнышки отчасти свѣжія кровоизліянія, отчасти же старыя. Припухшихъ брыжеечныхъ железъ не было найдено. Въ мочевомъ пузырьѣ темно-бурозеленая моча съ осадкомъ. Селезенка не увеличена, но края закруглены и сумка напряжена; ткань, повидимому, нормальна. Печень обыкновенной величины, поверхность ея мелко-бугристая, на разрѣзѣ ткань малокровна, краснаго цвѣта, особыхъ измѣненій не представляетъ. Почки покрыты толстымъ слоемъ жира, малокровны, корковый слой узковать, въ немъ замѣчаются красныя и желтыя полоски. Общій цвѣтъ его блѣдно-буроватый, между тѣмъ какъ медулярный слой, рѣзко отъ него отличающійся, темно-бурокраснаго цвѣта. Сумка отдѣляется легко, но подъ нею большое количество мельчайшихъ сѣроватыхъ пузырьковъ. Легкія розоваго цвѣта, только нижнія края болѣе темно окрашены и отечны. Въ мѣшкахъ плевры нѣсколько сывороточной жидкости. Околосердечная сумка пуста.

Сердце въ діастолическомъ положеніи, мышцы блѣдныя, но плотныя; кровь въ желудочкахъ въ видѣ мягкихъ сгустковъ.

Въ мочѣ масса почечныхъ цилиндровъ.

#### ОПЫТЪ № 19.

Собака вѣсомъ 8000 грм.

Темп. =38,4, пульсъ 80—85, дых. 14.

Въ 10 ч. 45 м. впрыснуто подъ кожу 16 куб. сант. 5% раствора анилида съ содою, что составитъ 0,8 анилида.

Въ 11 ч. 20 м. темп.=38,7, дых. 18 пульсъ 80—85

» 12 » — » » 38,5, » 16—18 » 76—80

» 2 » — » » 38,5, » 14—15 » 76—80

» 3 » 35 » » 38,6, » 12 » 80—82

» 6 » 50 » » 38,9, » 14 » 105

#### ОПЫТЪ № 20.

Морская свинка вѣсомъ 580 грм.

Темп. =38,4, дых. 76, пульсъ трудно считаемо.

ТАБЛИЦА.

19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Запахъ.	Дрожж. гриб.	Палочкибакт.	Запахъ.	Дрожж. гриб.	Палочкибакт.	Запахъ.	Дрожж. гриб.	Палочкибакт.	Запахъ.	Дрожж. гриб.	Палочкибакт.
0,1	0	0	Слаб. зап.	0	Немного пал.	Зап. сильн.	+	+	Палоч. много.	+	+
0,3	0	0	0	0	0	Слаб. зап.	+	+	Немного пал.	+	+
0,5	0	0	0	0	0	0	Слаб. зап.	+	Немного пал.	+	+
1,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
Контроль.	Сильн. зап.	Палочки.	Много палоч.								

чистомъ видѣ. Опыты, на животныхъ и на людяхъ показали, что оно не имѣетъ антифибрильныхъ свойствъ.

2) Циннамылфенацетинъ въ человѣческомъ организмѣ частью разлагается. Пара-амидо-фенетолъ выдѣляется связанный частью съ гликуроновой, частью съ сѣрной кислотами.

Цимталдегидъ окисляется до бензойной кислоты.

Точное его лѣчебное дѣйствіе, опредѣлить не можемъ, по недостатку опытовъ. Замѣчательно только то, что организмъ, какъ видно изъ опытовъ надъ собаками, весьма долго не освобождается отъ него.

3) Оба анилида тоже выдѣляются связанными частью съ гликуроновой, частью съ сѣрными кислотами.

Конечно, здѣсь не исключается возможность, что часть этихъ соединеній подвергается болѣе глубокимъ переменамъ, и главнымъ образомъ окисленію. Резюме фармакологическихъ изслѣдованій одного изъ нихъ помѣщено раньше.

4) Параоксibenзофенонъ выдѣляется животными и человекомъ въ неизмѣненномъ состояніи въ видѣ какой либо соли. О терапевтическомъ эффектѣ, за отсутствіемъ достаточнаго количества опытовъ, судить трудно. Кетонъ этотъ оказываетъ задерживающее вліяніе на гніеніе.

Считаю пріятнымъ для себя долгомъ выразить искреннюю мою благодарность Профессорамъ: М. В. Ненцкому и И. П. Павлову за ихъ сердечное отношеніе и руководство при исполненіи моихъ работъ; ассистентамъ профессора Ненцаго Н. О. Зиберъ и С. К. Держговскому, такую же приношу благодарность за ихъ постоянную готовность оказывать мнѣ помощь совѣтомъ и дѣломъ. Настоящая работа произведена въ Императорскомъ институтѣ экспериментальной медицины, гдѣ всякому работающему щедро представляется все къ услугамъ. Пользуюсь случаемъ принести Институту глубокую благодарность.

---

## ПОЛОЖЕНІЯ.

1) Образование метилмеркаптана изъ бѣлковъ при сплавленіи ихъ съ жѣдкимъ калиемъ доказываетъ, что значительная часть сѣры въ бѣлкахъ находится тамъ въ соединеніи съ органическими радикалами.

2) Отношеніе количества сѣры въ видѣ меркаптана къ количеству ея въ видѣ сѣроводорода у различнаго рода бѣлковъ различное.

Оба положенія изъ работы моей и г-жи Зиберъ напечатаны въ Арх. Біолог. Наукъ, т. I, ч. 3.

3) Чистая культура Коховской запятой не въ состояніи убивать организмы различныхъ животныхъ и становится губительною для нихъ въ смѣси съ нѣкоторыми бациллами, найденными въ кишкахъ холерныхъ больныхъ.

4) Горячія ванны при лѣченіи холерныхъ больныхъ представляютъ одно изъ лучшихъ симптоматическихъ средствъ.

5) Карантины въ томъ видѣ, въ какомъ они существовали во время минувшей эпидеміи на Азовскомъ морѣ, не представляя никакой гарантіи противъ занесенія заразы, только обременяютъ населеніе.

6) Апатія холерныхъ больныхъ въ первые дни заболѣванія совершенно различна отъ угнетеннаго состоянія, развивающагося въ дни послѣдующіе — при тифоидѣ.

---



## CURRICULUM VITAE.

Григорій Степановичъ Шубенко, православнаго вѣроисповѣданія, сынъ мѣщанина, родился въ Екатеринославской губ. въ 1857 г.

Окончивъ въ 1878 году курсъ въ Бердянской гимназiи, поступилъ въ Императорскій С.-Петербургскій Университетъ на физико-математическiй факультетъ, курсъ котораго окончилъ въ 1882 году со степенью кандидата естественныхъ наукъ.

Въ томъ же году поступилъ въ Императорскую Военно-Медицинскую Академию, курсъ которой окончилъ въ 1886 году со степенью лѣкаря.

Въ 1886 году зачисленъ на службу въ 30-й резервный баталiонъ младшимъ врачомъ и въ томъ же году переведенъ въ г. Верхнеудинскъ въ 1-ю казачью конноартиллерiйскую батарею.

Въ 1887 году командированъ въ г. Хабаровку въ 3-й линейный В. Сибирскiй баталiонъ, гдѣ оставался два года.

Въ 1890 году, по собственному желанiю, зачисленъ въ запасъ военно-медицинскихъ чиновъ.

Въ 1892 году удостоенъ званiя члена сотрудника Императорскаго Института Экспериментальной медицины и состоялъ завѣдывающимъ практическимъ по холерѣ отдѣленiемъ этого Института въ г. Баку.

Экзамены на степень доктора медицины сдалъ въ 1890—1891 году.

Имѣеть слѣдующiя печатныя работы:

1) Объ образованiи метилмеркаптана при сплавленiи бѣлка съ ѣдкимъ кали \*).

2) Нѣсколько бактериологическихъ наблюденiй по этиологiи холеры, сдѣланныхъ во время минувшей эпидемiи въ гор. Баку \*\*).

3) Замѣтки о минувшей холерной эпидемiи и о способахъ борьбы съ нею на заводѣ товарищества братьевъ Нобель въ г. Баку \*\*\*).

Настоящую работу подъ заглавiемъ «Материалы для фармакологiи и фармацiи нѣкоторыхъ веществъ ароматическаго ряда» представляетъ въ качествѣ диссертации на степень доктора медицины.

---

\*) Работа д-ровъ Н. О. Зиберъ и Г. С. Шубенко, Архивъ Біолог. Наукъ, т. I, ч. 3.

\*\*\*) Работа д-ровъ Блахштейна и Г. С. Шубенко. Врачъ 1892 г., № 41.

\*\*\*\*) Работа д-ровъ Г. С. Шубенко и Блахштейна. Врачъ 1892 г., № 50 и 51.