

Отдел IV. Обзоры, рецензии, рефераты и пр.

Из Терапевтической клиники им. проф. Р. А. Лурия Гос. института усовершенствования врачей им. В. И. Ленина в Казани (дир. проф. Р. И. Лепская).

Новейшие данные о роли передней доли гипофиза в обмене веществ.

Э. Р. Могилевский.

Если учесть командное положение, которое гипофиз по современным воззрениям занимает в системе эндокринных желез, и сопоставить это с той ролью, которую многие эндокринные железы играют в обмене веществ, то будут совершенно констатируемы и естественны многочисленные попытки выделения из гипофиза специальных гормонов, регулирующих обмен веществ. Поиски специальных гормонов обмена в гипофизе тем более оправданы, что ряд клинических фактов прямо наталкивал на мысль об участии гипофиза в обмене веществ. Так, давно известно, что при акромегалии очень часто (в 40% по Evans'у и 25—40% по Housaу) наблюдаются нарушения углеводного обмена. В последние годы (1932) при акромегалии отмечены: высокая гликемия натощак, повышенный почечный порог для сахара, сильная и длительная фаза гипогликемии после пищевой гипергликемии, уменьшенная гипергликемическая реакция на сахар и адреналин и поразительная чувствительность к инсулину (Luske). При гипофизарном ожирении Faltа находил повышенную способность к усвоению сахара. У гипофизарных карликов находили сахар крови на нижней границе нормы (Zondek), часто усиленную гипергликемическую реакцию на сахар и адреналин и повышенную реакцию на инсулин (Luske).

Кроме клинических данных о связи некоторых нарушений обмена с изменениями гипофиза, имеются и забытые до последнего времени экспериментальные наблюдения Cushing'a (1911 г.) о том, что удаление гипофиза повышает выносливость к сахару.

Однако все эти наблюдения оставались отдельными, разрозненными фактами и не были объединены какой-нибудь оплодотворяющей их общей идеей. Они привлекли к себе внимание и нашли должную оценку только с тех пор, как Housaу и Magenda опубликовали в 1924 г. и свои известные, многократно сейчас проверенные опыты о том, что гипофиз-эктомированные (г.-э.) собаки обладают резко повышенной чувствительностью к инсулину.

Для экспериментального решения вопроса о роли той или иной железы внутренней секреции экспериментальная эндокринология обычно пользуется методом экстирпации, имплантации и инъекциями экстрактов данной железы.

Удаление гипофиза оказывает сильное влияние на сахарный обмен. Подавляющее большинство аа. отмечает значительно пониженный уро-

вень сахара крови после гипофизэктомии (Houssay, Lucke, Heydemann и Hechler, Marks и White, Collip и др.). Эта гипогликемия, развивающаяся после гипофизэктомии (г.-э.), особенно резко выражена натощак и при незначительном даже голодании. Так, Mahoney указал, что кахексия, которая начинает развиваться у молодых животных уже через 24—36 часов после гипофизэктомии, зависит от падения сахара крови и что длительным подвозом большого количества сахара можно избежать кахексии, не останавливая развития других признаков отсутствия гипофиза (напр. нарушение роста). Collip сообщает, что в тех случаях, когда г.-э. обезьяны в течение некоторого времени отказывались от приема пищи, у них быстро развивалась резкая гипогликемия (в одном случае сахар крови дошел до 27 mg%) с явлениями комы, которая быстро устранялась инъекцией концентрированного раствора глюкозы. В связи с гипогликемией натощак естественно было бы ждать и большую выносливость г.-э. животных к нагрузке глюкозой. Однако в эксперименте эта повышенная толерантность к углеводам отмечена не всеми. В то время как Sakamoto и Saito находили у г.-э. кроликов повышенную толерантность к углеводам, Houssay не отмечает этого, а Lucke и сотр. в опытах на собаках, у которых через небо вызывалось изолированное повреждение передней доли гипофиза, наряду с сильным падением сахара натощак (на 20,4% ниже нормы), отмечают после нагрузки глюкозой даже усиленную гипергликемию. Biosotti, вводя внутривенно 1,0 глюкозы pro kilo веса 14 собакам без гипофиза, 5—с повреждением *tuber cinereum* и 10—контрольным, нашел у г.-э. животных более затяжное падение гипергликемической кривой, чем у контрольных, т. е. имеется не увеличение, а уменьшение толерантности.

Удовлетворительного объяснения указанных расхождений в настоящее время еще не существует. Повидямому, помимо различной методики в опытах отдельных авторов, надо считаться и с возможностью повреждения во время удаления гипофиза близлежащих отделов промежуточного мозга, играющего исключительно важную роль в регуляции всего обмена веществ. Известное значение должно иметь и состояние питания животного, предшествовавшее опыту. В зависимости от последнего обстоятельства находится гликогенный запас печени, который играет громадную роль в проявлении той или иной реакции со стороны сахара крови на экзо- и эндогенные раздражения. Косвенным подтверждением такой возможности может быть служит то, что и гипогликемия, отмечавшаяся многими как обязательный спутник г.-э., судя по дальнейшим работам (Houssay, Malamud и др.), не обязательна и появляется только натощак и при голодании, а при достаточном питании сменяется нормальной картиной сахара крови.

Гипогликемия, легко наступающая у г.-э. животных натощак, а после небольшого голодания могущая привести животное и к смерти, является косвенным доказательством того, что с удалением гипофиза из организма исчезает какой-то тормоз, присутствие которого противостояло действию инсулина. Это положение еще больше подкрепляется опытами с введением таким животным инсулина. Даже после малых доз инсулина гипогликемия у г.-э. животных так сильна, что может повлечь за собою опасные явления шока. Эта повышенная чувствительность к инсулину

после удаления гипофиза единодушно отмечается всеми авторами (Houssay и Magenda, Lucke и др.).

Повышенная чувствительность г.-э. животных к инсулину очень напоминает явления, наблюдаемые у животных, лишенных надпочечников, так как и у последних наступающую после инсулина гипогликемию очень трудно, а во многих случаях невозможно ликвидировать дачей сахара и адреналина (Lucke, Heydemann и Hande). Это проливает некоторый свет на факторы, участвующие в создании вызванных г.-э. нарушений углеводного обмена и, как увидим ниже, позволяет выявить механизм, при помощи которого гипофиз осуществляет свое вмешательство в углеводный обмен.

Исследования над действием адреналина у г.-э. животных дали разноречивые результаты. В то время как Lucke и сопр. находили у г.-э. собак усиление гипергликемии после адреналина, Corkiel, Marks и White наблюдали у кроликов понижение адреналиновой гипергликемии. Повидимому, и здесь, как и при нагрузке глюкозой, имеет значение состояние животного в момент опыта.

Из работ Houssay известно, что сахар крови у г.-э. собак обнаруживает большую нестойкость и дает очень резкие колебания даже там, где у нормального животного можно отметить небольшое отклонение. Так, разница между уровнем сахара крови натощак и после еды может дать у них скачок от 100 до 300 mg%.

Исследовано и действие на г.-э. животных такого гипергликемизирующего агента, как морфий. Эти исследования, проведенные главным образом школой Houssay'я, показали, что г.-э. значительно понижает гипергликемию и гликозурию, вызванную указанным выше агентом.

Гликоген печени согласно ряду работ Houssay и сопр. у г.-э. жаб и кроликов понижен; у собак — мало изменен; это понижение гликогена менее выражено и менее постоянно в мышцах. Уменьшение гликогена печени после г.-э. не всеми впрочем подтверждается (Pflusch, Greigner и Lowi) да и не совсем понятно, так как исчезновение гипергликемии после экстирпации гипофиза можно было бы истолковать как результат недостаточного гликогенолиза, а гипергликемию после инъекций экстрактов передней доли — как следствие усиленного гликогенолиза.

Блестящей и яркой демонстрацией той роли, которую гипофиз играет в регуляции углеводного обмена, явились опыты Houssay и сопр., которые показали (1930 г.), что, если у животного с экспериментальным диабетом, вызванным удалением pancreas'a, своевременно удалить и гипофиз или повредить переднюю долю его, то все типичные проявления диабета (гипергликемия, гликозурия, апидоз и др.) исчезают или сильно ослабевают. Наоборот, имплантация таким животным передней доли вызывает возврат всех исчезнувших симптомов диабета. Эти классические работы в дальнейшем многократно были повторены и подтверждены многими авторами. Они явились отправным пунктом для более глубокого изучения роли гипофиза в обмене веществ.

Итак, изучение роли гипофиза в углеводном обмене при помощи метода гипофизэктомии (с удалением всего гипофиза или только передней его доли) показали, что у животных, лишенных гипофиза (или его передней доли): 1) развивается гипогликемическая картина крови, которая чрезвычайно легко (даже при кратковременной задержке в подводе пищи)

может переходить в гипогликемический шок и даже закончиться смертью, 2) чувствительность к инсулину резко повышена (даже очень маленькие дозы инсулина могут давать гипогликемический шок), 3) факторы, вызывающие гипергликемизирующее действие (морфий и др.), оказываются менее эффективными, чем у нормальных животных, 4) гликогенные запасы большей частью уменьшаются, 5) клинические проявления экспериментального диабета резко уменьшаются и даже могут исчезнуть. Некоторые из этих симптомов (гипогликемия, повышенная чувствительность к инсулину) отмечены и у гипофизарных карликов, где есть все основания думать о пониженной функции передней доли гипофиза.

Все эти данные, а в особенности влияние г.-э. на экспериментальный диабет и возобновление симптомов диабета после имплантации гипофиза или инъекции экстрактов передней доли, по-новому поставили вопрос о факторах, регулирующих в норме и патологии обмен углеводов.

В 1932 г. Houssay и, независимо от него, Evans нашли, что при помощи инъекций экстрактов передней доли гипофиза (п. д. г.) можно у совершенно нормальных до того животных вызвать гипергликемию и гликозурию. Ежедневное введение собакам экстракта п. д. г. давало уже через 3—5 дней гипергликемию, гликозурию, кетонурию, повышение уровня липоидов и холестерина в крови и др. симптомы, т. е. явления, наблюдаемые при диабете у людей и после удаления pancreas'a у животных. Действие экстрактов не непосредственное, а кумулятивное, так как эффект начинает нарастать после некоторого латентного периода (1—3 дня). Экстракт п. д. г. действует безотказно и его гипергликемизирующее действие лучше проявляется у хорошо питаемых животных. Прекращение инъекции или уменьшение пищи возвращает все к норме. Действие экстракта специфично, так как инъекция экстракта, добытого по тому же методу из других органов, не оказали никакого воздействия на сахар крови. Гликемическая кривая у животных, получавших инъекции экстракта п. д. г., доходит до большей высоты и имеет более затяжное течение, чем в норме (Biasotti), а реакция на инсулин вместо падения может дать даже подъем сахарной кривой. В дальнейшем выяснилось, что ряд нарушений углеводного обмена, связанных с удалением всего гипофиза или п. д. г., исчезают после инъекций экстрактов п. д. г. Так, напр.: 1) Инъекция экстракта п. д. г. не только уменьшают повышенную чувствительность к инсулину г.-э. животных, но при достаточной дозе эти инъекции могут даже вызвать сверхкомпенсацию и дать гипергликемию (Lucske и сотр. di Benedetto). При длительной даче экстракта п. д. г. такие г.-э. животные могут в течение долгого времени переносить инъекция инсулина. 2) Инъекция экстракта п. д. г. усиливают гипергликемизирующее действие морфия и адреналина (Houssay и Biasatti). 3) Ослабленные или исчезнувшие после г.-э. явления диабета у депанкреатизированных животных после имплантации п. д. г. или инъекций экстракта из нее снова возобновляются (Houssay). 4) Резко усиливается картина экспериментального диабета у животных с сохраненным гипофизом. Так, инъекция экстракта п. д. г. вызывает у животных, лишенных pancreas'a, в несколько раз более высокий подъем сахара крови, чем у нормальных, и появление сильной гликозурии. Если же диетой и инсулином привести такое животное к нормогликемии и ангиликозурии, то после введения экстракта п. д. г., животное снова ста-

новится диабетическим; прекращение подвоза этого гормона снова восстанавливает прежнюю установку обмена.

Как видно из изложенного, по своему действию на углеводный обмен гормон п. д. г. выступает как яркий физиологический антагонист инсулина. Это дало основание Lucke назвать этот гормон „контраинсулярным гормоном гипофиза“. Houssay считает данный термин неудачным, так как его опыты показали, что этот гормон вызывает повышение сахара крови и после удаления pancreas'a. Еще менее удачен термин „диабетогенный гормон“, так как по смыслу данного слова пришлось бы допустить, что п. д. г. содержит гормон, физиологическая роль которого сводится к вызыванию диабета. Пожалуй, наиболее осторожным надо признать термин „гормон п. д. г., повышающий сахар крови“, предлагаемый Collip'ом. Это несколько громоздкое название лучше выразить в русской транскрипции словом „сахароповышающий“ гормон гипофиза или заменить термином „гипергликемизирующий“.

Нами сознательно опущены работы, которые склонны связать результаты опытов над г.-э животными с повреждением серых ядер промежуточного мозга. Работы Camus и Roussy, Roussy и Mosinger'a, Collin'a, Leschke и др. о связях гипофиза с субталамической областью, открывая совершенно новую и интересную страницу в изучении вопросов вегетативной регуляции обмена, сами по себе заслуживают отдельного изложения.

Перечисленными до сих пор опытами был завершён первый этап исследований. Роль гипофиза, в частности передней его доли, в углеводном обмене была доказана с достаточной убедительностью.

Для завершения всей цепи доказательств не хватало нескольких звеньев. Оставалось решить основной вопрос: является ли действующее на углеводный обмен вещество физиологически самостоятельным, а может быть и химически специфицированным гормоном, или воздействие на углеводный обмен осуществляется при помощи других „тройных“ гормонов, которые через соответствующие эндокринные железы и воспроизводят наблюдавшиеся изменения углеводного обмена; если такой специфический гормон существует, то каковы 1) его свойства (физические и химические), 2) методы добывания и 3) механизм его действия.

По первому вопросу казалось очень вероятным участие щитовидной железы, так как, с одной стороны, известно было и раньше, что гормон щитовидной железы оказывает действие на углеводный обмен, с другой стороны, имелись факты, свидетельствовавшие об участии тиреотропного гормона п. д. г. в обмене углеводов (уменьшение гликогена печени под влиянием тиреотропного гормона—Eitel и Loeser, изменение сахара крови—Horsters). Но опыты Houssay на жабах с удаленным гипофизом и pancreas показали, что инъекции экстрактов п. д. г. оказывают на этих животных „диабетогенное“ действие, независимо от того, сохранены ли у них или удалены щитовидная железа, половые железы, почки, легкие и пищеварительный тракт. Единственный орган, при отсутствии которого диабетогенного эффекта не получается, это—печень.

Lucke, Neudemann и Duensing, исходя из своих опытов на собаках, тоже высказываются за то, что оказывающий „диабетогенное“ действие гормон передней доли не связан со щитовидной железой, не идентичен с тиреотропным гормоном, а также не имеет отношения к пролактину,

так как применение пролана и тиреотропного гормона не позволило установить на депанкреатизированных животных заметного влияния на сахар крови и мочи.

Наибольшую дискуссию вызывает вопрос об идентичности гормона, повышающего сахар крови, с фактором, вызывающим изменения в обмене жиров, так наз. „гормоном жирового обмена“ или „кетогенным“. Не входя сейчас в обсуждение этого спорного вопроса (см. ниже), отметим только, что имеются опыты, говорящие в пользу независимого друг от друга существования „диабетогенного“ и „кетогенного“ гормона.

Таким образом, действующее на сахар крови вещество, добытое из п. д. г., физиологически не идентично с другими гормонами, выделенными из гипофиза и, повидимому, является отдельным, самостоятельным гормоном.

По данным Houssay, Luskе добытое из п. д. г. вещество, повышающее сахар крови, растворимо в воде, при встряхивании с эфиром, хлороформом, бензином, абсолютным алкоголем не выходит в значительных количествах из водного раствора, к изменениям реакции среды стабильно, но очень чувствительно к повышению температуры (становится недействительным уже при коротком воздействии температуры). Houssay и Viazotti приготовили из мочи экстракт, обладающий довольно эффективным действием на сахарный обмен. Из-за экономии места мы не приводим здесь техники добывания гормона из гипофиза и мочи; интересующихся отсылаем к подлинным работам Houssay и сотр.

Имеются некоторые основания думать, что гормон, повышающий сахар крови, циркулирует и в крови. Керінов и Petit-Dutailis нашли, что кровь диабетической собаки обладает способностью вызывать гипергликемию у здоровых, причем эта способность не увичтожается дозой инсулина, приводящей кровь этой диабетической собаки к нормогликемии. Этим исследователям удалось изолировать из диабетической крови вещество, обладающее гипергликемизирующей способностью. В последней своей работе Керінов сообщает, что гипергликемизирующее свойство диабетической крови после удаления гипофиза исчезает, а после инъекции экстракта п. д. г. снова восстанавливается. Эти последние данные Керінов'a, а также интересные опыты Anselmino и сотр. открывают совершенно новые пути изучения углеводного обмена и роли гипофиза, как основного регулятора этого обмена.

Каков же механизм действия гормона п. д. г., повышающего сахар крови. Исходя из того, что инъекция экстракта п. д. г. дает повышение сахара крови только при удалении одного надпочечника, а после удаления обоих надпочечников повышение сахара не наступает, Luskе, Heudeman и Handel считают, что для проявления действия экстракта п. д. г. необходимо существование хотя бы одного функционирующего надпочечника. Повышение сахара крови, вызванное инъекциями экстракта п. д. г., в конечном счете зависит, по их мнению, от секреции адреналина. Надпочечники являются по отношению к п. д. г. подчиненным органом, реализующим идущие от гипофиза импульсы к повышению сахара крови.

Для того, чтобы установить, осуществляется ли гипофизарное воздействие на надпочечники, а через них на углеводный обмен, гуморально или неврокринно, Luskе и сотр. денервировали надпочечники и при этом нашли, что инъекции адреналина или инсулина давали сильную

реакцию, а инъекция экстракта п. д. г. в таких условиях не давала подъема сахара. Аналогичный характер имели опыты химической блокады симпатического нерва препаратами эрготина (крутое падение гипергликемической кривой, вызванной предшествовавшей инъекцией экстракта п. д. г.). Кроме того удалось установить следующие факты, характеризующие механизм действия повышающего сахар гормона передней доли: 1) непосредственное введение экстракта через субокципитальный прокол черепа давал быстрый, сильный и длительный подъем сахара крови, чего не было при введении физиологического раствора или инактивированного препарата; 2) при даче наркотиков, понижающих возбудимость мозговых центров, инъекция гормона не в состоянии вызвать подъема сахарной кривой даже при непосредственном введении в liquor, а имеющийся под влиянием предшествовавшего воздействия гормона подъем сахарной крови быстро падает; 3) внутривенное введение кролику натошак liquor'a неподготовленной собаки не дает эффекта, тогда как введение liquor'a собаки, которой предварительно введен экстракт п. д. г., дает резкий подъем сахарной кривой. Все эти наблюдения, систематически приведенные в большой серии работ Luskе и сотр., позволили ему построить довольно стройную теорию механизма действия так наз. „контраинсулярного“ гормона гипофиза. По этой гипотезе гормон поступает через infundibulum в liquor и действует там непосредственно на мозговые центры. Импульс, полученный мозговыми центрами, передается по симпатической нервной системе к надпочечникам, а выделяющийся в ответ на это раздражение адреналин, путем воздействия на запасы гликогена в печени, осуществляет в конечном итоге это гипергликемизирующее действие экстрактов п. д. г.

В гипотезе Luskе о механизме действия „контраинсулярного“ гормона самой интересной является мысль о неврокрии (непосредственное действие гормона на мозговые центры). Такая возможность прямого действия гормонов гипофиза на мозговые центры блестяще продемонстрирована Cushing'ом (в его докладе на международном съезде физиологов в 1932 г. в Италии) в отношении гормонов задней доли гипофиза.

Однако механизм регуляции углеводного обмена гормонами п. д. г., по видимому, не так прост и схематичен, как это рисуется по гипотезе Luskе. Циркуляция в крови диабетиков гипергликемизирующего вещества, действие которого не уничтожается инъекциями инсулина (Keripov), показывает, что гормон углеводного обмена п. д. г. может влиять не только неврокрийно, но и гуморально. При обычных физиологических условиях действуют, вероятно, оба механизма, причем нервный механизм используется в экстренных случаях, когда организм нуждается в быстром выбрасывании в кровь достаточного количества сахара. Эти два механизма не исключают, а дополняют друг друга в работе по обеспечению оптимального для потребностей организма уровня сахара в крови.

Но и это допущение еще не решает всей сложности проблемы о механизме действия „контраинсулярного“ гормона п. д. г. Наблюдения Barnes'a, Regan'a и Nelson'a над понижением сахара крови у депакреатизированных собак при помощи инъекций „эстрогенных“ веществ вносят новый фактор, связь которого с гипофизом еще нуждается в выяснении. Сами авторы считают, что понижение сахара крови в их опытах зависит не от прямого влияния „эстрогенных“ веществ на сахарный

обмен, а от угнетающего действия „эстрогенных“ веществ на п. д. г., в результате чего происходит уменьшение продукции гипергликемизирующего гормона п. д. г.

До сих пор, к сожалению, еще мало выяснены те факторы, которые в нормальных или патологических условиях стимулируют или, — что для клиники еще важнее, — угнетают продукцию или парализуют действие контраинсулярного гормона. Между тем знание этих факторов было бы очень важно для изучения патогенеза и терапии нарушений сахарного обмена. Цитированные наблюдения Barnes'a, Regan'a и Nelson'a являются лишь одной из попыток выявления таких угнетающих факторов. Более многообещающими представляются в этом отношении работы Colip'r'a над „антигормонами“.

Таким образом п. д. г. является одним из решающих факторов гормональной регуляции углеводного обмена. По мнению Houssay'a гипофиз играет в обмене углеводов ведущую роль, за ним следует печень и pancreas.

Говоря о ведущей роли гипофиза в углеводном обмене, мы не касаемся, за недостатком места, роли межучного мозга, имеющего непосредственные анатомические связи с гипофизом. Повреждение этих нервных связей или самих ядер межучного мозга тоже влечет за собой ряд глубоких расстройств всего обмена веществ, изложение которых вышло бы за рамки данной статьи. Новейшие работы в этой области дают много оснований думать, что гипофиз и субталамическая область осуществляют свое воздействие на обмен, как единая функциональная система, одним из звеньев которой является гипофиз.

Роль гипофиза в углеводном обмене не исчерпывается, однако, его гипергликемизирующим действием. Еще в 1930 году Aron, вводя молодым морским свинкам или плоду *in utero* экстракты гипофиза, наблюдал у них преждевременное развитие Лангергансовских островков pancreas'a. В 1933 г. Anselmino и Hoffman опубликовали сообщение о том, что повторные инъекции крысам водного экстракта из свежее высушенного ацетонного порошка п. д. г. вызывают уже через 36 часов заметные морфологические изменения островкового аппарата pancreas'a. Эти изменения сводятся к увеличению объема островков, которое зависит и от гипертрофии клеток и от увеличения их количества. Происходит образование новых островков, увеличение ядер клеток, и все это сопровождается усиленной васкуляризацией, т. е. развивается ряд морфологических изменений, которые можно трактовать, как выражение повышенной функции островкового аппарата. Гормон, оказывающий подобное воздействие на pancreas, авторы назвали „панкреотропным“ гормоном п. д. г. В дальнейших своих работах аа. показали, что инъекция „панкреотропного“ гормона нормальным кроликам и собакам вызывает у них снижение сахара крови, ослабление алиментарной и адреналиновой гипергликемии и уменьшение гликогена печени. У депанкреатизированных животных инъекция данного экстракта не дает эффекта. Следовательно, и морфологические и функциональные данные как будто говорят в пользу того, что этот гормон оказывает специфическое стимулирующее воздействие на инсулярный аппарат pancreas'a, побуждая последний к усиленной продукции инсулина. Путем ультрафильтрации при рН 5,3 аа. удалось отделить этот гормон от тиреотропного и гонадотропного гормона п. д. г.,

но не удалось этим путем изолировать его от кортикотропного. Но идентичность его с кортикотропным гормоном отпадает уже в силу того, что последний обладает прямо противоположным физиологическим действием (вызывает гипергликемию). Наличие в экстрактах п. д. г. примесей кортикотропного и контринсулярного гормонов, обладающих прямо противоположным действием, и отсутствие методов добывания „панкреотропного“ гормона в чистом виде—значительно затрудняют подробное изучение его физиологического действия, т. к. последние два гормона своим действием, не только аннулируют, но даже могут совершенно извратить гипогликемизирующее действие панкреотропного гормона.

Какова роль данного гормона в патогенезе сахарного диабета сейчас еще трудно сказать.

В отношении гиперпродукции данного гормона, кроме опытов с введением его извне, имеются клинические наблюдения над так наз. „спонтанной гипофизарной гипогликемией“ (Wilder). Возможно, что сюда же относятся и гипогликемия, наблюдаемая при некоторых плюригландулярных заболеваниях с участием гипофиза.

Изучение „панкреотропного“ гормона начато недавно, поэтому неудивительно, что количество добытых в этой области фактов еще слишком недостаточно.

Проблема углеводного обмена и роли в нем гипофиза еще больше усложнилась новыми открытиями Anselmino и сотр. Они нашли, что в крови нормальных людей через некоторое время (максимум через 4 ч.) после нагрузки большим количеством глюкозы (120,0) появляется вещество, которое при инъекции крысам вызывает у них резкое уменьшение (до 80%) гликогена печени. Обычно натощак этого вещества нет, но у диабетиков оно обнаруживается и натощак. В поисках источника этого нового гликогенолитического фактора авторы подвергли исследованию некоторые экстракты гипофиза и при этом обнаружили, что как по методам добывания и физико-химическим свойствам, так и по физиологическому эффекту гликогенолитический фактор из крови во всех деталях поразительно совпадает с подобным же веществом, добытым из п. д. г. Это обстоятельство, а также и то, что у собак, лишенных гипофиза, это вещество исчезает из крови и не появляется при нагрузке глюкозой, приводит их к мысли об идентичности гликогенолитического фактора гипофиза и крови, т. е. к мысли о том, что у нормального человека после нагрузки глюкозой, а у диабетиков и без нагрузки, в крови циркулирует специфический „гликогенолитический“ гормон гипофиза.

Anselmino и сотр. доказали, что „гликогенолитический“ гормон не идентичен с „контринсулярным“ (который не проходит через ультрафильтр), отличается от „панкреотропного“ (своей большой термостабильностью), от „кетогенного“ (фильтруется при другом рН) и от „кортикотропного“ (последний увеличивает гликоген печени).

Как ни интересны эти первые наблюдения над гликогенолитическим действием некоторых веществ гипофиза, циркулирующих в крови, их надо считать еще недостаточными для признания самостоятельного „гликогенолитического“ гормона. Еще менее поэтому обоснованы и безусловно преждевременны стремления к созданию новых, чисто умозрительных, спекулятивных теорий о роли гипофиза в углеводном обмене (Rivoire). Время для синтеза еще не наступило.

Ведущая или по крайней мере крупная роль п. д. г. в обмене углеводов неизбежно должна вызвать ревизию установившихся взглядов на патогенез сахарного диабета. Не исключена возможность, что в некоторых случаях диабета первопричиной является не повреждение островкового аппарата pancreas'a и уменьшенная секреция инсулина, а первично повышенная продукция „контраинсулярного“ гормона. Такое, первично гипофизарное, происхождение диабета очевидно в случаях, где диабет наследуется на картину гиперпитуитаризма (диабет при акромегалии, при некоторых аденомах передней доли). Но, по видимому, и в случаях панкреатогенного диабета гипофиз играет не последнюю роль в создании гипергликемии и др. нарушений обмена. Ведь опыты Керінов'a показали, что даже насыщение крови диабетических собак инсулином не лишает их крови способности вызывать гипергликемию у здоровых животных.

Попытки воздействия на течение диабета путем подавления функций передней доли гипофиза рентгеном пока еще единичны и не могут поэтому рассматриваться как серьезный довод в пользу гипофизарного происхождения диабета.

Наконец, работы Collip'a совершенно по-новому освещают условия, возникающие в организме при длительном употреблении инсулина.

В свете современных представлений о роли гипофиза в углеводном обмене, кроме изложенных, возникает еще ряд вопросов, которые только еще поставлены в порядок дня, но при тех стремительных темпах и успехах, которые характеризуют современную экспериментальную эндокринологию, есть основания надеяться на решение этих важных для клиники вопросов в недалеком будущем.

Из всех гормонов, добытых за последние годы из п. д. г., „гормон жирового обмена“, выделенный Anselmino и Hoffman'ом или „кетогенный фактор“ (как он описывается в американской литературе) является одним из тех, чье право на самостоятельное существование подверглось наибольшим сомнениям. Эти сомнения диктовались, во-первых, клиническими наблюдениями над диабетиками, у которых расстройств жирового обмена в виде гиперкетонемии и гиперацидурии улучшались и исчезали под влиянием терапии, направленной на углеводный обмен, во-вторых, рядом экспериментальных наблюдений, показавших, что всякое вмешательство в углеводный обмен неизбежно сопровождается и нарушениями жирового обмена (Venheim и Heimann, Berlin, Стецун и др.). Тот факт, что в опытах с инъекциями „диабетогенного“ гормона наряду с гипергликемией и гликозурией почти всеми авторами отмечалась и увеличение ацетоновых тел в крови и моче (особенно выраженное у животных, получавших в диете жир), допускал двойное толкование. Неизбежно возникал вопрос о том, является ли этот кетогенный эффект лишь одной из сторон действия „диабетогенного“ гормона, одним из вторичных показателей пертурбаций всего обмена вещества, возникающих под влиянием „диабетогенного“ гормона, или же изменения жирового обмена зависят от влияния другого, специального гормона, который, вследствие несовершенства методов очистки и расчленения отдельных гормонов, переходит в ту же фракцию, что и „диабетогенный гормон“.

С отрицанием самостоятельности „кетогенного“ гормона выступил в ряде работ Стецун и его сотрудники (Петрова, Калашникова, Тру-

фанов, Валединская). Основываясь на том, что в опытах с инъекцией водного экстракта ацетонированного порошка п. д. г. одновременно с очень быстрым и резким падением гликогена печени наблюдалась гипергликемия и гиперацитонемия, Степун считает, что изменения жирового и углеводного обмена являются совершенно неотделимыми друг от друга сторонами одного и того же процесса. Отдельные звенья этого процесса так неразрывно и тесно связаны между собою и взаимозависимы, что трудно даже решить—является ли первичным изменение углеводного или жирового обмена. Из всех своих опытов он делает вывод о том, что изменения углеводного и жирового обмена вызваны одним и тем же гормоном.

Не останавливаясь на подробном анализе опытов Степуна, далеко не подкрепляющих всех его выводов и заставляющих его прибегать к добавочной гипотезе о наличии в водном экстракте и „инсулиногенного“ гормона, отметим только, что выводы Степуна не оправдываются более поздними работами других авторов.

Но независимость „кетогенного“ эффекта от „диабетогенного“ еще не решает вопроса о самостоятельном существовании специального гормона жирового обмена. Даже в том случае, если независимость жирового гормона от „диабетогенного“ была бы доказана с абсолютной достоверностью, оставался бы открытым вопрос о том, не зависит ли кетогенный эффект от влияния какого-нибудь другого, выделенного из гипофиза гормона. Все эти трудности, если не полностью, то в значительной степени сейчас уже преодолены. Удалось доказать, что „кетогенный“ гормон как по методам добывания, так и по физико-химическим и физиологическим свойствам может быть дифференцирован от других гормонов, добытых из п. д. г. Добывается этот гормон из ацетонированного порошка п. д. г. путем экстракции действующего начала водой. Это вещество свободно от белка, нерастворимо в эфире, хлороформе, абсолютном спирите, легко разрушается при 60°, устойчиво по отношению к слабым растворам кислот и щелочей. Инъекция этого водного экстракта вызывает увеличение кетоновых тел в крови и моче. Независимость „гормона жирового обмена“ от „диабетогенного“ прежде всего доказывается тем, что посредством ультрафильтрации при pH 5,3 можно гормон жирового обмена совершенно отделить от гормона углеводного обмена. Путем инъекций изолированного ультрафильтрацией жирового гормона можно вызвать повышение кетоновых тел в крови, не изменяя при этом гликогенных запасов печени, как это делает гормон углеводного обмена (Anselmino и Hoffmann). Самостоятельность кетогенного гормона и его независимость от „диабетогенного“ выявлена Collip'ом в ряде демонстративных опытов, которые мы считаем интересным привести для иллюстрации.

1) Если длительно вводить „кетогенное вещество“, то животное не только само делается нечувствительным к дальнейшим инъекциям этого гормона, но кровь подготовленного таким путем животного обладает способностью прекращать и у другого животного действие „кетогенного“ гормона.

2) Максимально очищенный экстракт, содержащий одновременно „тиреотропный“ и „кетогенный“ гормоны п. д. г., не вызывает гипергликемии и гликозурии у г. э. и депанкреатизированных собак, тогда как гормон роста, всегда содержащий следы повышающего сахар гормона п. д. г., вызывает у таких собак выраженную гипергликемию и гликозурию.

Имеются данные за то, что действующее начало, вызывающее кетогенный эффект, переходит в кровь (Anselmino и Hoffmann) и мочу (Funk), причем и эти данные говорят против тождественности „кетогенного“ гормона с „диабетогенным“. Так, нагрузка жирами вызывает появление в крови вещества, идентичного по своему физиологическому действию с „кетогенным“ гормоном (Anselmino). Инъекция этого вещества собакам и крысам вызывает у них увеличение выделения ацетоновых тел с мочой на 100%, а у собак—даже на 300%.

Так как при существующих методах добывания и очистки отдельных гормонов кетогенное вещество сохраняется всегда даже в самых чистых фракциях тиреотропного гормона, естественно возникал вопрос об идентичности „кетогенного“ гормона с „тиреотропным“. Однако сохранение кетогенного эффекта у тиреоидэктомированных животных (Funk), отсутствие падения гликогена печени от гормона щитовидной железы при одновременной даче „кетогенного гормона“ (Magistris), и, наконец, понижение основного обмена после инъекции „кетогенного гормона“ (Anselmino, Magistris),—все это говорит против такого предположения и доказывает независимость „кетогенного“ гормона от „тиреотропного“.

Изложенные выше опыты Collip'a свидетельствуют о том, что при помощи „кетогенного“ гормона можно специфически воздействовать на жировой обмен, не затрагивая при этом углеводного. Это подкрепляет предположение о самостоятельном существовании „кетогенного“ гормона, независимо от „диабетогенного“. Наблюдаемое же при инъекции диабетогенного гормона увеличение кетоновых тел Collip, на основании своих опытов, объясняет одновременным комбинированным действием обоих гормонов.

Таким образом вопрос о существовании отдельного специфического „гормона жирового обмена“ сейчас уже мало подвергается сомнению. Что же касается механизма его действия, то многое еще неясно и спорно. Степун и Валединская, основываясь на своих опытах (перерезка п. sympathicus'a прекращает действие экстракта на гликоген и жир печени) и исходя из тождественности „кетогенного“ и „диабетогенного“ гормонов („контраинсулярного“ по Lucke), считают, что механизм действия „кетогенного“ гормона совершенно аналогичен механизму действия „контраинсулярного“ гормона, т. е. протекает по изложенному выше пути: гормон→liquor→мозговые центры→симпатическая нервная система→надпочечники→печень. Будущие исследования должны показать, насколько этот умозрительно построенный механизм соответствует действительности. Однако уже a priori можно думать, что навряд ли все исчерпывается одним этим путем. По аналогии с другими регулирующими механизмами мы знаем, что для реализации одного и того же конечного эффекта организм имеет в своем распоряжении по крайней мере два пути, —нервный и гуморальный, из которых, в зависимости от условий и потребностей в каждый данный момент, используется больше то один, то другой или чаще—и тот и другой.

О роли гипофиза в белковом обмене пока еще можно сказать очень мало. Имеются единичные наблюдения, что после инъекции гормона роста можно при исследовании азотистого баланса обнаружить задержку азота в организме. При отравлении г.-э. животных фторидным дача мяса может спасти их от смерти. Graier и Morgea нашли, что эндогенный

обмен белков при белковом голодании и выделение креатинина при белковом режиме у г.-э. животных ниже, чем у нормальных. Роoley описал под названием „диспротеинизма“ новый симптомокомплекс, одной из самых характерных черт которого является значительное изменение белков крови. Так как гормон п. д. г. (при соответствующей диете) устранял клинические проявления этого симптомокомплекса, автор склонен приписать гипофизу центральную роль в белковом обмене.

Кратко перечисленные здесь опыты и наблюдения должны рассматриваться лишь как первые ориентировочные попытки изучения роли гипофиза в белковом обмене, которые не позволяют делать даже предварительных выводов о механизме и путях регуляции белкового обмена гормонами гипофиза.

Литература.

1. Степун О. А., Вестник эндокринологии, т. IV, № 3—6, 1934.—
2. Степун О. А. и Калашникова А., Вестн. эндокринологии, т. V, № 1—3, 1935.—3. Степун О. А. и Петрова, А. Н., Вестн. эндокринологии, т. V, № 1—3, 1935.—4. Степун О. А. и Валединская, Л. К., там же.—5. Houssay B. A. и Magenta M. A., C. r. Soc. Biol., t. 102, стр. 429, 1929.—6. Houssay B. A. Biasotti, C. r. Soc. Biol., t. 104, стр. 407, 1930.—7. Они же, C. r. Soc. Biol., t. 105, стр. 121, 1930.—8. Они же, C. r. Soc. Biol., t. 105, стр. 124—126, 1930.—9. Houssay и di Benedetto, C. r. Soc. Biol., t. 111, стр. 472, 1932.—10. Lucke H., Ztschr. f. klin. Med., Bd. 122, стр. 23, 1932.—11. Lucke H., Heydemann E. R. и Hechler R., Ztsch. f. d. ges. exp. Med. Bd. 8. h 1/2, 1933.—12. Lucke H., Heydemann E. R. и Hechler R., Z. exper. Med. Bd. 88, стр. 65—67, 1933.—13. Lucke H., Heydemann E. R. и Berger O., Z. exp. Med., Bd. 90, стр. 120—129, 1933.—14. Lucke H., Heydemann E. R. и Duensing E., Z. exp. Med., Bd. 91, h 1/4, 1933.—15. Lucke H., Heydemann E. R. и Handel H., Z. exp. Med. Bd. 91, h 3/4, стр. 480—492, 1933.—16. Они же, Z. exp. Med., Bd. 91, h 3/4, стр. 492—502, 1933.—17. Lucke H. и Handel H., Z. exp. Med. Bd. 91, h 5/6, стр. 689—695, 1933.—18. Они же, Z. exp. Med., Bd. 91, стр. 696—703, 1933.—19. Houssay B. A. Klin. Woch. № 20, 1933.—20. Di Benedetto, C. r. Soc. Biol., t. 112, стр. 499, 1933.—21. Houssay и di Benedetto, C. r. Soc. Biol., t. 114, стр. 82, 1933.—22. Aron M., C. r. Soc. Biol., t. 113, стр. 1071, 1933.—23. Anselmino K. I. и Hoffman F., Kl. Woch. от 12/VIII, 1933.—24. Они же, Kl. Woch. от 16/IX, 1933.—25. Они же, Kl. W. от 21/VII, 1934.—26. Magistris, Kl. W. от 21/VI, 1933.—27. Houssay B. A., The Journ. of the Amer. med. Ass., Vol. 101, № 15, 1933.—28. Bauer J., Kl. Woch., № 40, 1933.—29. Evans H. M., Jour. Amer. Med. Ass. Vol. 101, № 6, 1933.—30. Biasotti A., C. r. Soc., t. 114, № 20, стр. 455, 1934.—31. Biasotti A., C. r. Soc. Biol., t. 117, № 28, 1934.—32. Anselmino и Hoffman, Z. exp. Med., Bd. 94, стр. 305—308, 1934.—33. Kepinov L., C. r. Soc. Biol., t. 116, № 24, стр. 833, 1934.—34. Kepinov L., C. r. Soc. Biol., t. 116, № 17, стр. 145, 1934.—35. Mahoney W., Amer. Journ. Phys., Bd. 109, стр. 475—482, 1934.—36. Rivoyre, Pres. med., № 38, 1935.—37. Collip I., The Journ. of the Amer. med. Ass., Vol. 104, № 10, 1935.