

## Про вплив хлорпікрину на ізольоване серце тварини.

Л. П. Лу жецький.

Фармакологічна лабораторія Одеського медичного інституту  
(зав.— проф. С. В. Ціпанов).

Хлорпікрин ( $\text{CCl}_3\text{NO}_2$ ) хемічною будовою являє собою нітрохлороформ, або трихлорнітрометан. Фізичними своїми властивостями це — безбарвна оліста рідина з точкою кипіння  $113^\circ$  та питомою вагою 1,65 при температурі  $20^\circ\text{C}$ .

Розчинність хлорпікрину у воді становить 0,1621 на 100 куб. см води при температурі  $25^\circ\text{C}$  і 0,22 при температурі  $0^\circ$ . Він добре розчиняється в етиловому спирті, гірше — в ефірі.

Вперше хлорпікрин добуто (1848 року) Стенгаузом діянням хлорного вапна на пікринову кислоту. Деякі автори пропонували й інші способи добування хлорпікрину.

Хлорпікрин дуже подразнює діє на слизові оболонки; він відзначається також асфіксієм та загальноотруйним впливом. Уже концентрація його пар 0,002—0,025 мг/л спричиняє сльозотечу, а концентрацію 0,1—0,4 мг/л не можна перенести більш, як протягом 1 хвил.

Діючи на дихальні шляхи, хлорпікрин спричиняє смерть від набряку легень. Під час імперіалістичної війни 1914—1918 рр. хлорпікрин мав бойове значення: мирного ж часу це — цінна речовина, якої широко вживають у сільському господарстві для боротьби з комірними шкідниками хлібного зерна (мишами, щурами, ховрашками тощо). Його вживають і для дезинсекції від вошей, блощиць, бліх тощо.

Із доступної нам літератури ми переконалися, що діяння хлорпікрину на окремі органи, зокрема на серце теплокровних і холоднокровних, вивчено та висвітлено в літературі дуже мало.

Флюрі із своїми співробітниками, які вивчали діяння хлорпікрину, відзначають, що при більших дозах або при вдиханні великих концентрацій він безпосередньо впливає і на саме серце, спричиняючи одубіння шлуночкових м'язів. Серце тоді набуває форми грибка; серцевий м'яз шлуночків ущільнюється та скорочується, а обидва передсердя максимально розширюються. Одубіння м'яза скидається на одубіння від кофеїну. При введенні менших доз або концентрацій серце, навпаки, розширюється, м'язи й передсердя у шлуночків — в'ялі, спостерігається сповільнення пульсу. Вчені вважають, що в таких випадках серце розширюється наслідком безпосереднього впливу на нього отрути, а не тільки набряку легень, як при інших задущуючих отруйних речовинах.

Гістологічно на таких отруєних серцях можна виявити різкі зміни: зернисте переродження, часткове зникнення поперечної смугастості, збіднення ядер на хроматин, місцями — жирове переродження. Такі ж самі зміни можна спостерігати і на скелетній мускулатурі, яка після смерті тварини швидко дубіє. Судини ізольованого вуха, як пропускати через них розчини хлорпікрину, починаючи від 1: 100.000, звужуються (Соме-стенський).



Відомо також, що, приміром, легеневі судини при отруєнні хлорпікрином можуть розширятися й паралізуватися.

Отже, на підставі літературних даних можна дійти висновку, що хлорпікрин є ще й м'язова отрута, яка впливає на мускулатуру всього серцево-судинного апарату і скелетних м'язів. Аналізу діяння його на серце ми в літературі не знайшли.

Ми вивчали діяння хлорпікрину на ізольоване серце *Ranae esculentaе* за методом Штрауб-Фюнера.

Жаби (і самці і самиці) були почасти зимові, а почасти осінні, завважки 80—100 г. Досліди ми провадили при кімнатній температурі 10—18°C.

Препарат хлорпікрину був цілком безбарвний, хемічно чистий. Серцева канюля вміщала 1 куб. см рідини. Хлорпікрин розчиняється у Ringer'івському розчині. Діяння його вивчалось у розведеннях від 1:5.000.000 до 1:1000. Всього поставлено 95 дослідів. Уже в концентрації 1:5.000.000 хлорпікрин діє на серце. Амплітуда скорочень тут майже не змінюється, і вплив виявляється тільки в незначному прискоренні ритму.

Після відмивання Ringer'івським розчином ніяких змін серцевої діяльності не спостерігалось, крім незначного сповільнення ритму серця.

Концентрація хлорпікрину від 1:2.500.000 до 1:200.000 дає прискорення ритму, зменшення систоли та збільшення діастоли. Амплітуда серцевих скорочень тоді трохи збільшується. При відмиванні Ringer'івським розчином різко збільшується систола серця; діастола трохи зменшується, амплітуда збільшується, ритм уповільнюється (див. криву 1).

Отже в цих концентраціях (неміцних) хлорпікрин впливає на серце позитивно хроно-та інотропно.

Концентрації хлорпікрину від 1:1.000.000 до 1:25.000 дають загалом таку саму картину впливу, тільки, замість прискорення, маємо звичайно уповільнення ритму.

Концентрації від 1:20.000 до 1:5000 (середні) діють на серце інакше: тут буває вже збільшення систоли, зменшення діастоли, зменшення амплітуди та уповільнення ритму (див. криву 2). Отже тут ми маємо вже негативний інотропно-хронотропний вплив. При відмиванні систоли зменшуються, діастоли збільшуються, збільшується і амплітуда від збільшення діастоли, ритм значно прискорюється.

У міцних розведеннях, починаючи від 1:5000, при різкому збільшенні систоли та зменшенні діастоли настає вже розлад ритму. Концентрації 1:2500 дають систолічний повільний спин серця, а концентрації 1:1000—швидкий (див. криву 3).

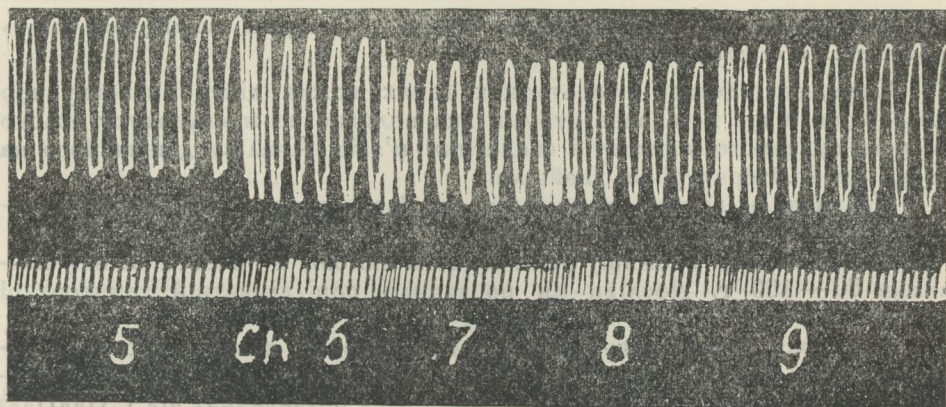
Картина діяння на серце таких високих концентрацій хлорпікрину нагадує картину впливу на серце кальцію. При спині серцевої діяльності від хлорпікрину передсердя бувають різко розширені, а шлуночок до максимуму скорочений. Ані промивання серця розчином Ringer'a, ані механічне подразнення тут не дають відновлення серцевої діяльності. Через 24 години серце лишається в тому ж самому стані.

На серцях ослаблених з уповільненими скороченнями вплив хлорпікрину позначається особливо різко.

Щоб з'ясувати механізм діяння хлорпікрину на серце, ми далі вивчали взаємовідношення його та деяких інших речовин, а саме: атропіну, адреналіну, KCl, CaCl<sub>2</sub> та *t-rae muscariae*.

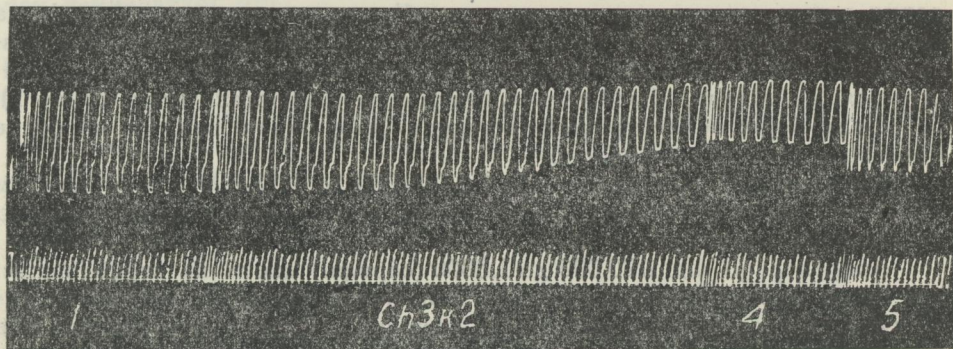
На атропінізованому серці (розчин атропіну 1:10.000) від хлорпікрину у розведенні 1:25.000 ми виявили звичайну для цих концентрацій картину впливу. І на серце, через яке попередю пропускали хлорпікрин, атропін у концентрації 1:10.000 давав звичайну для нього картину впливу: збільшення систоли й амплітуди та прискорення ритму. Отож можна





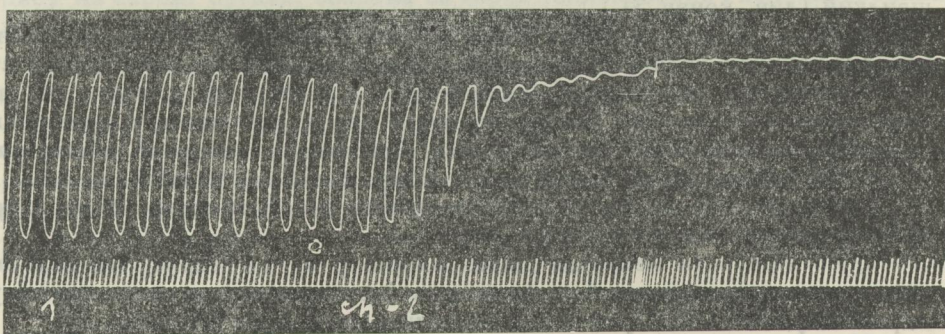
Крива 1. Дослід № 39. Препарат Straub'a. Систоли вгору. 5 — норма, 6 — хлорпикрин у розведенні 1:1.000.000, 7 — через 3 хвил., 8 — через 6 хвил., 9 — промивання Ringer'івським розчином.

Courbe 1. Expérience № 39. Préparation Straub. Systoles en haut: 5 — norme, 6 — chlorpicrine 1:1.000.000, 7 — au bout de 3 minutes, 8 — au bout de 6 minutes, 9 — lavage au Ringer.



Крива 2. Дослід № 8. Препарат Straub'a. Систоли вгору. 1 — норма, 2 — хлорпикрин у розведенні 1:10.000, 4 — через 8 хвил., 5 — промивання Ringer'івським розчином.

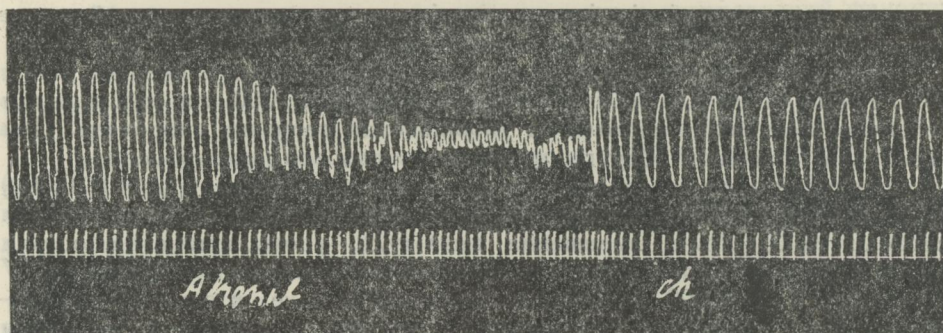
Courbe 2. Expérience № 8. Préparation Straub. Systoles en haut: 1 — norme, 2 — chlorpicrine 1:10.000, 4 — au bout de 8 minutes, 5 — lavage au Ringer.



Крива 3. Дослід № 43. Препарат Straub'a. Систоли вгору. 1 — норма, 2 — хлорпикрин у розведенні 1:1.000.

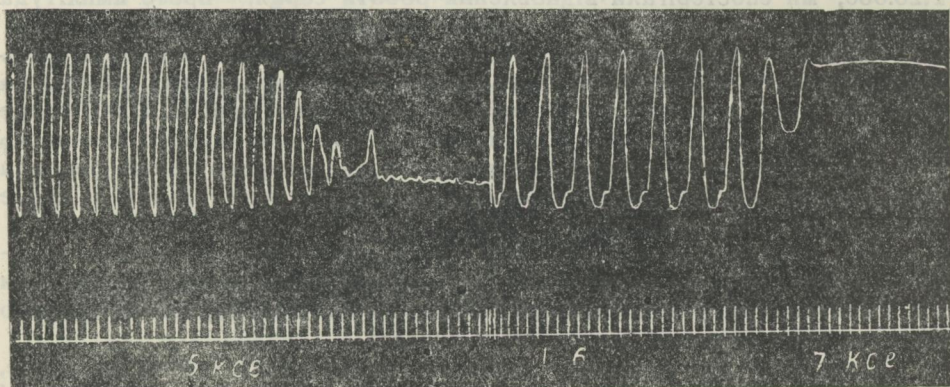
Courbe 3. Expérience № 43. Préparation Straub. Systoles en haut. 1 — norme, 2 — chlorpicrine 1:1.000.





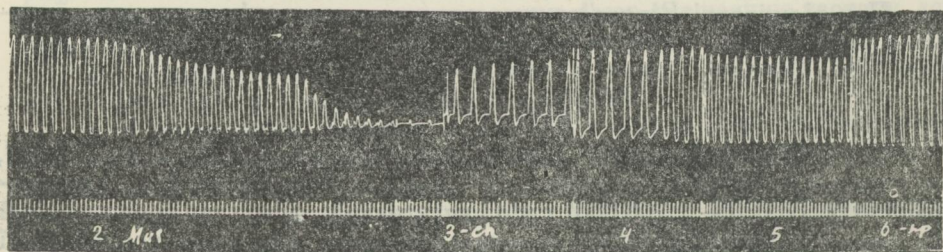
Крива 4. Дослід № 53. Препарат Straub'a. Систоли вгору. Адреналін у розведенні 1:10.000, хлорпікрин у концентрації 1:20.000.

Courbe 4. Expérience № 53. Préparation Straub. Systoles en haut. Adrenaline 1:10.000. Chlorpicrine 1:20.000.



Крива 5. Дослід № 69. Препарат Straub'a. Систоли вгору. 5 — калій-хлорид у розведенні 1:2000, 6 — хлорпікрин у розведенні 1:20.000, 7 — калій-хлорид у концентрації 1:2000.

Courbe 5 Expérience № 69. Préparation Straub. Systoles en haut. 5 — chlorure de potassium 1:2.000, 6 — chlorpicrine 1:20.000, 7 — chlorure de potassium 1:2.000.



Крива 6. Дослід. 57. Препарат Straub'a. Систоли вгору. 2 — t-rae muscariae у розведенні 1:3000, 3 — хлорпікрин у розведенні 1:20.000, 4 — через 3 хвил., 5 — через 6 хвил., 6 — промивання Ringer'івським розчином.

Courbe 6. Expérience № 57. Préparation Straub. Systoles en haut. 2 — t-rae muscariae 1:3.000; 3 — chlorpicrine 1:20.000; 4 — au bout de 3 minutes; 5 — au bout de 6 minutes; 6 — lavage au Ringer.



сказати, що в механізмі діяння хлорпикрину на серце вплив його на *vagus* більш-менш звичайної ролі не відіграє.

Діючи хлорпикрином у концентрації 1:20.000 на серце, яке вже раніш було під впливом адреналіну в концентрації 1:200.000, ми спостерігали незначне збільшення систоли та уповільнення серцевих скорочень. При відмиванні розчином Ringer'a ми мали прискорення ритму серця.

Введений в серце адреналін у токсичній дозі (концентрація 1:10.000) давав спочатку збільшення систоли, зменшення діастолі, далі—зменшення систоли та діастолі, зменшення амплітуди, уповільнення та розлад ритму і, нарешті, спин серцевої діяльності у середньому положенні. У концентрації 1:20.000 хлорпикрин, введений в таке ж саме серце, відновляв його діяльність, збільшуючи систолу та амплітуду до норми впливу, мабуть, на самий серцевий м'яз (див. криву 4).

Адреналін, введений в серце після хлорпикрину, давав звичайну для нього картину впливу. Коли через серце, що нормально працювало, пропускали *sol. kalii chlorati* у концентрації 1:2000, серцева діяльність спинялась у діастолі. Діючи на таке серце хлорпикрином у концентрації 1:20.000, ми спостерігали відновлення роботи серця,— проте амплітуда тут не доходила до норми, як і число серцевих скорочень.

Коли таке серце промивали Ringer'івським розчином, спостерігалось значне збільшення амплітуди, прискорення ритму, збільшення систоли та діастолі. Коли ж через хлорпикринізоване (у концентрації 1:20.000) серце пропускали *sol. kalii chlorati* у розведенні 1:2000, воно швидко спинялось у систолі. Отже, тут спостерігається так званий перевернутий феномен діяння калію, який буває звичайно і після попереднього впливу на серце солей калію (див. криву 5).

Далі ми зацікавились питанням про вплив у таких же умовах кальцію. І виявилось, що коли через хлорпикринізоване серце пропускали *sol. calcii chlorati* у концентрації 1:2000, вплив був нормальний, тобто ми мали спин серцевої діяльності у систолі.

Хлорпикрин дає виразний вплив на серце, отруєне *t-rae muscariae*, а саме: при діянні випареної та розведеної у Ringer'івському розчині *t-rae muscariae* у концентрації 1:3000 ми мали зменшення систоли, уповільнення ритму, а через 1 хвил.— спин у діастолі.

У концентрації 1:20.000 на таке саме серце хлорпикрин давав спин його роботи, збільшення амплітуди, прискорення ритму, що навіть майже доходило до норми (див. криву 6).

При відмиванні Ringer'івським розчином спостерігалось далше чимале збільшення амплітуди та прискорення ритму.

#### Висновки.

1. На ізольоване серце жаби хлорпикрин, залежно від концентрації, дає двоякий вплив: або позитивний хроно-та інотропний (при концентрації 1:2.500.000 — 1:200.000) або негативний тоно-та хронотропний (у концентрації від 1:20.000 та вище). Граничні між цими концентрації дають мішану картину впливу з перевагою того чи того типу.

2. Границя діяння хлорпикрину на серце є розведення його в рідині, що живить серце, 1:5.000.000.

3. Концентрації від 1:2.500 і вищі дають систолічний спин серця, подібний до того, який буває при діянні речовин групи дигіталісу.

4. Хлорпикрин може сприятливо впливати на серце, отруєне токсичними дозами адреналіну, калію та *t-rae muscariae*.

5. Діяння хлорпикрину інтенсивніше позначається на серцях ослаблених, що перебувають у гіподинамічному стані.



6. Калій справляє на хлорпикринізоване серце перевернутий феномен впливу, спричиняючи систолічний спин замість діастолічного.

7. Вплив хлорпикрину на серце триває, доки в ньому є отрута, і швидко минає, коли цю отруту відмивають Ringer'івським розчином, — якщо вживають дози, які не спиняють серцеву діяльність. При високих же токсичних дозах, які спричиняють спин серцевої діяльності, вплив його на серце необоротний.

8. Хлорпикрин діє переважно на серцевий м'яз і, може, деякою мірою буджує *sympathicus*.

9. Наші дані про двофазне діяння хлорпикрину на ізольоване серце цілком збігаються з клінічними спостереженнями про такий самий вплив на серце у тварин при отруєнні різними його концентраціями.

#### Л і т е р а т у р а.

С. Н. Ручковский.— Хлорпикрин. 1930. Харьков.

Г. Д. Либерман.— Химия и технология отравляющих веществ. 1932. Ленинград.

Флюри, Гросс.— Отравление хлорпикрином. 1931. Харьков.

Н. А. Сошественский.— Токсикология боевых отравляющих веществ (БОВ). 1933. Москва.

## О влиянии хлорпикрина на изолированное сердце животного.

А. П. Лу жец к и й.

Фармакологическая лаборатория Одесского медицинского института  
(зав.— проф. С. В. Цыпанов).

Нами изучалось: 1) влияние хлорпикрина на изолированное сердце лягушек — *Ranae esculentae* по методу Straub-Fühner'a; 2) взаимное влияние на сердце хлорпикрина и некоторых других веществ: атропина, адреналина,  $KCl$ ,  $CaCl_2$  и *trae muscariae*.

#### В ы в о д ы.

1. На изолированном сердце лягушки, в зависимости от концентрации, можно наблюдать двоякое действие хлорпикрина: или положительное хроно-и инотропное (при концентрации 1:2.500.000—1:200.000) или отрицательное тоно-и хронотропное (в концентрации от 1:20.000 и выше). Пограничные между этими концентрации дают смешанную картину действия с преобладанием первого или второго типа.

2. Границей действия хлорпикрина на сердце является разведение его в жидкости, питающей сердце, 1:5.000.000.

3. Концентрации, начиная с 1:2.500 и выше, дают систолическую остановку сердца, подобную той, которая бывает при действии веществ группы дигиталиса.

4. Хлорпикрин может благоприятно влиять на сердце, отравленное токсическими дозами адреналина, калия и *t-rae muscariae*.

5. Хлорпикрин сильнее действует на сердца ослабленные, надыхающиеся в гиподинамическом состоянии.

6. Калий оказывает на хлорпикринизированное сердце извращенное действие — дает систолическую остановку вместо диастолической.

7. Действие хлорпикрина на сердце продолжается все время нахождения яда в нем и быстро проходит при отмывании сердца нормальным раствором Ringer'a (в случае применения доз, не дающих остановки сердца). При высоких токсических дозах, дающих остановку сердца, действие его на сердце необратимо.



8. Механизм действия хлорпикрина не связан с его влиянием на *vagus* и заключается, главным образом, в его влиянии на сердечную мышцу, — с некоторым, возможно, возбуждающим действием на *sympathicus*.

9. Наши данные о двуфазном действии хлорпикрина на изолированное сердце согласуются с клиническими наблюдениями о таком же двуфазном действии на сердце у животных при отравлениях разными концентрациями его.

## *De l'influence de la chlorpicrine sur le coeur isolé.*

*L. P. Lougetsy.*

*Laboratoire de pharmacologie de l'Institut de médecine d'Odessa  
(chef — prof. S. V. Tzyganov).*

Nous avons étudié l'action de la chlorpicrine sur le coeur isolé des grenouilles de l'espèce *Ranae esculentae* d'après la méthode de Straub-Fühner. D'un autre côté nous avons étudié l'action de la chlorpicrine sur le coeur soumis auparavant à l'action d'autres produits, tels que l'atropine, l'adrénaline,  $KCl$ ,  $CaCl_2$ , *t-rae muscariae*.

### *Conclusions.*

1. La chlorpicrine agit de deux façons différentes sur le coeur isolé de la grenouille, suivant le degré de concentration: elle a une action positive chrono-ou inotrope (concentration 1:2.500.000 — 1:1.200.000 ou bien une action négative tono-et chronotrope (concentration 1:20.000 et au-dessus). Les concentrations, comprises entre ces limites, présentent un tableau mixte ou prédomine l'un ou l'autre type.

2. La limite pour l'action de la chlorpicrine sur le coeur est représentée par une concentration de 1:5.000.000 dans le liquide qui alimente le coeur.

3. Les concentrations 1:2.500 et au-dessus produisent un arrêt systolique du coeur, semblable à celui qui peut être provoqué par l'action des produits du groupe de la digitale.

4. La chlorpicrine peut avoir une action favorable sur un coeur intoxiqué par des doses toxiques d'adrénaline, de  $K$ , de la *t-rae muscariae*.

5. La chlorpicrine agit plus fortement sur un coeur affaibli, dans un état hypodynamique.

6. La potasse produit sur le coeur chlorpicrinisé un effet pervers; c'est-à-dire un arrêt systolique au lieu d'un arrêt diastolique.

7. L'action de la chlorpicrine sur le coeur dure tant que le poison se trouve dans le coeur et cesse rapidement au lavage du coeur par une solution normale de Ringer-Locke (dans le cas de doses qui ne provoquent pas l'arrêt du coeur). Dans le cas des fortes doses toxiques qui provoquent l'arrêt du coeur, l'action de la chlorpicrine sur le coeur est irréversible.

8. Le mécanisme de l'action de la chlorpicrine est indépendant de son action sur le nerf vague, il consiste principalement dans son action sur le muscle du coeur et une certaine action excitante sur le système sympathique.

9. Nos données, relatives à l'action à deux phases de la chlorpicrine sur le coeur isolé, sont confirmées par des observations cliniques sur l'action pareille chez des animaux, intoxiqués par différentes concentrations de ce poison.

## П О М И Л К И

У № 2 нашого журналу в статті доц. М. С. Бєленького та ін. „Десенсибілізаційний вплив ультрафіолетового проміння при гіперергічних запаленнях (артритах)“ трапилися такі помилки:

Стор.	Рядок	Надруковано	Має бути
79	4 згори	Р. Е. Френкель	Р. Н. Френкель
79	4 "	С. А. Троїцька	Е. А. Троїцька
79	10 "	Діхеріхе	Дітеріхе
80	11 знизу	сенсibiliзації	десенсибілізації
81	9 згори	сенсibiliзаційного	десенсибілізаційного
81	28 "	Френкеля	Френкель
81	18 знизу	білку і загальних глобулінів	загального білку і глобулінів.
83	табл. 4	2 год. 9 хв. 2 9 "	2 роки 9 міс. 2 9 "
		(увесь стовбчик)	(увесь стовбчик)
84	17 згори	сенсibiliзації	десенсибілізації
84	27 "	часті	участь

## П О М И Л К И

У № 4 журналу „Експериментальна Медицина“ трапилися такі помилки:

Стор.	Рядок	Надруковано	Має бути
72	3 згори	А. П. Лужецький	І. П. Лужецький
73	27 "	1:1.000.000	1:100.000
76	26 "	солей калію	солей кальцію
76	34 "	спин у діастолі	пожвавлення в діастолі
88	9 "	1935 року бібліотека виписала такі іноземні журнали:	1935 року бібліотека серед інших іноземних журналів виписала такі:
88	28 "	1365 абонентів	365 абонентів.



~~12 4489~~  
П 48783

# Экспериментальная Медицина

Шошесялний журнал



№ 4

Квітень  
Avril

1936

La médecine  
expérimentale

Держмедвидав