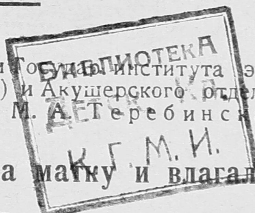


Таким образом, в зависимости от влияния гормонов на количество циркулирующей крови намечаются две основные группы их, а именно: одна повышает массу циркулирующей крови, другая понижает ее. У одних гормонов это свойство выражено более отчетливо, у других оно менее ярко. Гормоны, имеющие отношение к парасимпатической нервной системе дают понижение количества циркулирующей крови, и, наоборот, гормоны симпатикотропные — повышают это количество. При этом нужно отметить, что упомянутое действие гормонов является процессом не простым, а весьма сложным. Если в первой нашей работе о влиянии некоторых фармакологических средств (т. наз. *cardiaca*) на количество циркулирующей крови мы отметили зависимость этого влияния от дозы вещества, т. е. большие дозы дают и более разительный эффект действия препарата, то в опытах с гормонами мы этой зависимости для многих препаратов отметить не можем.

Увеличение дозы вещества не всегда дает усиление первоначального результата, и мы, вводя более сильные дозы в надежде получить и более яркий эффект, не получали ожидаемого, а при некоторых гормонах получали даже обратный результат. Так, адреналин в меньших дозах давал уменьшение количества циркулирующей крови, в более сильных дозах давал, наоборот, увеличение ее. Точно также при оценке результатов, полученных при применении питуитрина, мы должны учесть сложность состава этого препарата, включающего в себя целый ряд гормонов с различным физиологическим действием на организм отдельных компонентов.

Нам кажется, что данные наших опытов несколько приоткрывают завесу над влиянием гормонов на кровообращение и дают нить к пониманию этого воздействия. Различное влияние гормонов на кровообращение намечает вехи их практического применения при различных формах сердечно-сосудистой недостаточности. Практическому врачу при оценке действия того или иного препарата на организм необходимо знать влияние данного гормона на состояние кровообращения, дабы более рационально применять его у постели больного. Это положение приобретает особое значение теперь, когда рынок все более и более обогащается различными препаратами гормонов, которые создают большой соблазн в применении их без достаточного критического отношения к ним.

Из отдела фармакологии и эндокринологии Государственного института экспериментальной медицины (завед. проф. В. В. Савич) и Акушерского отделения больницы им. Свердлова (завед. пр.-доц. М. А. Терехинская).



О влиянии фолликулина на матку и влагалище.

Д-р А. В. Попов.

Работами американских авторов точно установлена зависимость между функциональным состоянием яичника и процессами, происходящими в слизистой матки и влагалища у лабораторных животных.

Пользуясь этой зависимостью можно точно установить не только наличие гормона яичника, но и точно определить его количество.

Zondek и Aschheim нашли, что только яичник, а при беременности и плацента продуцируют половой гормон. Относительно локализации гормона в яичнике женщины установлено, что ни зародышевый эпителий, ни строма, ни примордиальные фолликулы гормона не содержат. Гормон находится в стенке фолликула, в фолликулярной жидкости, достигая ко времени лопанья в среднем 10—12 мышинных единиц.

В последнее время Loewe, Allen и Doisy, Laqueur Bute-pand и Marrian получили женский половой гормон не только в водном растворе, но и в кристаллическом виде. Женский половой гормон, названный впервые Klein'ом фолликулином, представляет собой стойкое вещество: он не изменяется от действия кислот и щелочей и выдерживает температуру до 200. Его формула приблизительно соответствует $C_{21}H_{36}O_2$.

Количественное определение гормона до сих пор происходит биологически и выражается в мышинных единицах. Это наименьшее количество гормона, которое вызывает у предварительно кастрированной мыши течку, считается за единицу. Bute-pand дозирует его по весу. Одна мышинная единица равняется 0,000125 миллиграмма кристаллической субстанции.

Сначала фолликулин получили из яичников животных, экономически это невыгодно. В 1927 г. Zondek и Aschheim доказали, что в моче беременных женщин гормон находится в очень больших дозах, достигая к концу беременности 10—12 тысяч единиц в литре мочи.

Производство гормона происходит в таких избыточных для организма количествах, что гормон в неиспользованном виде выделяется с мочей, Избыток гормона в организме наблюдается не только при беременности, но и помимо ее. По Siebke—здоровая небеременная женщина от одной менструации до другой выделяет от 200 до 250 единиц, Schuschania приблизительно такое же количество определяет в кале.

Методы этих авторов дают возможность определять количество гормона у любой пациентки, а это весьма существенно при инкреторных нарушениях.

Ни одна область внутренней секреции не обладает таким количественным анализом, как секреция яичника.

Получить гормон в водном растворе можно различными способами. Наиболее простой—это метод омыления. В немецких работах метод изложен так, что допускает различное толкование, поэтому опишу, как получал лично я, чтобы любой врач, даже на участке мог получить этот гормон.

Свежая моча беременных, лучше второй половины беременности, слабо подкисляется уксусной кислотой, профильтровывается и смешивается с эфиром. Энергично долго встряхивается, и оставляется на сутки. Встряхивается несколько раз за это время. Гормон находится в моче в соединении с липоидами, поэтому эфир, растворяющий липоиды, легко экстрагирует гормон. Эфир сливается и выпаривается на водяной бане или опустив сосуд в горячую воду; получается желтоватый осадок. Теперь надо отделить гормон от липоидов, что совершается омылением. К осадку добавляют 2% раствора едкого натра и ставят на сутки в термостат при температуре 60°. Спустя сутки вновь прибавляют эфир. Гормон принадлежит к неомыляющейся части, переходит в эфир. Последний вновь выпаривают и к осадку прибавляют воду. Таким способом можно получить гормон любой концентрации; например из 500 к. с. перевести в 5 к. с. воды, т. е. сконцентрировать в 100 раз.

Мои опыты преследовали цель выяснить вопрос о влиянии длительного введения фолликулина на матку и влагалище у белых мышей. Для этой цели взрослым кастрированным самкам, спустя 6 недель после кастрации, ежедневно вводилось под кожу по одной единице гормона два раза.

В среднем через 80 часов появлялась течка, — в мазках из влагалища чистая стадия глыбок, т. е. ороговевший эпителий. Течка длится так долго, как долго длится действие инъекции гормона.

Следовательно в организме животного создается условие, соответствующее наличию в яичниках зрелых фолликулов или, вернее, наличию в них персистирующих фолликулов.

Ради экономии я ограничусь лишь самым минимальным описанием опытов.

Контрольные животные. Матка тонка, поперечник раза в 3 меньше, чем у некастрированных, продольные складки сморщенные. Микроскопически: просвет полости матки состоит из сообщающихся узких щелей, эпителий низкий кубический, ядра красятся неинтенсивно. Желез нет. Влагалище: вход втянут внутрь и закрыт. Микроскопически: эпителий состоит из 1 ряда базальных и 2—3 рядов полигональных клеток. Никаких следов ороговения эпителия. В мазке из влагалища стадия покоя, т. е. слизь лейкоцита и эпителий.

Испыгуемые на гормон животные. Группа животных, 6 штук, убиты спустя 12 суток после начала течки или спустя 16 суток после первой инъекции гормона. Матка толще даже в сравнении с некастрированным животным. Резко бросается в глаза сеть кровеносных сосудов по своей многочисленности и широте диаметра. Микроскопически: бухтообразные выступы в просвет маточной полости. Эпителий цилиндрический высокий. Толстый гиперемированный мышечный слой матки. Резко увеличено количество желез. Железы расположены группами по 5—8 штук вместе, каждая группа представляет вид сетки. В некоторых группах границы между отдельными железами состоят из двух слоев кубического эпителия, соответствующего эпителию каждой железы. Местами границы между отдельными железами состоят из одного слоя плоских клеток, ядро которых не имеет точных границ и очень слабо красится. Местами перегородка между отдельными железами начинает исчезать. Повидимому, происходит слияние просвета желез с образованием железы со значительно большим диаметром. В этих случаях, как правило, в полости желез находятся кучки лейкоцитов. Играют ли они роль фагоцитов или доставляют протеолитический фермент для разрушения перегородок между отдельными железами, вопрос остается открытым.

Влагалище раскрыто, слизистая цианотичная. Стенки толстые, гиперемированные. Эпителий состоит из слоя базальных и из 10—12 слоев полигональных клеток, над которыми расположен слой гомогенной массы, интенсивно красящийся эозином, на поверхности отторгающийся. Это слой ороговевших клеток поверхностного эпителия влагалища.

В мазках течка, т. е. чистая стадия глыбок. Между этими двумя опытами произведена целая серия других, когда животные убивались через 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 и т. д. дней после первой инъекции фолликулина.

Опыты эти преследовали цель установить те начальные изменения, которые появляются в половом аппарате животных под влиянием гормона

с одной стороны и нарастание уже подмеченных изменений с другой стороны. Как результат этих наблюдений можно отметить следующее:

Первые изменения, которые удалось отметить, наступают через 35—40 часов после первой инъекции и проявляются они со стороны сосудов, последние увеличиваются по количеству и диаметру. Особенно демонстративно это явление микроскопически спустя 3 суток.

Изменение влагища, достигнув на 6-ые сутки максимума, дальше не прогрессирует. Изменение матки далее описанного не происходит.

Течка у упомянутых животных происходит периодически через каждые 5—6 дней и длится в среднем 10—12 часов. Она складывается из нескольких стадий. Стадия покоя, когда в мазках находятся слизь лейкоцита и эпителий, соответствует началу созревания фолликулов яичника, для пролиферации—в мазках одни лишь неороговевшие клетки эпителия—стадия пролиферации соответствует наличию больших фолликулов и стадия течки—в мазках глыбки, соответствует наличию готовых к лопанью фолликулов и, наконец, четвертая стадия соответств. наличию желтого тела в яичнике. В мазках в это время много лейкоцитов, слизь и отдельные глыбки.

Первые три стадии можно вызвать искусственно, дело лишь в количестве и длительности вводимого гормона.

Цикличность явлений, происходящих во влагище грызунов, наблюдаются и у высоко организованных животных, и по последним данным и у человека.

В 1927 году Allen установил циклические изменения, зависящие от функционального состояния яичника, у обезьян—*macacus-rhesus*. Он наблюдал при естественном течении процессов и вызывал их искусственно после кастрации введением гормона.

Приблизительно с этого времени появилось много работ, уделявших вопросу исключительное внимание. K. Dierks на микроскопических срезах нашел морфологически различные слои слизистой влагища женщин. Он обнаружил три слоя: функциональный, межэпителиальный слой или зона ороговения и базальный слой. Функциональный слой отторгается во время кастрации.

Pankow—имел возможность гистологически исследовать кусочки, взятые у совершенно здоровых женщин по 4 раза за менструальный период и полностью подтвердил данные K. Dierks'a.

Adler находит первые признаки построения эпителия на 9-тый день после месячных. Максимальная высота слоя достигается перед менструацией. Аналогичные данные получены другими авторами: Moser, Lindemann, Ruccioni, Wagner и Corner (Америка).

Анализируя, приводимые здесь работы, следует допустить, что во влагище женщины происходят циклические изменения, которые зависят от гормона яичника. Правда, нет точного параллелизма между циклом месячных и изменением слизистой: объясняется это, повидимому, тем, что различные индивиды выделяют различное количество гормона и нет строгой зависимости между нарастанием количества гормона с приближением срока менструаций. В силу этого, нет такой точности и определенности в циклических явлениях у человека, как это наблюдается у организмов более простых.

Из наших опытов видно, что влагалище животных, достигнув определенного развития, выражающегося главным образом в росте полигонального слоя и слоя орогования, дальше не изменяется. Этот максимум остается постоянным сколько бы ни вводили гормона.

Изменения матки носят иной характер. Достигнув определенной величины, рост матки дальше не прогрессирует, а происходит увеличение количества и размера желез, принимая патологический характер. В наших опытах длительность течки была в 12 раз больше нормальной.

Мы искусственно создали условия в половом аппарате, аналогичное наличию персистирующего фолликула в яичнике.

У человека персистирующий фолликул наблюдается не так редко.

В яичнике созревают новые фолликулы, но они по той или иной причине не лопаются, овуляции не происходит, они остаются в зрелом состоянии, иногда довольно долго. По R. Meyer'у они гипертрофируются, отдельные зрелые фолликулы могут погибать перед овуляцией, но вскоре же заменяются новыми, которые и поддерживают повышенное количество гормона. Эндометрий находится под влиянием длительного и повышенного воздействия гормона.

В созревшем фолликуле женщины находится в среднем $1\frac{1}{2}$ —2 к. с. жидкости, содержащей, по Цондеку, 10—12 мышиных единиц гормона. При гипертрофии фолликула и увеличении количества их, количество гормона будет больше. Образовавшийся гормон быстро переходит в общий поток крови, отсюда мы также его получаем по способу несколько иному, чем из мочи.

На первый взгляд может казаться странным, что у человека при сравнительно незначительном количестве гормона в фолликуле может быть вызвано патологическое состояние в эндометрии. Здесь, повидимому, происходит такое явление, как в гипофизе при беременности или в щитовидной железе при базедовой болезни, когда вследствие быстрого поступления гормона в кровь, в самой железе гипофиза остаются минимальные количества, а в патологически измененной щитовидной железе находится иногда меньше тироксина, меньше йода, чем у здоровой, когда доказано, что тироксин вырабатывается измененной железой.

При персистирующем фолликуле состояние эндометрия характеризуется главным образом glandулярно-кистозидной гиперплазией, т. е. железы неправильной формы, кистозидно изменены, увеличены и многочисленны. Получается картина, по Мейеру, нехарактерная ни для какой фазы менструального цикла.

Клинически—длительное кровотечение.

Проводя же параллель между состоянием фолликулярного аппарата яичника при персистирующем фолликуле и состоянием слизистой с одной стороны и длительным введением гормона и состоянием матки и влагалища в опытах с другой стороны, приходится сделать заключение, что между этим процессом имеется много общего.
