

6121

П304

5794

Петров В.И.

К вопросу о перераб. алкалоидов
различными органами

1905

№ 3.

КЪ ВОПРОСУ
О
ПЕРЕРАБОТКѢ АЛКОЛОИДОВЪ.
РАЗЛИЧНЫМИ ОРГАНАМИ.

ДИССЕРТАЦІЯ
НА СТЕПЕНЬ МАГИСТРА ФАРМАЦІИ
В. И. ПЕТРОВА.

Изъ фармакологической лаборатории профессора
Н. П. Кравкова.

Членами диссертации со стороны Конференции были: Ака-
демики профессоры А. П. Давитъ, профессоръ Н. П. Кравковъ
и приватъ-доценты В. И. Сидоровъ.

С.-ПЕТЕРБУРГЪ.

Типография Штаба Оудьбанаго Корпуса Жанд., Сенской 11.
1905.

№ 3.

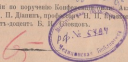
КЪ ВОПРОСУ

ПЕРЕРАБОТКА АЛКАЛОИДОВЪ
РАЗЛИЧНЫМИ ОРГАНИМИ.

ДИССЕРТАЦИЯ
НА СТЕПЕНЬ МАГИСТРА ФАРМАЦИИ
В. И. ПЕТРОВА.

Изъ фармакологической лаборатории профессора
Н. П. Кравкова.

Цензура диссертации по поручению Комитета по Высшей Акаде-
мической профессор А. П. Даниль, профессор Н. П. Кравковъ
и приват-доцентъ Б. И. Голосовъ.



С. ПЕТКЕРБУРЪ

Типография Штаба Отдѣленія Карденъ Жанд., Свѣтская, 17.
1905.

5794 рр

6157 | Петров В.И.

П 304 | К вопросу о
перераб. алкалоидов
различными органами.

1905 | 50к

Магистерскую диссертацию агронома Вячеслава Ивановича Петрова
тема диссертации: «Об вопросе о тереработе алкалоидов различными орга-
низми, некими разрушения, с целью чтобы за отечественные были представ-
лено на конференции ИМПЕРАТОРСКОЙ Военно-Медицинской Академии
600 экземпляров диссертации (125 экземпляров диссертации и 300 отдель-
ных отрывков кратко резюме (выждов) на Конференцию и 375 экзем-
плярны диссертации — в Академическую библиотеку)»

С. Петербург, 7 Апрель 1906 года.

Ученый Секретарь, Ординарный Профессор Академии А. Давыдов.

Животные ткани относятся различными способами
к процессу из организма ядам: отчасти задержа-
ная, отчасти разрушая, или перевода из в другие
соединения. При значительном числе существующих
работ о задерживании ядов отдельными органами
вопрос о разрушении или превращении ядов в тка-
нях является еще пока мало исследованным и ра-
боты, сделанные в этом направлении, ограничи-
лись главным образом лишь качественным опреде-
лением ядов, введенных в организм. Количест-
венная же сторона этого процесса оставалась сравни-
тельно мало затронутой; исследования при этом отно-
сились главным образом к целому организму, а не
к отдельным органам.

Изучение отношения отдельных органов к ядам
представляло большие затруднения, так как спосо-
бы их изолирования были весьма несовершенны. Теперь
же работами F. S. Locke'a, Кудабко, а также и рабо-
тами из лаборатории профес. Н. П. Крашкова *) до-
казано, что для сохранения деятельности переживаю-
щих органов жидкость Ringer-Locke'a представляет
прекрасную среду.

Изда такую среду было весьма интересно проследить
процесса изменения ядов в различных тканях
органа.

Ввиду этого и, по предложению многоуважаемого
профес. Н. П. Крашкова, принять на себя задачу ис-
следовать процесс тереработки алкалоидов различ-

*) Бичаров, Кудачинский, Закусов, К. Иванов.

ными органами, находящимися в жидкости Ringer-Loc-ke's.

Для исследований были выбраны алкалоиды из виду большого фармакологического интереса, представляемого этой крупной группой органических соединений. Из них были взяты только три представителя: стрихнин, кофеин и атропин. Стрихнин — как стойкий дуб, мало изменяемый в химических приемах и в живом организме, а кофеин и атропин — как сравнительно легко изменяющиеся соединения.

Моей задачей было лишь выяснить количественно, сколько из прибавленного к органу алкалоида можно было изгнать обривом спустя некоторое время. Разность из этих величин указала бы степень разрушения или превращения алкалоида в известном органе.

Исследования продуктов изменения алкалоида из органа в мою задачу совершенно не входило.

Важным преимуществом моей методики было то, что исследованные органы превращались в обезкровенный вид, так что этикетке включалась действительная составная часть крови на исследуемые алкалоиды.

Литературный обзор.

В 1873 г. M. Néger *) высказал мысль, что печень способна задерживать часть растительных алкалоидов; по окончательная разработка этого вопроса принадлежит Schiff'у. Schiff заключает на основании своих опытов, что печень разрушает органические яды, введенные в организм. Нежного спуста, по опубликования заметки Schiff'a, ученик его Lambertsch опубликовал свою работу, в которой он подтверждает жизнь своего учителя.

Néger продолжал свои исследования и в 1877 г. убедился, что печень, при прохождении через нее алкалоиды, задерживает их от 25—50%. Для своих исследований он брал следующие алкалоиды: стрихнин, морфин, никотин. Néger обратил внимание еще и на тот факт, что легки пропускают почти целиком алкалоиды, а мускулы хотя и задерживают (не пропускают), но значительно меньше печени. Ученик Néger'a, д-ръ Jacques, из своей работы доказал, что печень удерживает алкалоиды.

Reeb проверил опыты Schiff'a и пришел к такому выводу: «Относительно теории печени, как органа разрушителя органических ядов, мои опыты привели меня к противоположному мнению». Reeb указывает на малоубедительность опытов Reeb'а.

Из вышеприведенных данных вытекают так или иначе образом следующие противоречивые результаты:

*) Néger, Action du foie sur les poisons, Thèse 1877, p. 34. Paris.

1) печень разрушает и нейтрализует алкалоиды (Schiff, Lautenbach).

2) Печень задерживает и собирает алкалоиды (Rogee, Jacques.).

3) она не оказывает на них никакого действия (Kane).

Тойот и Beauvaid^{*)} показали, что адонитость атропина, стрихнина и морфия из кашки печени, почка уменьшается.

Д-р Е. И. Котляр^{**)} в своей работе говорит «печень не только способна оберегать организм от случайного яда, но постоянно защищает его от множества ядов, образующихся в самом организме». Котляр производил свои опыты с атропином над собаками. Когда он вводил атропин прямо в кровь собак, то введенный яд, не пройдя предварительно через печень, быстро оказывал действие. Опыты же с введенным атропином собак, когда яд предварительно проходил через печень, показали, что признаки атропинного отравления наступали позже на 2—3 минуты и были слабые. Этих авторов убеждает задержка печени адонитом атропина; эти же авторы указывают еще и на тот факт, что печень не только задерживает атропин, как думают Rogee и Jacques, но и действует химически, связывает его. (Schiff, Lautenbach, Rogee, Voisard и др.). Нужно думать, что образующаяся при том соединения значительно утрачивают свою адонитость.

Abelous^{***)} на основании своих опытов со стрихнином убедился, что кровь печени и мышцы также

^{*)} Thoinot et Beauvaid, Beitrag zum Studium der Einwirkung von Organen auf gewisse Gifte. *Monat. Jahrb.* 1900. 30. 4. 492.

^{**)} Д-р Котляр. К вкратце о роли печени как защитника организма от адонитых ядов. Архив биологических наук. VII. II, 1930 г., стр. 590. СИБ.

^{***)} Abelous Sur l'action antitoxique des organes. *Archiv. de Physiol. et Patholog.* Paris. 1895. 3 ser. VII p. 634.

могут разрушить различные алкалоиды. Кроме того, что алкалоиды задерживаются печенью и мышцами, они могут еще и разлагаться, а также превращаться в ть или другие химические соединения.

Профес. Н. П. Краков^{*)} говорит: «Печень играет огромную роль на силу действия ядов. Печень, как известно из физиологии, играет огромную роль как в кислотном, так и в щелочном обмене, печень перерабатывает продукты пищеварения, поступающие из кишечника, откладывает запасы их, напр. из янд глицерена, которые по мере надобности постепенно расходуются в организм и проч. Не менее важную роль играет печень и в отношении задерживания, переработки и, вообще, обезвреживания ядов, поступающих из желудочно-кишечного канала (барьерная роль печени). Притом же такой роли печени может служить отложение в ней различных тяжелых металлов (железо, цинк, золото, ртуть и т. д.) или переработка некоторых алкалоидов и различных продуктов гниения, поступающих из кишечника. Одни яды подвергаются в печени окислению, распаду, другие связываются с различными веществами, уже находящимися или образующимися в этой органе. Так обезвреживающая сила печени зависит по Rogee' от запаса в ней глицерена, который связывает их; если печень свободна от глицерена, то она уже перестает действовать на алкалоиды обезвреживающим образом. Притом же синтетических процессов при обезвреживании печенью может служить также образование из адонитых фенола, индола и т. д. малодонитых эфиро-эфриных кислот. Значительная часть фенола, введенного в желудок, выводится почками в виде эфироэфриных кислот. Эти яды, как известно, всегда образуются и в нормальном кишечнике, как продукты гнилостных процессов. Не буди

^{*)} Профес. Н. П. Краков. Основы фармакологии ч. I. СИБ. 1904.

такой барьерной роли печени, эти яды могли бы постоянно отравлять организм. Это мы и наблюдаем в том случае, когда благодаря усиленным гнилостным процессам в кишечнике образуются ненормально большое количество их, количество, с которыми печень уже не в состоянии справиться, или же в том случае, когда, благодаря избыткам заболгавшим печени, ослабляется указанная функция этого органа и яды свободно поступают в общий круг кровообращения.

Яды могут претерпевать в организме весьма различные превращения синтетического характера. Так, фенолы в печени и может быть в почках, соединяясь с азотными эфирной кислоты, превращаются в бланки, а из эфирной кислоты соединяясь с бензойной кислотой в почках благодаря гликозому превращается в гуанинуровую кислоту. Весьма важную роль в превращении ядовитых играют процессы окисления и восстановления. Фосфор превращается в фосфорную кислоту, фенолы окисляются до гидрохинона и т. д. Приблизком восстановительных процессов может служить превращение хлорноватого кислоты кали, нитратов, хромовой кислоты в низшие степени окисления. Многие яды в организме разлагаются. Так при длительном введении собак морфия под кожу, когда получается привычка к яду, этот последний разрушается в организме в значительных количествах и яды не выделяется ни мочой, ни с калом (Ewert).

Известно (стр. 58), что химическое взаимодействие веществ совершается наиболее энергично при повышении температуры до определенной степени, когда она достигнет известного предела. За пределом идет температура постепенно все больше неблагоприятно влияющая химическому взаимодействию и наконец при очень высокой температуре химическое взаимодействие прерывается благодаря наступающей диссоциации.

Рассматривая действие яда на организм, как след-

ствие сложных, физико-химических, молекулярных комбинаций его с веществом протоплазмы, мы должны ожидать, что и на силу действия яда окажут существенное влияние температура организма. Опытами многих исследователей установлено, что в общем действие большинства ядов усиливается и ускоряется при постепенном повышении температуры до известного градуса*.

Valent^{*)} произвел опыты над птицами, нашел, что кофеин в печени переходит в мочевую кислоту в количестве 1/10 веса.

Kruger^{**)} же пришел к следующему выводу, что кофеин в организме кролика разрушается и из 1-3-7 dimethylxanthin'a получается 1-7 dimethylxanthin (paraxanthin) и methylxanthin.

Wieslawski^{***)} не мог доказать продукта распада торина и эйдона в моче, указывая на факт неравномерного распределения и извлечения в организме кокаина и атропина. После введения определенных доз кокаина в печень и мышцу животного ему удалось получить через 4 часа до 80% впитанного количества.

Глазенап^{****)} в своей диссертации приходит к следующим выводам:

- 1) живой организм выделяет мочой не кокаин, а продукты его распада;
- 2) если смерть организма произошла спустя 1-2 часа после введения кокаина, то последний не выделит

*) Valent. Ueber die Umwandlung des Caffeins und des Xanthins in Harnsaure. Maly's. Jahrbuch. 1901. 31. s. 100.

**) Kruger. Ueber den Abbau des Caffeins im Organismus des Kaninchens. Berichte der Deutsch. Chemischen Gesellschaft. 1889. 31 s. 3336.

***) Wieslawski. Ueber das Schicksal des Cocains und Atropins im Thierkorper. Archiv f. Experim. Patholog. u. Pharmacolog. 1901. 46. s. 158.

****) Глазенап. Къ вопросу о разлагаемости и отравляющей силе кокаина. Сиб. Диссертация. 1894 г., стр. 28.

повернется внутри организма распаденю и может быть обнаружен как таковой;

3) если смерть произошла спустя 4 и больше часов, то при химическом исследовании находят уже только продукты распада:

4) разложение кокаина происходит быстро только во время жизни организма. Как только наступила смерть, скорость разложения кокаина, не успевшего подвергнуться распаденю при жизни, уменьшается весьма значительно.

Modica *) нашел, что атропинъ въ живомъ организмѣ разлагается жеице, тѣмъ въ трупахъ, гдѣ разложение огромное. Работы же съ морфеи показали, что часть его разлагается, часть же выдѣляется.

Cloetta **) извлекалъ у кролика послѣ инъекціи морфіа 15—36%, у голубей 38%, у кроликовъ 35—60% нѣкаго количества. Потерю морфіа авторъ объясняетъ химическимъ связываніемъ алкалоидовъ съ элементами, находящимися въ органахъ.

Освакоивавшись вкратцѣ съ дѣйствіями органовъ на алкалоиды, я переходю къ описанію тѣхъ методовъ, которыми я руководствовался при моей работѣ. Для опредѣленія количества алкалоидовъ, оставшихся послѣ переработки организма, я пользовался судебно-химическимъ анализомъ, при чемъ количество алкалоида послѣ анализа опредѣлять вѣсовымъ путемъ, считая таковой достаточно точнымъ при моихъ опытахъ. Разность же въ вѣсѣ алкалоида до и послѣ опыта показывала количество его, разрушеннаго организмомъ въ опредѣленный промежутокъ времени.

Въ литературѣ описано довольно много методовъ количественнаго опредѣленія алкалоидовъ, но наиболее удобными и распространенными являются способы Киппенбергера, Стъсъ-Отто, Драгендорфа.

МЕТОДЪ КИППЕНБЕРГЕРА *).

Наслѣдующій объектъ извлекаютъ глицериномъ, въ которомъ растворены винная кислота и танинъ: 10 гр. танина и 1 гр. винной кислоты въ 400 куб. п. глицерина. На 100 гр. извлекаемаго объекта берутъ 100—150 гр. этой смеси и настаиваютъ въ продолженіи двухъ дней при 40°. Жидкость отдѣживаютъ, а остатокъ промываютъ водой съ небольшимъ количествомъ глицерина. Собранныя жидкости встряхиваютъ на водной банѣ при 50°, нѣмко охлаждають и отфильтровываютъ отъ выдѣлившихся белковыхъ веществъ. Кислую жидкость выбалтываютъ два раза съ петролейнымъ эфиромъ, точка кипѣнія 30—50°. Петролейный эфиръ отгоняютъ на водной банѣ и по охлажденіи извлекаютъ хлороформомъ, куда переходитъ нѣкоторая группа алкалоидовъ. Оставшіеся водный растворъ, во удаленіи хлороформенной жидкой вытяжки, подщелачиваютъ лѣняныиъ масломъ и опять выбалтываютъ хлороформомъ, куда переходитъ группа алкалоидовъ из щелочнаго раствора. Оставшуюся щелочную жидкость переводятъ въ углекислую, прибавляють насыщенный растворъ двууглекислаго натра или калия и извлекаютъ хлороформомъ, къ которому прибавлено 10% по объему

*) При описаніи судебно-химическихъ методовъ я пользовался слѣдующими пособиями: 1) С. Киппенбергер. Beiträge zur analytischen Chemie der Alkaloide. Zeitschrift f. analyt. Chemie. 1900, 39, s. 290. 2) G. Dragendorff. Die gerichtlich-chemische Ermittlung von Giften. 1895. 3) С. П. Дворничковъ. Практическій способъ при судебно-химическомъ исследованіи ядовъ. Харьковъ, 1900. 4) В. В. Шиндльмейеръ. Некоторые методы судебно-химического анализа. Юрьевъ, 1904.

*) Modica. Debetur den toxiologischen Nachweis von Atropin in der menschlichen Leiche und über die Hauptelemente dieser Frage. Kaly's. Jahrb. 1898, 28, s. 136.

**) Cloetta. Über das Verhalten des Morphins im Organismus und die Ursachen der Abgewöhnung an dasselbe. Archiv f. Exptim. Patholog. u. Pharmacolog. 1903, 30, s. 453.

спирта, куда переходят морфий и нарцены. Если имеется подозрение на присутствие строфантина, то углекислую жидкость перемешивают хлористым натрием (на 100—35) и извлекают этилою эфира съ хлороформом.

МЕТОДЪ СТАСЪ-ОТТО.

Объекты для исследования измельчают, обливают небольшим количеством воды, подкисляют виннокислой кислотой и двойным-тройным объемом крѣпкого спирта. Смѣсь отстаивают въ тепломъ мѣстѣ. Спиртовую вытяжку отфильтровывают и остатокъ еще несколько разъ обрабатывают спиртомъ. Собранный спиртовой вытяжка выпаривают на водяной банѣ до консистенціи сиропа; сиропобразный остатокъ смѣшивают съ теплой водой, охлаждают, фильтруют и обрабатывают 95° этиловымъ алкоголемъ для удаленія бѣловыхъ веществъ. Спиртовой растворъ, отфильтрованный отъ бѣловыхъ веществъ, выпаривают до густоты сиропа, разжижаютъ водою и фильтруютъ.

По охлажденіи водную кислотую жидкость, содержащую растворъ виннокислыхъ солей алкалоидовъ, выбалтываютъ этиловымъ эфиромъ, при чемъ въ эфиръ переходятъ красящія вещества, глюкозиды и слѣды нѣкоторыхъ алкалоидовъ. Оставшаяся водная желтая жидкость подкисляется фдкнжъ натронъ и выбалтывается эфиромъ для извлеченія переходящихъ въ эфиръ алкалоидовъ, какъ то: стрихнинъ, кофеинъ, атронинъ, и др. Оставшуюся щелочную водную жидкость, по отдѣленіи эфирного слоя, смѣшиваютъ съ растворомъ хлористаго аммоніа до полученія запаха амміака и выбалтываютъ эфиромъ. Въ эфиръ переходить аморфизъ. По отставаніи эфирный слой отдѣляется, а амміачная жидкость выбалтывается съ амилловымъ спиртомъ, въ который переходятъ морфій и нарцены. Амилловое извлеченіе отдѣляютъ отъ щелочной жидко-

сти, а оставшуюся жидкость, въ случаѣ присутствія курарина, насыщаютъ углекислотою, смѣшиваютъ съ частію щелочи или стеклянннмъ порошкомъ, высушиваютъ до суха и полученный остатокъ извлекаютъ теплымъ спиртомъ.

МЕТОДЪ ДРАГЕНДОРФА.

Исследуемое вещество пастываютъ при 40—50° С. нѣсколько разъ съ водою, подкисленной сѣрною кислотой. На 100 гр. вещества добавляется 5 гр. разбавленной (1:5) сѣрною кислоты. Соединенная водная вытяжка фильтруютъ и выпариваютъ до консистенціи сиропа. Сиропобразный остатокъ смѣшивается съ тройнымъ объемомъ крѣпкого спирта и даютъ осадителю бѣловымъ веществамъ въ теченіе 24 часовъ. Жидкость отфильтровываютъ отъ осадка, который промывается нѣсколько разъ спиртомъ. Спиртъ отгоняется, остатокъ растворяютъ въ водѣ и, если жидкость слабо кислая, прибавляютъ нежного сѣрною кислоты. Кислую жидкость послѣдовательно выбалтываютъ съ петroleйнымъ эфиромъ, бензоломъ и хлороформомъ. Затѣмъ жидкость подкисляютъ амміакомъ и снова послѣдовательно выбалтываютъ съ петroleйнымъ эфиромъ, бензоломъ и хлороформомъ.

Кромѣ описанныхъ трехъ методовъ — существуютъ еще и многіе другіе, напр.: Сельковскаго, Ogier's Chardeux'a и др., но всѣ они представляють видоизмѣненіе вышеописанныхъ методовъ. Въ своей работѣ я руководствовался методомъ Стасъ-Отто, но съ нѣкоторыми измѣненіями.

АЛКАЛОИДЫ.

При моих опытах и пользовался алкалоидами фирмы Мерк'а. Я опишу лишь те свойства наследованных алкалоидов которые имеют значение для моей работы *).

Стрихнин. $C_{21}H_{27}N_3O_2$.

Strychnium purum Мерк. Мол. вѣс. 334.

Алкалоид стрихнина имеетъ съ брусничной находится въ сѣменахъ и корѣ различныхъ видовъ рода *Strychnos*, изъ семейства *Loganiaceae*, напр.: въ чилибухѣ (*Strychnos Nux vomica*), бобахъ святого Игнатія (*Faba Sancti Ignatii*) и др. Чистый стрихнинъ представляется въ видѣ желтыхъ, безвѣстныхъ, четырехъстороннихъ призмъ, ромбической системы, очень горькаго вкуса. удѣл. вѣс. 1,359. Вода, содержащая одну часть стрихнина изъ 500,000 чч., имеетъ горькаѣ вкуса. Алкалоидъ этотъ почти нерастворимъ въ холодной водѣ (1:6000); трудно растворимъ въ этиловомъ алкоголѣ и эфирѣ. Бензолъ и хлороформъ легко растворяютъ стрихнинъ, особенно при нагреваніи. Въ подкисленной водѣ легко растворяется. Вдѣхъ целочн. прибавленна къ раствору соли стрихнина, окисляютъ его въ видѣ кри-

сталлическаго порошка, легко извлекаемаго эфиромъ, амилловымъ спиртомъ, бензоломъ и особенно хлороформомъ.

Стрихнинъ чрезвычайно ядовитъ. Дѣйствуетъ на центральную нервную систему возбуждающимъ образомъ. Въ началѣ это проявляется помраченіемъ рефлекторной дѣятельности, а затѣмъ, смотря по степени и продолжительности этого яда, сильными общими судорогами. При сильныхъ и продолжительныхъ стрихнинныхъ судорогахъ глицеремъ совершенно исчезаетъ изъ печени и мышцъ. Стрихнинъ выдѣляется изъ организма почками и отчасти железами, напр. слюнными, въ неизмѣненномъ видѣ очень продолжительное время. Тѣмъ послѣ приема стрихнина слѣды его открывались въ мочѣ черезъ 8 и даже больше дней.

Азотнистый стрихнинъ. $C_{21}H_{27}N_3O_2.HNO_3$.

Strychnium nitricum Мерк. вѣс. 397.

Азотнистый стрихнинъ представляетъ изъ видѣ шелковисто-блестящихъ, безвѣстныхъ кристаллическихъ иголъ, очень горькаго вкуса, растворимыхъ въ 60 чч. холодной и 3 чч. горячей воды. Въ спиртѣ растворяется легко.

Кофеинъ. $C_8H_{10}N_4O_2 + H_2O$.

Соединен расин. Мол. вѣс. 212.

Алкалоидъ этотъ встрѣчается въ растеніяхъ, принадлежащихъ къ весьма различнымъ семействамъ, находится въ злетьяхъ и сѣменахъ (бобахъ) кофейнаго дерева: *Coffea arabica* (Рабиоза), въ листьяхъ китайскаго чая *Thea Chinensis* (Тернстромиоза), въ гуаранѣ и т. д. Кофеинъ представляетъ собой кристаллы въ видѣ шелковисто-блестящихъ длинныхъ бѣлыхъ иголъ; легко растворяется въ горячей водѣ, хлороформѣ (9 чч. раст.

*) При описаніи алкалоидовъ я пользовался книгами: 1) K. Schmidt, Die Pharm. Chemie II, 1901. 2) Вейд-Нейд-Анхен, Die Pflanzenalkaloide. 1900. 3) Титсоноревъ, Курсы фармаціи 1895. Москва. 4) Крамковъ, Основы фармакологіи, I. 1904. СПб.

1 ч.) в эфире (1000:1), в абсолютном спирите, бензоле и петролейном эфире мало растворимые. Кофеин Мерка растворим в хлороформе (1:7), спирите (1:33), в воде (1:80) и эфире (1:335).

Кофеин действует на центральную нервную систему возбуждающим образом и из этого отношения является антидотом паралитических веществ жирного ряда. Малые дозы кофеина повышают рефлекторную деятельность, а большие вызывают судороги, которые не отличаются от эпилептических судорог. Наиболее характерным для кофеина является его действие на поперечнополосатую мышцу. Из организма выводится в неизменном виде только в незначительных количествах. Большая же его часть, превращаясь, по-видимому, в монометилксантин, выводится наконец в виде мочевины.

Атропинь. $C_{17}H_{21}NO$.

Атропинь фирм Мерка. Мол. вѣсъ 289.

Атропинь встречается во всех частях сонной одуры или белладонны (*Atropa Belladonna*), а также и в дурмане (*Datura Stramonium*). Атропинь представляет в виде белого порошка или шелковистых блестящих иголок и обладает неприятно горьким вкусом; очень трудно растворим в воде (1 ч. в 600 ч.), легко растворяется в спирите, хлороформе и аммономе спирте, также растворим в эфире (1:50) и бензоле (1:50). С водными парами улетучивается в незначительных количествах. При действии кислот, щелочей атропинь очень легко растворяется, особенно в тепле. С кислотами дает кристаллически легко растворимые соли.

Атропинь действует на центральную нервную систему и окончанія двигательных нервов гладкой мускулатуры, отдельных нервов желудка и окончанія н. ч. в сердце; вызывает расширение зрачка благодаря параличу з. *oculomotorii*.

Соляно-кислый атропинь. $C_{17}H_{21}NO, HCl$.

Atropinum variaticum Merck. Мол. вѣсъ 325.

Соляно-кислый атропинь представляет собой легко растворимые, белые игольчатые кристаллы, которые при сохранении водного раствора легко разлагаются.



ПОСТАНОВКА ОПЫТОВ.

Перед каждым опытом приготовлялась жидкость Locke'a в количествах двух литров. В первых двух опытах готовилась жидкость, приготованная в лаборатории, состав: $\text{CaCl}_2 - 0,02\%$; $\text{KCl} - 0,02\%$; $\text{NaHCO}_3 - 0,02\%$; $\text{NaCl} - 0,9\%$ и *saccharum avicennae* 0,1%. Заботясь же во всех остальных опытах употреблялся раствор Ringer-Locke'a, принятый К. С. Ивановым для лечения в виду большого содержания соли с содержанием натрия в сыворотке крови кролика (по Aberkainen^{*)}): $\text{CaCl}_2 - 0,024\%$; $\text{KCl} - 0,042\%$; $\text{NaHCO}_3 - 0,08\%$; $\text{NaCl} - 0,9\%$ и *saccharum avicennae* 0,1%. Все эти вещества брались химически чистыми, взвешивались и растворялись в дистиллированной воде. Раствор профильтровывался и имел совершенно прозрачный вид.

Кролик, предназначенный для опыта, привязывался к станку, выстригалась шея, на ней делался продольный разрез, через который изолировались v. jugularis externa и a. carotis communis с разных сторон шеи. В v. jugularis вставлялась канюля, которая соединялась резиновой трубкой с биконной наполненной водогретью до 30—40° С. Локковской жидкостью, поставленной на возвышении. В a. carotis вставлялась канюля с резиновой короткой трубкой. Сосуды до начала прожигания кролика Локковской жидкостью были закрыты зажимами; затем оба зажима снимались, Локковская жидкость свободно вливалась в вену и кровь, постепенно разжижалась ею, выливалась из a. carotis. Через 5—6 минут наступала смерть с незначительными судорогами от задушения, оставалась деятельность сердца; быстро открывалась брюшная полость и вынимались необходимые органы: печень, тонкая кишка, при чем последние очищались от содержимого жидкостью. По снятии кожи отбрасывались мышца, а по вскрытии черепной полости — головной мозг.

Собственные исследования.

Опыты производились с изолированными органами кролика: мозг, мышца, печень и тонкая кишка. Благодаря новейшим техническим приобретениям изолированные органы могут довольно долго сохранять свою жизнеспособность, хотя и не в той степени, как это происходит в организмах. Но во многих случаях условия моей работы являлись гораздо более благоприятными, так как присутствие исследователя, работающего с вырезанными органами, пользовались из виду среды для помещения их: теплой водой, физиологически соляным раствором, дефибрированной кровью и т. п. В этой среде органы не могли долго функционировать из виду различных причин. Результаты же работы над совершенно мертвыми органами (Straw'a, Clouya и др.) не могут дать больше или менее точных представлений о действиях живых тканей на алкалоиды. Теперь же, имея из распоряжения ионотоничный сыворотки кролика солевой раствор, предложенный сначала Ringer'ом, а затем видоизмененный Locke'ом, а по совету многоуважаемого профессора Н. П. Кранова, прибавить эту жидкость и к моей среде, принимаю во внимание следующие результаты, полученные при привнесении ее в мышечных органах [Кудрябо, Бочаров, Курдюковский^{*)} В. Магнус^{**)}], кровеносных сосудах [Закузов^{***)}] и печени [К. Иванов^{****)}].

^{*)} К. М. Курдюковий. Физиологические и фармакологические опыты на изолированных мышцах. Диссертация. 1903 г. Сиб.

^{**)} В. Магнус. Pflüg. Archiv 100, s. 189.

^{***)} В. И. Закузов. Из вопроса о действии натрия на сосуды интеллигентных животных. Диссертация. Сиб. 1904.

^{****)} К. С. Иванов. «Русский врач», № 26 1904 г.

Вынутые органы обмывались Локховской жидкостью и измельчались в машинки, а кинешинки и мозг парфимались на мелкие кусочки. Измельченные органы помещались в стеклянную банку, наполненную Локховской жидкостью, куда прибавлялось известное количество алкалоида, растворенного заранее в этой же жидкости. На водную массу бралось постоянное количество алкалоидов: 0,02 гр., на остальные измельченные органы количество алкалоидов бралось в зависимости от количества массы: 0,1 гр. алкалоида на 50 гр. массы. Банки эти ставились в термостат при температуре 33—35° С., закрывались резиновыми пробками с двумя трубками из каждой, из которых одна, входящая, доходила до середины измельченной массы, а другая выходящая, не достигая поверхности жидкости, соединялась с резиновой трубкой со следующей входящей и т. д. Первая входящая стеклянная трубка соединялась с газометром, наполненным кислородом, который непрерывно в течение необходимого времени проходил через все банки, чтобы достигалась аэрация жидкости. После определенного времени пропускания кислорода газометр и банки разделялись, снимались из термостата, а содержащее пережидалось в фарфоровый выпарительный чашки и выпаривалось на водной бане до одной трети первоначального объема.

Для выведения алкалоида по способу Стюэ-Отто масса эта подкислялась винно-каменной кислотой до слабо кислой реакции и экстрагировалась спиртом. Для устранения свертывания белковых веществ, а вместе с этим и задерживания алкалоида от прибавления крепкого спирта по Стюэ-Отто, я, по указанию моего уважаемого профессора А. П. Данина, обрабатывала массу попеременно то 40—45° спиртом, то горячей водой, нагревая смесь на водной бане для лучшей диффузии. Спиртовки и водная вытяжка фильтровались через фильтр. Полученный осадок из фильтрат также промывался слабым спиртом. Фильтрат вы-

паривался на водной бане до консистенции сиропа, сохраняя ясно кислотную реакцию. К полученному сиропобразному осадку прибавлялся по каплям, при сильном помешивании, крепкий 96° спирт для осаждения белковых веществ. Осадок этот отфильтровывался, а спиртовой фильтрат выпаривался снова до той же консистенции. Этот сиропобразный остаток растворялся в теплой воде. После охлаждения кислотную жидкость через фильтр, смоченный водой, и фильтровалась в разделительный цилиндр, выбалтывалась петролейным эфиром. Петролейный эфир отделялся, а водная жидкость нагревалась на водной бане для удаления петролейного эфира. К водной жидкости прибавлялся раствор йодкаго натрия до ясно щелочной реакции и выбалтывался растворителями алкалоидов: эфиром, бензолом, хлороформом или сильно эфиром с бензолом, эфиром с хлороформом.

Для извлечения кофеина пользовались растворителями сначала эфиром, а затем эфиром и хлороформом с прибавлением 20% крепкого спирта. Спирт, как указал Springer^{*)}, Senkowski et. Krenberger^{**)}, прибавляется, по-первых, как лучший растворитель алкалоида, (благодаря этому — лучшей переходу алкалоида в хлороформ) и, во вторых, во избежание при выбалтывании амальгам. Если выбалтывание производится эфиром, то для количества 0,1 гр. кофеина употреблялось эфира 300 гр. Если же было эфира, хлороформа и 20% спирта, то бралось эфира и хлороформа по 150 гр. и спирта 20%. В тех случаях, когда выбалтывание производилось эфиром, то в эфирному раствору прибавляли хлористого натрия

*) Springer, Die Perforation der Alkaloide aus alkalischen Flüssigkeiten. Chem. Centrall. 1902. I. s. 528.

**) Senkowski. Ueber die Gerichtlich-chemische Ausmittlung der pflanzlichen Gifte Zeitschrift f. analyt. Chemie, 1898, 37. s. 358, 365.

для того, чтобы уменьшить растворимость эфира в воде, как указал Матюсу^{*)}.

При исследовании алкалоидов стрихнина и пиллекарпа щелочную среду бензолат. Бензолат при выбалтывании, не смотря на преобладание спирта небольшого количества, сильно выщелачивался и отделение слоев происходило весьма медленно. Этот недостаток устранен был моею выбалтыванием щелочного раствора смеси эфира с бензолатом и 20% спирта. Таким образом, количество стрихнина 0,1 гр. извлекалось смесью эфира и бензола по 150 куб. и с 20% спирта. Проходило быстрое разграничение слоев и лучшее извлечение алкалоидов. Атропин извлекался чистым эфиром, которого для извлечения 0,1 гр. атропина бралось 300 куб. и. Полученное щелочное извлечение обрабатывалось водой подкисленной серной кислотой. В водный кислый раствор переходил алкалоид, который отделялся, подщелачивался и опять выбалтывался соответственными растворителями. Полученный чистый раствор алкалоидов отделял от водного слоя и выпаривал в заравне вышешенной стеклянной выпарительной чашке. Если осадок во выпаривании получался не чистым, то он был вновь очищаем. Полученный чистый осадок вышешивался на точных химических весах и рыность из него и полученного алкалоида служила мерилом количества переработанного органика алкалоида. Для моих осадков было достаточно ограничиться простым вышешиванием, а не определением алкалоидов титрованием, в виду указаний Kippenberger's^{**)} в его работах на неточность определения количества

*) Matjussy, Ueber die Bestimmung des Chinins. Chem. Centralbl. 1904. I. s. 1219.

**) Kippenberger, Die quantitative Bestimmung der Alkaloide mittels tririerter Jodlösung. Archiv f. Pharmacie 1900. 238. s. 135. b) Zur massanalytischen Bestimmung der Alkaloide. Zeitschrift für analyt. Chemie, 42. s. 101.

алкалоидов титрованием J + KI. Scholtz^{*)} при титровании методом Kippenberger's, также пришел к этим выводам. Опыты с морфием (Cloetta^{**)} показали, что разница между весовым определением количества алкалоида и определением титрованием была незначительна. Кй мочи прибавлено было лишь 0,05 гр. морфия, а найдено весовым определением 0,048 гр., титрованием же 0,047 гр.

Gördin^{***)} также получал результаты вышешиванием точнее. Он брал химически чистый стрихнин, к которому прибавлено было незначительное количество брунина и, вышешивая полученный продукт методом Keller's, не нашел разницы, так:

Взвеш. стрихнина.	найденно.
0,1325	0,1130
0,1406	0,1141
0,1002	0,1010
0,1199	0,1201

Принимая во внимание сравнительное значение моих опытов, а также и то обстоятельство, что для постоянного контроля опытов мною производились извлечения алкалоидов или органиков, которые были заравне убиты кипячением и выты точно в таком же количествах и при тех же условиях, как и перекладывание органика, весовой анализ вполне мог удовлетворить своему назначению.

Литературные указания позволили мне заключить, что же самое.

*) Scholtz, Zur quantitativen Bestimmung der Alkaloide mittels tririerter Jodlösung. Archiv f. Pharmacie, 1900, 238, 1301.

**) Cloetta, Über das Verhalten des Morphins in Organismen und die Ursachen der Angewöhnung an dasselbe. Archiv f. Experim. Patholog. u. Pharmacolog. 1913, 50, s. 453.

***) Gördin, Die quantitative Bestimmung des Strychnins in Gemischen von Strychnin und Brucin. Archiv f. Pharmacie 1902, 240, s. 640.

Прежде чем приступить к опытам над органами кролика, и, для определения возможной аналитической ошибки, сделали несколько опытов над водянкой раствором алкалоида, извлекая последний по способу Стаси-Отто.

Контрольные опыты.

Опыт I.

Азотнокислый стрихнин в количестве 0,2 растворить 200 куб. ц. воды; по 100 куб. ц. этого раствора влить в стеклянные банки, закупоренные резиновыми пробками и соединенными между собой стеклянными трубками. Банки эти поставлены в термостат при t 35°; кислород пропускали в продолжении 3-х часов. Извлечение алкалоида по Стаси-Отто; выбавлять эфиром.

Анализ 1.

Анализ 2.

Получено стрихнина 0,068 Получено стрихнина 0,064

Получить столь малые доли, в второй опыт, поставленный точно также, извлекали сителем эфира, бензола и 20% спирта.

Анализ 3.

Анализ 4.

Взато стрихнина 0,1 Взато стрихнина 0,1
Получено 0,081 Получено 0,089

Опыт III.

Азотнокислого стрихнина 0,2, воды 200 куб. ц. Поставка опыта по первому, за исключением пропускания кислорода.

Анализ 5.

Анализ 6.

Получено 0,085 Получено 0,088

Из этих опытов видно, что кислород не имела влияния на извлечение стрихнина и средняя аналитическая потеря была 15%.

ОПЫТЫ СО СТРИХНИНОМЪ.

Опыты со стрихниномъ производились над органами кроликовъ съ Локковской жидкостью, при чемъ въ каждомъ опытѣ входили органы одного и того же кролика.

Опыт I.

Взато обезкровленнымъ Локковской жидкостью 200 гр. мышцъ, мышцы измельчены, 100 гр. изъ нихъ вскипачены и оставлены для контроля. Сырые и контрольные мышцы раздѣлены по 50 гр., помѣщены въ стеклянные банки съ пробалзетомъ въ каждую Локковской жидкости и азотнокислаго стрихнина по 0,1; въ банки поставлены в термостатъ температура 35°; кислородъ пропускали 3 часа; извлечение алкалоида эфиромъ, бензоломъ и спиртомъ.

Анализ 1.

Анализ 2.

Мышцы сырыхъ	50,0	Мышцы сырыхъ	50,0
Азотнокислаго стрихнина	0,1	Азотнокислаго стрихнина	0,1
Получено	0,065	Получено	0,064
Контроль	0,063	Контроль	0,065

Опыт II.

Мышцы 200,0; раздѣлены на 4 части; 2 контрольные вскипачены; въ каждую часть по 0,1 азотнокислаго стрихнина; термостатъ при температурѣ 35°; кислородъ 3 часа.

Анализ 3.

Мышцы сырых	50,0
Азотнокислого	
стрихнин	0,1
Получено	0,072
Контроль	0,074

Анализ 4.

Мышцы сырых	50,0
Азотнокислого	
стрихнин	0,1
Получено	0,076
Контроль	0,075

Опыты с сырыми и контрольными мышцами показали, что ртвковой разницы между ними нет, а потому в последующих опытах контроль был произведен не всякий раз.

Опыт III.

Взят измельченный мозг 8,0; азотнокисл. стрихн. 0,02; измельченной печени 30,0; алкалоиды 0,05; измельченных мышц 200,0; разделены на 4 части; из каждую часть по 0,1 алкалоиды; мышцы все сырые; мозг и печень поставлены в термостат при t. 35°; кислород—3 часа; одна часть мышца встрихниналес. 2 минуты, другая часть поставлена в термостат t. 35°, — одна на 5 минут, другая—на 1 часа, третья—3 часа; кислород—5 мин., 1/2 часа и 3 часа; определение стрихнина начал с окончанием пропускания кислорода.

Анализ 5.

Мышцы встрихи	50,0
Алкалоид	0,1
Получено	0,065

Анализ 6.

Мышцы 5 мин.	50,0
Алкалоид	0,1
Получено	0,064

Анализ 7.

Мышцы 4 часа	50,0
Алкалоид	0,1
Получено	0,066

Анализ 8.

Мышцы 3 часа	50,0
Алкалоид	0,1
Получено	0,063

Анализ 9.

Мозг	8,0
Алкалоид	0,02
Получено	0,005 (?)

Анализ 10.

Печень	30,0
Алкалоид	0,05
Получено	0,032

Опыт IV.

Мозг, печень, мышцы сырых по 8,0 алкалоид по 0,02, мышцы сырых контрольных по 50,0, алкалоид по 0,1; все органы поставлены в термостат при t. 35°; кислород—3 часа.

Анализ 11.

Мозг	8,0
Алкалоид	0,02
Получено	0,012

Анализ 12.

Печень	8,0
Алкалоид	0,02
Получено	0,013

Анализ 13.

Мышцы сырых	8,0
Алкалоид	0,02
Получено	0,015

Анализ 14.

Мышцы	50,0
Алкалоид	0,1
Получено	0,073
Контроль	0,072

Опыт V.

Мозг, печень, мышцы по 8,0, алкалоид по 0,02; мышца сырых 50,0, алкалоид 0,1; поставлены в термостат при t. 35°, кислород 3 часа.

Анализ 15.

Мозг	8,0
Алкалоид	0,02
Получено	0,014

Анализ 16.

Печень	8,0
Алкалоид	0,02
Получено	0,014

Анализ 17.

Мышцы сырых	8,0
Алкалоид	0,02
Получено	0,015

Анализ 18.

Мышцы сырых	50,0
Алкалоид	0,1
Получено	0,069

Таблица опытов со стрихниномъ.

№ опыта.	№ алкалоид.	Органы животного для анализа.	Количество стрихнина.	Вѣсъ, килограммъ живого.	Вѣсъ высушеннаго алкалоида.	Потери алкалоидовъ.	Потери въ %.
I	1	Мышцы сир.	500	0,1	0,065	0,035	35
	2	" " " "	—	—	0,064	0,036	36
	3	Мышцы сир.	—	—	0,063	0,037	37
	4	" " сир.	—	—	0,062	0,038	38
II	5	" " вар.	—	—	0,074	0,026	26
	6	" " " "	—	—	0,075	0,025	25
	7	" " сир.	—	—	0,095	0,005	5
	8	" " " "	—	—	0,094	0,006	6
III	9	" " " "	—	—	0,066	0,034	34
	10	" " " "	—	—	0,063	0,037	37
	11	Желч.	80	0,02	0,005	0,015	75
	12	Печень.	300	0,05	0,022	0,018	36
IV	13	Моча	8,0	0,02	0,012	0,008	40
	14	Почка	—	—	0,083	0,007	25
	15	Мышцы сир.	—	—	0,010	0,005	25
	16	" " " "	300	0,1	0,073	0,027	27
V	17	" " вар.	—	—	0,072	0,028	28
	18	Моча	8,0	0,02	0,004	0,006	30
	19	Почка	—	—	0,014	0,006	30
	20	Мышцы сир.	—	—	0,045	0,005	25
21	" " " "	500	0,1	0,039	0,031	31	

Рассматривая результаты, полученные при опытах со стрихниномъ, можно замѣтить, что разница въ действии какъ перекисиазоныхъ, такъ и убитыхъ мышца не наблюдается. Въ обоихъ случаяхъ количество потери стрихнина не достигаетъ 35—37%. Продолжительность сопряженныхъ органовъ съ алкалоидомъ также не влияет. Все это прекрасно совмещается съ наблюдениемъ о большой стойкости стрихнина въ частяхъ трупоовъ, гниющихъ эмбрионъ и т. п. Какъ известно, стрихнинъ можно было доказать черезъ три года въ трупахъ отравленныхъ животныхъ (Massani) и Cloetta, Erdman, Usar, Dragendorff *) и др. убѣдились въ большой стойкости этого алкалоида. Значительная величина потерь, можно предположить, зависитъ отъ связыванія стрихнина съ бѣлковыми веществами тканей, которое затрудняетъ послѣдующее изолированіе, тѣмъ болѣе, что по работамъ Stassano и Z. de Vassouy **) видно, что въ нейтрализаціи стрихнина и обезвреживаніи его въ организмѣ играютъ видную роль нуклеиновые кислоты и въ теплокровныхъ заходитъ въ клетки въ веселомъ и прочной и неменяемой формѣ. Кромя того Б. И. Словенский ***) и V. Zeisek'омъ ****) доказано, что тяжелые металлы (свинецъ, цинкъ, мышьякъ, даже желѣзо) легко задерживаются печенью и, вѣроятно, связываются съ нуклеиновыми веществами.

ОПЫТЫ СЪ КОФФЕИНОМЪ.

До опытовъ съ хроміками я определялъ количество алкалоидовъ изъ водныхъ растворовъ, къ которымъ было прибавлено кофеина по 0,1 гр., во Стасъ-Орто.

*) Dragendorff. Die gerichtlich chemische Ermittlung von Gift. 1895, s. 181.

**) Archiv. Internation. de Pharmacodynam. XIII, p. 155.

***) В. И. Словенский. Über die Bindung des Quecksilbers und Arsens durch die Leber. Beiträge zur chemischen Physiol. und Pathol. 1902. Bd. I, s. 281.

****) О. Гамбаретти. Ученые сообщенія химическаго общества, 1904, стр. 252.

Выбалтывание производят или 300 куб. ц. эфира, или смесью по 150 куб. ц. эфира с хлороформом с прибавлением 20% спирта.

Опыт I.

Взато кофеина 0,2 растворенного в 200 куб. ц. воды; по 100 куб. ц. было разлито в банки, через которые пропускали кислород 4 часа; выбалтывание эфиром.

<i>Анализ 1.</i>	<i>Анализ 2.</i>
Кофеина . . . 0,1	Кофеина . . . 0,1
Получено . . . 0,085	Получено . . . 0,086

Опыт II.

Кофеина 0,2, растворенного в 200 куб. ц. воды; раздѣлено по 100 куб. ц.; кислород $\frac{1}{2}$ часа и 1 час; выбалтывание эфиром, хлороформом и спиртом.

<i>Анализ 3.</i>	<i>Анализ 4.</i>
Кофеина $\frac{1}{2}$ ч. . . 0,1	Кофеина 1 ч. . . 0,1
Получено . . . 0,084	Получено . . . 0,083

Въ среднемъ потера алкалоида равнялась 15%.

Слѣдующіе опыты производятъ изъ органики кровяной. До пятаго опыта выбалтывание алкалоида производятъ эфиромъ, а всѣ остальные опыты выбалтывание—эфиромъ, хлороформомъ и спиртомъ.

Опыт I.

Взато мящикъ пролика 200,0, мящики измельчены въ машинѣ; полученная масса раздѣлена на 4 равныхъ части, изъ которыхъ двѣ для контроля выкипчены до прибавленія кофеина; мяшки помѣщены въ банки;

въ каждую банку прибавлено по 0,1 кофеина и помѣщены въ термостатъ при температурѣ 35°, черезъ сыры мяшки кислорода пропускали 4 часа.

<i>Анализ 1.</i>	<i>Анализ 2.</i>
Мяшки сырые . . . 50,0	Мяшки сырые . . . 50,0
Кофеина 0,1	Кофеина 0,1
Получено 0,043	Получено 0,041
<i>Контроль.</i>	
Мяшки варенныя 50,0	Мяшки варенныя 50,0
Кофеина 0,1	Кофеина 0,1
Получено 0,077	Получено 0,079

Опыт II.

Мяшки сырыхъ и варенныхъ по 50,0, печени 50,0, кофеина по 0,1; черезъ печень и сыры мяшки кислородъ —3 ч., термостатъ при температурѣ 35°.

<i>Анализ 3.</i>	<i>Анализ 4.</i>
Печень 50,0	Мяшки сырыхъ . . . 50,0
Кофеина 0,1	Кофеина 0,1
Получено 0,016	Получено 0,041
	<i>Контроль</i> 0,078

Опыт III.

Масса 10,0, кофеина 0,02; варенныхъ мяшекъ 50,0, кофеина 0,1; кислородъ черезъ всѣ органи —4 часа, температура термостата 35°.

<i>Анализ 5.</i>	<i>Анализ 6.</i>
Масса 10,0	Мяшки варенныхъ . . . 50,0
Кофеина 0,02	Кофеина 0,1
Получено 0,003	Получено 0,072

Опыт IV.

Мозга 10,0, кофеина 0,02; мышца сырых и вареных по 50,0; термостат t. 33°, кислород через неф. органы — 3½ часа.

Анализ 7.

Мозга 10,0
Кофеина 0,02
Получено 0,0025

Анализ 8.

Мышца сырых 50,0
Кофеина 0,1
Получено 0,022
Контроль 0,065

Опыт V.

Мозга, 9,0 мышца сырых 9,0, кофеина по 0,02; термостат при t. 35°, кислород — 4 часа.

Анализ 9.

Мозга 9,0
Кофеина 0,02
Получено 0,008

Анализ 10.

Мышца сырых 9,0
Кофеина 0,02
Получено 0,01

Опыт VI.

Мозга, 9,0, кофеина 0,02; печени, мышца сырых и вареных по 50,0, кофеина по 0,1; термостат — t. 35°, кислород — 3 часа.

Анализ 11.

Мозга 9,0
Кофеина 0,02
Получено 0,011

Анализ 12.

Печень 50,0
Кофеина 0,1
Получено 0,031

Анализ 13.

Мышца сырых 50,0
Кофеина 0,1
Получено 0,066
Контроль 0,078

Опыт VII.

Тонких кишок — сырых и вареных по 50,0, кофеина по 0,1; термостат t. 35°, кислород 4 часа.

Анализ 14.

Кишечника сыр. 40,0
Кофеина 0,08
Получено 0,042
Контроль 0,051

Анализ 15.

Мышца сырых 50,0
Кофеина 0,1
Получено 0,061
Контроль 0,075

Опыт VIII.

Мозга, 6,0, кофеина 0,02; печени 30,0, кофеина 0,05. Тонких кишок сырых и вареных по 50,0, кофеина 0,1; термостат — t. 35°, кислород 3 часа.

Анализ 16.

Мозга 6,0
Кофеина 0,02
Получено 0,01

Анализ 17.

Кишечника сыр. 50,0
Кофеина 0,1
Получено 0,059
Контроль 0,068

Анализ 18.

Печень 30,0
Кофеина 0,05
Получено 0,019

Опыт IX.

Печень, мышца сырых и вареных по 50,0, кофеина по 0,1; термостат — t. 35°, кислород 6 часов.

Анализ 19.

Печени 50,0
Кофеина 0,1
Получено 0,033

Анализ 20.

Мышцы сырых 50,0
Кофеина 0,1
Получено 0,051
Контроль 0,061

Опыт X.

Мозга и мышцы сырых по 8,0, кофеина по 0,02, мышце сыр. и печени 50,0, кофеина по 0,1; термостат — t. 35°, кислород 6 часов.

Анализ 21.

Мозга 8,0
Кофеина 0,02
Получено 0,0102

Анализ 22.

Мышцы сырых 8,0
Кофеина 0,02
Получено 0,011

Анализ 23.

Печени 50,0
Кофеина 0,1
Получено 0,0402

Анализ 22.

Мышцы сырых 50,0
Кофеина 0,1
Получено 0,057

Опыт XI.

Мышцы сырых по 50,0, кофеина по 0,1; два опыта поставлены без кислорода, два — с кислородом; в одно извлечением пропускали кислород 3 часа, в другое — 2 часа; термостат при t. 35°.

Анализ 25.

Мышцы сыр. без
кисл. 1/2 часа 50,0
Кофеина 0,1
Получено 0,069

Анализ 26.

Мышцы сыр. без
кисл. 2 часа 50,0
Кофеина 0,1
Получено 0,069

Анализ 27.

Мышцы сырых с
кисл. 1/2 часа 50,0
Кофеина 0,1
Получено 0,065

Анализ 28.

Мышцы сырых с
кисл. 2 ч. 50,0
Кофеина 0,1
Получено 0,063

Опыт XII.

Мышцы сырых и вареных по 50,0, кофеина 0,1; термостат при t. 35°, кислород 5 мин. Мышцы сырых и вареных по 50,0, кофеина по 0,1; банки встряхивались 2 мин.

Анализ 29.

Мышцы сырых
встряхн. 50,0
Кофеина 0,1
Получено 0,079
Контроль 0,078

Анализ 30.

Мышцы сырых с
кисл. 5 мин. 50,0
Кофеина 0,1
Получено 0,069
Контроль 0,078

Опыт XIII.

Мышцы сырых по 50,0, кофеина по 0,1; одна банка встряхнута, а остальные поставлены в термостат 35°, кислород — 5 мин., 1/2 часа, 1 час и 3 ч.

Анализ 31.

Мышцы встряхн. 50,0
Кофеина 0,1
Получено 0,078

Анализ 32.

Мышцы 5 м. кисл. 50,0
Кофеина 0,01
Получено 0,065

Анализ 33.

Мышцы кислород
1/2 часа 50,0
Кофеина 0,1
Получено 0,059

Анализ 34.

Мышцы 1 ч. кисло-
родных 50,0
Кофеина 0,1
Получено 0,058

Анализ 35.

Мышьяк, ввсл. 3 часа	50,0
Кофеина	0,1
Получено	0,052

Опыт XIV.

Масса и мышьяк сырых по 8,0, кофеина по 0,02, хлороформ—3 часа. Мышьяк сырых по 50,0, кофеина по 0,1. Две банки поставлены при t. 0°, а одна банка в термостат—t. 35°.

Анализ 36.

Анализ 37.

Масса	8,0	Мышьяк	8,0
Кофеина	0,02	Кофеина	0,02
Получено	0,0102	Получено	0,013

Анализ 38.

Анализ 39.

Мышьяк сырых в сигет	50,0	Мышьяк сырых в сигет	50,0
Кофеина	0,1	Кофеина	0,1
Получено	0,071	Получено	0,072

Анализ 40.

Мышьяк термост.	50,0
Кофеина	0,1
Получено	0,064

Таблица опытов с кофеином.

№ опыта.	№ опыта.	Описание опыта для анализа.	Количество кофеина.	Вес высушенного кофе.	Вес полученного аналита.	Потери аналита.	Восход в %.
I	кофр.	1 Мышьяк сырых	50,0	0,1	0,043	0,037	37
		2 " "	—	—	0,041	0,039	39
		3 " "	—	—	0,037	0,023	23
		4 " "	—	—	0,079	0,021	21
II	кофр.	5 Печень	—	—	0,016	0,054	54
		6 Мышьяк	—	—	0,041	0,039	39
III	кофр.	7 Масса	10,0	0,02	0,003	0,017	17
		8 Мышьяк сыр.	50,0	0,1	0,072	0,028	28
IV	кофр.	9 Масса	10,0	0,02	0,0025	0,0175	17,5
		10 Мышьяк	50,0	0,1	0,022	0,078	78
V	кофр.	11 Мышьяк сыр.	—	—	0,064	0,045	45
		12 Масса	9,0	0,02	0,008	0,012	12
		13 Мышьяк сыр.	—	—	0,01	0,01	10
		14 Масса	—	—	0,011	0,009	9
IV	кофр.	15 Печень	90,0	0,1	0,031	0,069	69
		16 Мышьяк	—	—	0,006	0,004	34
III	кофр.	17 " сыр	—	—	0,078	0,022	22
		18 Калачинск	40,0	0,08	0,042	0,038	37,5
		19 " сыр	—	—	0,061	0,029	29,2
		20 Мышьяк сыр.	50,0	0,1	0,050	0,039	39

№ опыта.	№ анализа.	Органы животного для анализа.	Количество органики.	Вес животного животного.	Вес полученного алкалоида.	Потери алкалоид.	Потери в %.
VI	козвр.	» зар.	—	—	0,075	0,005	25
	34	Мозг	4,0	0,02	0,01	0,01	50
VIII	17	Кишечник сар.	50,0	0,1	0,059	0,041	41
	козвр.	» зар.	—	—	0,065	0,032	32
	18	Печень	30,0	0,06	0,019	0,031	62
IX	19	Печень	50,0	0,1	0,083	0,007	67
	20	Мозги сар.	—	—	0,051	0,049	49
	козвр.	» зар.	—	—	0,051	0,039	39
X	21	Мозг	5,0	0,02	0,0102	0,0098	29
	22	Мозги сар.	—	—	0,011	0,009	45
	23	Печень	50,0	0,1	0,0402	0,0598	16,8
	24	Мозги	—	—	0,067	0,043	45
XI	25	Мозги	50,0	0,1	0,069	0,031	24
	26	»	—	—	0,061	0,039	39
	27	»	—	—	0,065	0,035	35
	28	»	—	—	0,063	0,037	37
XII	29	»	50,0	0,1	0,079	0,021	21
	козвр.	» зар.	—	—	0,078	0,022	22
	30	»	—	—	0,069	0,031	31
XIII	козвр.	» зар.	—	—	0,078	0,022	22
	31	» сар.	—	—	0,078	0,022	22
	32	»	—	—	0,065	0,035	35

№ опыта.	№ анализа.	Органы животного для анализа.	Количество органики.	Вес животного животного.	Вес полученного алкалоида.	Потери алкалоид.	Потери в %.
VIII	33	Мозги	—	—	0,059	0,041	41
	34	»	—	—	0,058	0,042	42
	35	»	—	—	0,052	0,048	48
	36	Мозг	5,0	0,02	0,0109	0,0089	49
IX	37	Мозги сар.	—	—	0,053	0,007	20
	38	»	50,0	0,1	0,051	0,029	29
	39	»	—	—	0,052	0,028	28
	40	»	—	—	0,064	0,036	36

Рассматривая результаты опытов с кофенном можно заметить, что ткани органов перерабатывали в различной степени этот алкалоид. В то время, как в убитых кишечнике, органов удавалось извлечь до 78—82% вытравленного алкалоида, из сырых тканей можно было получить только для мозгов 40% в среднем, — печени 25%, — кишечника и мозга 50%.

Легко заметить, что наиболее разрушающее действие оказывали печень, затем мозги, кишечник и мозг. Пропускание кислорода через органы не влияло на процесс переработки алкалоида: температура же оказывала заметное влияние: так — мозги при t. 35° перерабатывали 36%, а при t. 0° 28%. Разрушение происходило главным образом в первые 1/2 часа соприкосновения алкалоида с органами, при чем извлекалось около 41% в дальнейшем течении опыта

казывалось еще до 7% прибавленного алкалоида. Наблюдался сь кофеиномъ явление разрушенія его хорошо также согласуется сь указанными въ литературе легкими переходомъ его въ другія соединения въ живомъ организмѣ, и позволяетъ поэтому думать, что самый процессъ переработки алкалоида мышечной органа относится, можетъ быть, къ перекисляющей дѣятельности каѣтой ткани.

Клѣтки того органа, который въ организмѣ обнаруживаетъ наибольшую защитную дѣятельность противъ ядовъ, т. е. печени, также оказались гораздо болѣе энергичными, чѣмъ клѣтки другихъ исследованныхъ органовъ.

Особенно рѣзкой разницы между дѣятельности мышечной, кишечника и мозговой ткани не наблюдалось, какъ можно было ожидать, нѣтъ въ виду специфическое фармакологическое дѣйствіе кофеина на мышечную ткань.

Въ дальнейшемъ являлось бы интереснымъ прослѣдить точнѣе тѣ продукты, въ которые превращается кофеинъ при вышеописанныхъ условіяхъ.

ОПЫТЫ СЪ АТРОПИНОМЪ.

Этихъ опытовъ было произведено мало въ виду того, что результаты, полученныя послѣ анализа было трудно придать рѣзкое значеніе. Потери алкалоида, полученнаго при анализахъ, показала, что этотъ алкалоидъ весьма не стойкій и легко разлагающійся. и кромя того, улетучивается при нагреваніи.

Для опредѣленія чистого алкалоида и растворилъ солинокислый атропинъ въ количествѣ 0,2 въ 100 куб. ц. воды и производилъ анализъ по Стаси-Отто. Выбѣлываніе алкалоида эфиромъ.

Анализъ 1.

Анализъ 2.

Атропина	0,1	Атропина	0,1
Получено	0,059	Получено	0,061

Опытъ I.

Нижельченными мышци кролика 200,0, раздѣлены на равныхъ четыре части, въ каждую часть по 0,1 солинокислаго атропина; двѣ части для контроля; кислородъ черезъ сырыхъ мышци 3 1/2 часа, термостатъ—t. 35°.

Анализъ 1.

Анализъ 2.

Мышци	50,0	Мышци	50,0
Алкалоида	0,1	Алкалоида	0,1
Получено	0,035	Получено	0,031
Контроль	0,056	Контроль	0,052

Опытъ II.

Мышца 10,0, солинокислаго атропина 0,02; мышци сырыхъ и вареныхъ по 50,0, алкалоида по 0,1; кислородъ черезъ мышци и варенна мышци 4 часа, термостатъ t. 35°.

Анализъ 3.

Анализъ 4.

Мышца	10,0	Мышци вар.	50,0
Алкалоида	0,02	Алкалоида	0,1
Получено	0,005	Получено	0,021 (7)

Анализъ 5.

Мышци сырыхъ	50,0
Алкалоида	0,1
Получено	0,023 (7)

Въ виду громадныхъ потерь при анализѣ какъ сырыхъ, такъ и въ вареныхъ органахъ (65—79%), зависящихъ вѣроятно отъ легкой разлагаемости атропина, мы не представлялось возможности продолжать дальше

мон наблюдения, из виду невозможности получить какие либо определенные результаты, что было довольно неприятно, привлек во внимание большой фармакологический интерес этого алкалоида и сравнительно легкую извлекаемость его из организмов (производная тропной кислоты).

Таблица опытов с солянокислым атропином.

№ опыта	№ алкалоида	Органы животного для анализа	Концентрация отвеш.	Площ. выт. атак. жира	Вязк. выт. атак. алкалоида	Плотн. алкалоид	Потери в %
I	1	Мозги	50,0	0,1	0,035	0,965	45
	2	"	—	—	0,031	0,969	49
	3	"	—	—	0,036	0,964	44
	4	"	—	—	0,032	0,968	48
II	5	Мозг	10,0	0,02	0,033	0,915	75,0
	4	Мозги	50,0	0,1	0,023	0,979	78,7
	5	Мозги	—	—	0,023	0,977	77,7

Резюмируя кратко свои наблюдения, приходится сказать, что стойкий из живого организм алкалоид страшился повсюду не перерабатывался тканями органов; между тем — перерабатывание кофеина происходило очень энергично и обнаруживало ряд интересных различий в деятельности отдельных органов, что стоило из связи как с наблюдениями над отдельными организмами, так и процессами химического превращения кофеина. Быть может это различие стоит

из связи с возможными привычками животного организма к кофеину и выработке постепенно способности разрушения этого алкалоида.

Заключив изложение своей работы, я глубоко сознаю, что к ней остались совершенно незамеченными вопросы о продуктах превращения исследованных алкалоидов, не были введены в круг исследований некоторые другие соединения, которые могли бы представить несомненно большой фармакологический интерес. Однако и эти незначительные данные, которые получены мною, указывают на значительно значимый теоретический интерес предложенного проф. Н. П. Кравцовым вопроса.

В заключение считаю приятным долгом выразить здесь свою искреннюю благодарность глубокоуважаемому профессору Николаю Павловичу Кравцову за предложенную тему, руководство и за то постоянное внимание, которое он проявляет за все время моей работы в его лаборатории.

Благодарю ассистента кафедры многоуважаемого Николая Ивановича Бочарова за внимание и любезную помощь из моей работы.

Считаю своим долгом выразить благодарность многоуважаемому профессору фармакологии Императорского Юрьевского Университета Ивану Лапентьевичу Кондакову за хорошее отношение и помощь во время моей службы в его лаборатории.

Высказывая большую и сердечную благодарность доктору Константину Семёновичу Игашову за товарищескую помощь при выполнении моей работы.

ВЫВОДЫ.

- 1) Процесс переработки алкалоидов и продукты их превращения кашицей органов удобно могут наблюдаться в жидкости Ringer-Locke'a.
- 2) Переработка алкалоидов органами в жидкости Ringer-Locke'a есть результат деятельности перекрывающихся клеток.
- 3) Ткани органов пролика, находящиеся в Локковской жидкости, незначительно изменяют стрихнин.
- 4) Кофеин энергично перерабатывается органами, находящимися в жидкости Ringer-Locke'a, что согласуется и с наблюдениями над цѣлым организмом.
- 5) Ткань печени наиболее разрушает кофеин.
- 6) Кашечки, мышцы и мозг в одинаковой степени перерабатывают кофеин.
- 7) Температура талия льда прекращает переработку кофеина в мышечных тканях.
- 8) Изменение кофеина мышцами происходит главным образом в первые $\frac{1}{2}$ часа совращения алкалоид с органом.
- 9) В последующее время мышцы перерабатывают малое количество кофеина.
- 10) Пропускание кислорода через ткани органов, находящихся в жидкости Ringer-Locke'a, не влияет заметно на процесс переработки алкалоидов органами.
- 11) Процесс переработки атропина, в виду большой нестойкости этого алкалоида, не удалось исследовать.
- 12) При извлечении эфиром алкалоидов следует, как указал Matelesy, прибавить хлористого натрия, чтобы повысить растворимость эфира в воде и облегчить абсорбирование.

ПОЛОЖЕНИЯ.

- 1) При извлечении алкалоидов по способу Сталь-Отто лучше экстрагировать кашку органов попеременно, то спиртом, то горячей водой — для лучшей диффузии.
- 2) При выбалтывании алкалоидов бензолом необходимо прибавлять спирта и эфира для ускорения эмульсии (2 : 2 : 20%)
- 3) Для выяснения теории привыкания к морфию может послужить исследование его изменений в тканях органов.
- 4) При приготовлении Unguentum Hydrargyri Siccum следует внести растирание, согласно предложению E. Dineich's; шарки ртути должны быть не видны при увеличении в 3 раза.
- 5) Желательно, чтобы патентованные заграничные средства, как напр., Tamar Indien Gröön и т. п., состав и приготовление которых извѣстно, приготовлялись бы в России, а не выписывались из-за границы.
- 6) При приготовлении Emulsio Castoridis Ordinarij полезно прибавить сѣрной кислоты и спирта для лучшего извлечения связивающего кантаридина.
- 7) Перед фильтрованием Tinct. Ferri rosae полезно прибавить в раствор нежного талька, что дает совершенно прозрачный раствор.
- 8) Химико-фармаценты при врачебных управленіях должны иметь степень не ниже магистра фармации.
- 9) Необходимо увеличить двухгодичное слушание лекцій на степень провизора до трех лет с расширением программы и введением преподавания бактериологии и анализа пищевых веществ.

CURRICULUM VITAE.

Вячеслав Иванович Петров, православного исповедания, сын мирового судьи 6-го участка Мариневского уезда, Томской губернии, родился в Орду-бадѣ, Орманской губернии. Получил воспитание в Кутаисской классической гимназии, в 1894 году поступил в аптеку I. И. Краузе в гор. Ташкентѣ. По окончании установленной практики, 1897 г., при Императорской Военно-Медицинской Академіи выдержал экзаменъ на званіе аптекарскаго помощника. До августа 1900 г. продолжал в аптекахъ г. Петербурга, а затѣмъ поступилъ в Императорскій Юрьевскій университетъ. Въ іюль 1902 г. выдержалъ испытаніе на степень провизора.

Кромѣ обязательныхъ практическихъ занятій при прохожденіи курса, занимался аналитической химіей в лабораторіи проф. Таммана.

Въ августѣ того же года былъ зачисленъ лаборантомъ Фармацевтическаго института Императорскаго Юрьевскаго университета, каковую должность исполнялъ до декабря 1903 года. Въ продолженіе этого же времени сдалъ экзаменъ на степень магистра фармации.

Настоящую работу подъ заглавіемъ:

«Къ вопросу о переработкѣ алкалоидовъ различными органами», представить въ качествѣ диссертации для соисканія степени магистра фармации.

