

Отдел IV. Обзоры, рефераты, рецензии и пр.

Из Отдела патологической физиологии Вет. научно-исследовательского института им. проф. К. Г. Боль. Зав. Отделом проф. Н. Н. Сиротинин.

Пролан и фолликулин¹⁾.

Асс. А. И. Малинин.

Давно известно, что передняя доля гипофиза (ПДГ) стоит в определенной гормональной связи с половым аппаратом (Aschner, Biedl, Smith, Aschheim, Zondek, Steinach).

Удаление передней доли гипофиза путем экстирпации,—операция, считавшаяся долгое время не выполнимой в силу особого анатомического положения этой железы, наряду с нарушением роста и обмена, ведет к целому ряду глубоких изменений в половом аппарате: наступает прекращение течки, происходит атрофия всего полового аппарата и, как вторичное явление, ослабевает половой инстинкт.

Обратная картина наблюдается при пересадке незначительного кусочка ПДГ. Если гипофиз пересажен не половозрелому животному, то наступает бурное половое созревание, яичники при этом увеличиваются, происходит созревание фолликулов, которые лопаются, давая начало образованию желтых тел, со всеми вторичными явлениями в половом аппарате: гипертрофия матки, явление течки и влажной и т. п.

Эти экспериментальные данные подтверждаются клиническими наблюдениями над больными с гипофизарной недостаточностью (инфантизм, *distrophia adiposogenitalis*).

Открытие Zondek'ом гормона ПДГ в моче беременных привлекло внимание многих исследователей не только в области медицины, но и в области ветеринарии и животноводства.

Вопросы ранней диагностики беременности, терапия различных функциональных нарушений полового аппарата, вопрос раннего полового созревания и искусственного воспроизведения течки у домашних животных имеют громадное значение для разрешения некоторых проблем животноводства. После того, как Zondek впервые применил свою биологическую пробу на беременность, число работ в этой области становится все более и более.

В моче беременных женщин Zondek открыл вещество типа гормона, по своему действию сходное с гонадотропным гормоном ПДГ. Количество гормона выделяется в моче с первых же дней беременности в настолько большом количестве, что его становится чрезвычайно легко доказать. Используя эту находку с целью ранней диагностики беременности, Zondek и Ashheim полагают, что продукция этого гормона беременности принадлежит ПДГ.

Кроме гормона ПДГ, во время беременности с мочей выделяется большое количество женского полового гормона—фолликулина. Степень выделения гормонов не идет параллельно; в то время как количество гормона ПДГ резко увеличивается с первых же дней беременности, кривая фолликулина нарастает постепенно, достигая своего максимума к десятому месяцу.

Другие гормоны крови переходят в мочу в значительно меньшем количестве. Baer открыл в моче гормон, регулирующий кровообращение и деятельность сердца, который секретруется почками Раал сообщает о гормоне, возбуждающем деятельность щитовидной железы, продукция которого принадлежит ПДГ. Anselmino и Hoffman указывают на существование гормона жирового обмена ПДГ, выделяющегося с мочей, введение которого животным и людям вызывает повышение ацетоновых тел в крови, понижение основного обмена и повышение специфического динамического действия пищевых веществ.

¹⁾ Доложено на заседании Гинекологической секции Научно-медицинской ассоциации г. Казани 21/XI 1933 г.

Объектом для доказательства гормона ПДГ являются яичники инфантильных животных, благодаря воздействию гормона приходящие в состояние бурного полового созревания в течение 100 часов после начала введения гормона.

Реакция Zondek'a и Ashheim'a, получившая в дальнейшем несколько модификаций, имеющих целью ускорить наступление реакции и ее ясность, в первоначальном виде заключалась в следующем: утренняя моча женщины, как более концентрированная, в том случае, если она реагирует щелочно, подкисляется уксусной кислотой до слабо кислой реакции по лакмусу. Обработанная таким образом моча вводится 5-ти инфантильным мышкам весом в 6—8 гр. (возрастом 3-й недели) по 0,2—0,4 куб. сантиметра. Моча вводится в продолжение двух дней шесть раз. В среднем каждая мышка получает всего 2—3 куб. сантиметра мочи.

Введение мочи беременных вызывает в половой сфере животных резкие изменения, зависящие от присутствия гормона ПДГ. В зависимости от силы воздействия гормона, различают 3 степени реакции. Первая степень реакции характеризуется созревaniem фолликулов, овуляцией и явлением точки из влагалища (HVR—I).

Для второй степени реакции характерно появление кровяных пятен в яичнике—Blutpunkt (HVR—II). При третьей степени реакции, наступает лютеинизация образовавшихся фолликулов—образование желтых тел (HVR—III).

Первая степень реакции не вполне специфична для диагностики беременности, ибо может появиться также и после выпрыскивания мочи женщины, страдающих злокачественными опухолями, эндокринными заболеваниями, мочи мужчин и т. п.

Для изучения гонадотропного гормона ПДГ служит яичник инфантильных животных, главным образом белых мышей и крыс. Нормальное половое созревание, по наблюдениям Zondek'a, происходит при достижении веса в 12 грамм. Для того, чтобы исключить спонтанное созревание яичника, реакция должна ставиться на мышках весом от 6 до 8 грамм. Мыши меньше 6 грамм обычно погибают во время опыта.

Характер реакции у каждого животного может быть различен, что зависит от различно реакционной способности яичника. Яичники одного и того же животного могут показать различную степень реакции.

Кроме белых мышей, чаще других пользуются инфантильными крысами, половое созревание которых наступает в шестинедельном возрасте при достижении веса в 45 грамм. Для реакции пользуются белыми крысами в возрасте 4—5 недель весом в 30—35 грамм.

У морских свинок не получается вообще вторая степень реакции, являющаяся характерной для доказательства беременности, почему их и не употребляют в качестве объекта.

У инфантильного кролика удается вызвать все три степени реакции: реакция у них получается при весе в 1200 грамм. У кролика весом в 600 грамм Zondek'у реакцию получить не удалось.

Птицы, а именно дикie и домашние голуби являются тоже весьма пригодными для изучения гормона гипофиза. Их яичник является весьма чувствительным объектом; ежедневные выпрыскивания экстракта в течение 10 дней вызывают увеличение веса яичек в 20 раз больше против нормы.

Новым объектом для изучения и наблюдений над действием гормона гипофиза является зобная железа голубя; она развивается физиологически в течение нескольких дней у самцов из отторгнутых жирно перерожденных клеток. Гормон ПДГ в течение 72 часов вызывает у голубя любовного возраста такое развитие зобной железы, что она становится легко заметной даже не вооруженным глазом через зев. В качестве активного вещества здесь действует гормон созревания яйца. Если гормон роста и играет роль, то его действие окончательно и точно не установлено (Riddle).

Изучение взаимоотношений между половыми железами и ПДГ возможно методом парабриза (Перельман). Эксперименты, проведенные названным автором, были поставлены в трех направлениях: 1) парабриза женской особи с кастратом, 2) парабриза мужской особи с кастратом и 3) парабриза мужских и женских особей. Первые две группы экспериментов дали картину, наблюдающуюся при гиперфункции ПДГ. Независимо от пола кастрата, у нормального парабрианта наступало раннее половое созревание и гипертрофия полового аппарата. В третьей группе опытов можно было установить острые регрессивные изменения в мужских половых железах (биологическая кастрация), выражающаяся местами почти в полной

десквамации сперматогенного эпителия; каналцы при этом утрачивают свою нормальную способность к окраске—просвет их заполняется клеточным детритом. В противоположность этому, женские половые железы показывают вышеописанное явление гиперпродукции ПДГ. Эти данные вполне совпадают с исследованиями других авторов—Matsuym'a, Fels'a, Kollos, Martius и др.

Гормон ПДГ действует не только на женский половой аппарат, но и на мужской (Zondek, Ashheim, Borst, Gastimirovis, Mooga, Price и др.), он является как бы универсальным гормоном. В мужских половых железах объектом его действия являются главным образом придаточные железы—*vesiculae seminales, prostata*.

Тестообъектом для женского полового гормона—фолликулина обычно служат циклические изменения во влагалище у мелких грызунов (крыс, мышей). Stokord и Rapanicolaи установили для морской свинки, что все изменения маточно-овариального цикла имеют свое отражение во влагалищном секрете. Целый ряд авторов подтвердил эту находку на крысах, мышах, корове, лошади, свинье, обезьяне (Long, Evans, Allen, Frey, Шаталов и др.). Весь цикл состоит из четырех стадий, различных по своей продолжительности и характеру у разных животных. В норме у мышей он продолжается по разным авторам от 3-х до 15-ти дней, у крыс 4—5 дней. Первая стадия покоя (*diestus*) характеризуется присутствием во влагалищном секрете лейкоцитов, слизи и эпителиальных клеток, количество которых прогрессивно увеличивается во второй стадии (*prooestus*). В это время в мазке начинают регистрироваться безъядерные ороговевшие клетки влагалищного эпителия (*schollen*), количество лейкоцитов становится меньше. В последующей третьей стадии циклических изменений (*oestus*), в поле зрения остаются исключительно ороговевшие клетки в виде бесформенных глыбок (*Schollensadium*). Эта стадия переходит в последнюю *metaoestus*, когда в мазке появляется много лейкоцитов, эпителиальные клетки и постепенно исчезают безъядерные.

Эти изменения отображают собой гистологическую картину влагалища. В то время, как вначале оно представляет собой орган, выстланный несколькими слоями плоского эпителия, в последующем количестве слоев увеличивается, происходит орогование поверхностных слоев клеток, массами отторгающихся в стадии течки и дающих картину *Schollenstadium*—все это заканчивается фазой восстановления.

Количество эпителиальных и безъядерных клеток, присутствующих в мазке, в значительной мере зависит от методики взятия влагалищного мазка.

Если мышь или крыса кастрированы, то влагалищные выделения дают постоянно микроскопическую картину покоя. Но, если такой кастрированной самке ввести хотя бы небольшое количество женского полового гормона, то сейчас же по мазкам можно заметить, что циклические изменения влагалища возобновились.

Стадия течки не всегда отображает лопание созревшего фолликула и наступление овуляции, она может наступить также и в предовуляционный период, так как для ее возникновения бывает достаточно того количества фолликулярного гормона, который выделяется зреющим, но еще далеким от своего разрыва фолликулом (Evans, Long).

Гормон, найденный Zondek'ом в моче беременных женщин и отождествленный с гормоном ПДГ, был назван проланом, который первоначально понимался, как одно вещество, способное вызвать три степени реакции.

С химической стороны, в отличие от фолликулина, пролан является чрезвычайно не стойким веществом. В то время как первый выдерживает нагревание до 200 градусов и выше, являясь практически не чувствительным к действию кислот и щелочей, второй разрушается уже при температуре в 60 град. и не совместим с сильными кислотами и щелочами.

Химическая природа его не известна, он не может быть отнесен, в силу своих физико-химических свойств, ни к группе белков, ни к группе липоидов. Способность его к диализу указывает во всяком случае, что молекулярный вес пролана не велик. В желудке и кишечнике, под действием пищеварительных соков, пролан распадается, переходя в недействительное состояние, что дает повод Scheller'у заключить о близости его к белковым телам. Возможно, что он представляет продукт распада белковой молекулы. Так, например Falk и Chaski нашли, что пептидный азот при беременности возрастает в два-три раза, тоже получено Gammeltoft'ом. После беременности содержание пептидного азота резко падает. Азот аминокислот и других азотистых частей мочи мало или совсем при этом не испытывает отклонений от нормы.

Последующими исследованиями было установлено, что ганодотропное вещество из ИДГ представляет два гормона, которые обозначают как пролан А и В.

Пролан А оказывает на яичник действие, соответствующее первой степени реакции: покоящаяся овариальная функция пробуждается, фолликулы увеличиваются, созревают, лопаются и яйцо поступает в яйцевод. Из лопнувшего фолликула развивается желтое тело. Как вторичное явление, обусловленное продукцией фолликулина, наступает гипертрофия матки.

При воздействии пролана В, яйцо остается в фолликуле и весь клеточный аппарат фолликула лютеинизируется. Лютеинизация может быть настолько сильно выражена, что весь яичник превращается в сплошное желтое тело и созревание фолликулов при этом вообще становится невозможным.

Обратное развитие морфологических изменений в яичнике, возникающих как следствие на воздействие пролана, заканчивается у мышей обычно в четыре недели (Zondek).

Выделение пролана А и В не идет параллельно; в одних случаях, как, например, при раке матки, хордиоэпителиоме, у кастрированных животных, выделяется почти чистый пролан А; во время беременности моча содержит как пролан А, так и пролан В.

Чувствительность опытных животных по отношению пролана А и В различна. Инфантильные крысы много чувствительнее к пролану А, инфантильные мыши — к пролану В.

Методика реакции Z. и A. в том виде, в каком она была предложена вначале, получила несколько модификаций, имеющих целью ускорить течение реакции и повлиять на ее отчетливость с одной стороны, и с целью обезвреживания мочи от различных токсических сопутствующих веществ с другой.

Моча женщин в оригинальном методе вообще не может исследоваться в шести, семи процентах всех случаев, так как, в силу ее токсических свойств, все опытные животные обязательно погибают.

Одним из самых простых методов обезвреживания мочи является фильтрование через свечу Беркфельда, благодаря чему, как указывает Zondek, адсорбируются все токсические вещества мочи, гормон же свободно проходит сквозь поры фильтра. При употреблении других веществ, приходится быть осторожным, ибо, вместе с ядовитыми продуктами, может адсорбироваться и сам гормон. Такое явление наблюдается, например, при употреблении фильтров Seitz'a.

Чаще применяется эфирный метод, сущность которого заключается в следующем: утренняя моча подкисляется до слабо кислой реакции по лакмусу и встряхивается в делительные воронки с 3—4-кратным количеством эфира пять минут. Эфир сливается, а для того, чтобы удалить остатки, мочу оставляют стоять до исчезновения эфирного запаха. Эфир экстрагирует все токсические вещества мочи и вместе с ними яичниковый гормон — фолликулин. В дальнейшем поступают также, как и в оригинальном методе.

Прибавление к моче, обработанной эфиром, виноградного сахара в количестве 3% дает еще больший эффект; реакция протекает и быстрее, и сильнее. Продолжительность реакции в этом случае равна 48—72 час., вместо 100 в оригинальном методе.

Из модификации реакции Z. и A. следует упомянуть: употребление в качестве тестобъекта мужских индивидумов мышей, предложенное Brouha, Hinglasis, Simonnet, Агароновым; модификацию Фридмана с различными вариациями на кроликах с большими дозами, чем удается сократить продолжительность реакции до 48 часов, в некоторых случаях она может быть обнаружена даже через 20—24 часа. W. Reirgosh, в качестве объекта, предложил пользоваться белыми самками крысами весом в 40—45, ввода которым 12—14 куб. сант. мочи удается получить ясную реакцию, спустя 30 часов после начала инъекции.

Для получения гормона в концентрированном виде Zondek воспользовался его свойством осаждаться алкоголем. Путем осаждения можно получить гормон из мочи и соответствующим образом его очистить. Методика следующая: моча подкисляется уксусной кислотой по лакмусу и смешивается с 4-х кратным объемом 96° спирта в продолжение 5 минут. Образуется осадок, в котором находится гормон. Через полчаса раствор центрифугируют, осадок осторожно отделяют и в дальнейшем обрабатывают эфиром для обезвреживания от сопутствующих токсических веществ. После обработки эфиром и удаления последнего, осадок переносится

в воду, гормон при этом переходит в раствор. Осаждая последовательно пролан из воды алкоголя удастся его еще более очистить. Реакция, поставленная с концентрированным проланом на инфантильных животных, протекает 51—57 часов.

По методу Ляпминаера подкисленная уксусной кислотой и отфильтрованная моча упаривается в особо сконструированном приборе при давлении 20—30 м/м ртутн и при температуре 30—40° С на $1/8$ — $1/10$ первоначального объема. Упаренная моча, после проверки реакции и доведения ее до слабо-кислой, отфильтровывается и обрабатывается 4-мя объемами 96° спирта—образуется осадок. Осадок отфильтровывается под давлением и промывают дважды 70° спиртом.

После растворения в воде, повторно обрабатывают субстрат спиртом с последующим отфильтровыванием и промыванием. Высушенный на воздухе, он может храниться долгое время. Осадок—белый, легко растворимый в воде, содержит в одном м/г 2—4 мышинных единицы пролана и около 85% солей. Путем осаждения анионов пролан возможно очистить от солей.

За единицу пролана принимают то наименьшее количество его, которое способно вызвать у неполовозрелой мыши весом в 6—8 грамм в продолжение 100 часов, явления бурного полового созревания: Schollenstadium, Blutpunkt и образование желтых тел (МЕ). Некоторые авторы принимают не мышиную, а крысиную единицу (КЕ), т. е. то количество гормонов, которое способно вызвать те же явления у неполовозрелой крысы. Крысинная единица равна в среднем 4—5 МЕ.

Биологическое титрование гормона, заключенного в каком-либо субстрате (моча ткани и т. п.), основано на сравнении действия его с действием стандартного препарата (J a u s s e u). Получение стандартного препарата заключается в том, что по возможности свеж измельченная ПДГ освобождается от воды путем погружения в безводный ацетон, который затем отгоняется в вакууме. Железа высушивается и превращается в порошок, который сохраняется под пятиокисью фосфора. Для приготовления стандарта берется около 50 бычьих гипофизов. Действие на яичник при этом и количественно, и качественно сохраняется.

После общего ознакомления с проланом и методикой реакции, необходимо остановиться на вопросе распространения и выделения пролана у человека и животных.

Исследования Z o n d e k'a показали, что продукция гормона принадлежит исключительно передней доле; задняя, средняя доля и ножка гипофиза содержит пролан в чрезвычайно незначительном количестве.

Нахождение его в этих частях объясняется диффузионным распространением из ПДГ. Мозг и другие органы показывают полное отсутствие пролана. Так, например, опыты, проведенные с селезенкой, которой в настоящее время приписывается роль внутрисекреторного органа, показали, что как спленектомия, так и гиперспленизация у инфантильных и половозрелых животных остаются без какого-либо влияния на оварийный половой цикл. Плодовитость при спленектомии не нарушается (A s c h n e r, H e i s t e r, W i n t e r и др.).

На долю каких клеток приходится выделение пролана? Существует три точки зрения: P h i l i p p, H i r s c h, H o f f m a n n полагают, что продукция гормона принадлежит эозинофильным клеткам, K r a u s приписывает ее как эозинофильным, так и базофильным, но большинство исследователей склоняется к участию только базофильных элементов ПДГ (S m i t h, T e i l, C u s c h i n g, B e r b l i n g u, Z o n d e k, F e l y). В пользу предположений, что продукция гормона принадлежит базофильным клеткам, говорят наблюдения за выделением пролана при опухлях мозга и опыты с имплантацией кусочков аденом из различных клеточных групп. Имплантация ЗДГ человека, в противоположность рогатому скоту, оказывается положительной, что стоит в связи с тем, что базофильные клетки ПДГ у человека переходят в заднюю долю, непосредственно примыкающую к последней, чего не наблюдается у рогатого скота. ЗДГ рогатого скота отграничена самостоятельной средней долей.

Пролан доказан только в моче человека и человекообразных обезьян. Моча слонихи, коровы, свиньи, собаки и грызунов совсем не содержит пролана во время беременности. Только в моче кобыл появляется в начале беременности незначительное количество пролана А, но отсутствует пролан В. Реакция на беременность основана поэтому у кобыл, коров и свиней на доказательстве в моче колоссального количества фолликулина.

В моче нормальных половозрелых женщин фолликулярного гормона находится до 100 МЕ на 1 литр, при беременности количество его возрастает до 10000 МЕ, а у жеребых кобыл до 100000 МЕ на литр мочи.

Моча кобыл может служить поэтому хорошим источником для получения женского полового гормона.

В крови жеребых кобыл находится пролан в значительно большем количестве, чем в моче, что дает возможность провести раннюю диагностику беременности по сыворотке крови, но число ошибок в этом случае довольно велико, давая правильный ответ с 30 по 39 день беременности лишь в 54 %. С 40 по 106 день процент ошибок уменьшается до 7,7%.

Пролан у женщин выделяется не только с мочей, его присутствие удастся доказать в молоке в первые два дня послеродового периода. При опытах со слюной беременных женщин получить положительную реакцию *Z.* и *A.* не удалось, наблюдалось только некоторое утолщение матки и гиперемия яичников (Soggscher).

В пузырях кожи, образующихся после применения *emplastrum cantharid.* у беременных, равно, как и в самой коже можно доказать присутствие пролана; содержание его тем значительнее, чем меньше наступившая беременность. Присутствие фолликулярного гормона при этом не обнаруживается (Glim, Loeser).

Пролан и фолликулин исчезают из мочи на 8—10 день после изгнания плода, как в случае нормальных родов, так и после аборта (Wahl, Schultze-Rhönhof, Zondek, Ascheim).

Беременность не является единственным состоянием, при котором происходит повышенное выделение пролана. Моча нормальных не беременных женщин содержит пролан в очень незначительном количестве. По исследованиям Trivino и Francisco 50 куб. сант. мочи таких женщин содержит всего 1 ME пролана.

В гораздо большем количестве, чем при беременности, выделяется пролан при хорреонепителиоме и пузырном заносе (Zondek, Meyer, Rössler, Fels, Ehrhardt и др.), количество его в этих случаях может доходить до 200000 ME, т. е. в 20 раз больше чем при беременности. Этот факт используется теперь с известным правом для распознавания названных заболеваний и их прогноза.

Повышенное выделение пролана происходит также у кастратов (Morschard, Kraus, Jeffcoate, Hamburger; выделение его начинается обычно на десятый день после операции, достигая в среднем 100—130 ЕМ на литр мочи (в некоторых случаях до 1000 ME) и наблюдается в 75% всех случаях (Hamburger).

В моче старых женщин в послеклимактерический период можно доказать присутствие пролана в тех же отношениях, что и после кастрации (Oesterreicher, Zondek, Brühl, Hamburger).

При злокачественных новообразованиях, особенно полового аппарата, у мужчин и женщин очень часто наблюдают повышенное выделение пролана (Zondek, Kraus, Brühl, Jeffcoate и др.). То же самое наблюдают при увеличении внутричерепного давления при опухолях мозга (Kraus), у больных, которым была произведена тиреоидэктомия по поводу базедовой болезни (Morschard). При акромегалии мужчин и женщин Bidl, Margitow и др. нашли повышенное выделение пролана в двух третях исследованных случаев.

В отличие от беременности, при которой происходит выделение обоих гормонов—пролана А и В, в этих случаях мы имеем выделения почти чистого пролана А.

Явление повышенного выделения пролана ставится в связь с одной стороны с гиперфункцией гипофиза, а с другой—с гипофункцией полового аппарата—яичников. Moor, Price, Spenser и др. с несомненностью показали существование антагонизма между фолликулярным гормоном яичника и гонадотропным гормоном ПДГ. В опытах Meyer, Leonard'a и др. впрыскивание крысам *oestrin'a* (гормона яичника) подавляло гонадостимулирующую функцию гипофиза, и имплантация ПДГ, обработанная таким образом крыс, давала значительно меньший эффект на инфантильный яичник, чем у контролей.

Выделение пролана у детей и юношей, половая функция которых находится в покоем состоянии, по Schörrcher'у не происходит, как этого следовало бы ожидать. В 47 исследованных случаях ему не удалось доказать у детей повышенного содержания гормона. Возражения, что детский гипофиз совсем не выделяет пролана, не подтвердились, так как экстирпация гипофиза у молодых животных ведет к тяжелым нарушениям в половом аппарате. Socken между тем, исследуя мочу у детей и юношей от 0—18 лет, нашел в 24 случаях из 50 выделение пролана А. Индивидуумы с начавшимся половым созреванием и в стадии зрелости дали отрицательный результат. Начало функционирования яичника не-

сест с собой понижение функций ПДГ, которое сохраняется за весь период зрелости до климактерического возраста, когда, вместе с угасанием деятельности яичников, вновь начинается усиленная продукция пролана.

Моча новорожденных с первого по третий день дает положительную реакцию Z. и A. (Bode). Происходит ли повышенное выделение гормона у новорожденных за счет гиперфункции гипофиза, или же гормон матери переходит к плоду, вопрос этот с достаточной ясностью остается не известным. Опыты, проведенные с целью выяснения начала и характера функционирования ПДГ, позволяют все же высказать предположение о возможности этого перехода. ПДГ начинает функционировать у зародышей, давая ясную реакцию на присутствие гормона с 4-х, 5-и месячного возраста. Эта реакция, слабая в начале, усиливается с развитием организма, достигая значительной степени в возрасте от 3-х до 9-ти лет (Philipr). Характер реакции показывает, что ПДГ эмбриона свободна от пролана B, который появляется значительно позднее.

Реакция организма на введение пролана наиболее резко проявляется у неполовозрелых животных, при этом достигается полное сексуальное созревание. Под влиянием воздействия гормона ПДГ, в созревающей фолликуле образуется овариальный гормон-фолликулин, вызывающий сам по себе уже вторичные изменения в половых органах. Яичники разных животных проявляют различную реакционную способность, от чего может быть различен и характер реакции в каждом отдельном случае.

Иногда вообще не удается установить какого-либо эффекта при введении пролана и его препарата. Кормление собак высушенным веществом из ПДГ ежедневно 3 грамма в течение 24 дней было безрезультатно, не дав никакого эффекта на половой аппарат (Novaw, Kun). Этот факт с одной стороны возможно объяснить чрезвычайной лабильностью пролана и способностью его расщепляться под действием пищеварительного сока.

Пролан действует через яичник. В то время как у взрослых половозрелых мышей хроническое введение пролана вызывает изменение, напоминающее картину наступившей беременности, происходит увеличение яичников в 10—15 раз, появляется громадное количество желтых тел (до 100, в норме всего 2—8), у кастрированных животных как половозрелых, так и инфантильных введение пролана не дает никаких изменений в половом аппарате. Точкой приложения пролана в яичнике является клеточный аппарат фолликула, который, под влиянием гормона, быстро созревает, выделяя в большом количестве фолликулин, обуславливающий вторичное явление. Но развитие фолликул у взрослых животных заканчивается преждевременно, так как еще до овуляции превращаются в желтые тела, в которых остаются лежать яйца. Животное вследствие этого становится стерильным. Куры, которым парентерально вводится вытяжка передней доли, содержащая деятельное вещество, перестают нести яйца (Walker, Noether). Большое значение для стимуляции яичниковой функции играет, повидимому, количество воздействующего гормона. Так, Jausseu с малыми дозами получил ускорение созревания фолликула с выходением яйца.

Факт активизации яичника под влиянием пролана использован Завадовским и Азимовым с целью повышения яйценоскости у кур. Оказалось, что разовая инъекция пролана А в дозе от 10—100 МЕ, а также повторные инъекции пролана в дозах от 25 до 10 МЕ не свыше 10 дней дают положительный эффект. Дозы свыше 100 МЕ оказывали тормозящее влияние на яйценоскость. При имплантации ПДГ, а также при введении мочи беременных беременным животным, можно вызвать новую овуляцию с выходением яйца (Zondek, Loeser).

У беременных крыс после пересадки ПДГ от животного того же вида или после впрыскивания экстрактов наступает рассасывание зародыша или в более позднем периоде беременности происходит выкидыш; в конце беременности аборт не наступает (Evans, Engle, Mermod).

Однократное введение гормона старым, сексуально дегенерированным животным побуждает их к регулярной течке.

Факты говорят за то, что передняя доля гипофиза является одним из важнейших регуляторных звеньев половой жизни, или как ее называют „мотор половой функции организма“.

Усиленное выделение пролана А при злокачественных новообразованиях в половых органах является специфической защитительной реакцией организма против рака (Zondek, Hartoch, Reijss и др.). При раковых опухолях, ука-

зывает *Susman*, как правило всегда имеются признаки гиперсекреции и повышенной активности ПДГ, которые сосредоточиваются в ее ацидофильных клетках. Это положение дало повод *Zondek*'у и др. предпринять исследование о влиянии гормона ПДГ на опухолевый рост. С целью выяснения специфичности этого влияния, предпринималось лечение опухоли, как не специфическими средствами, так и другими гормонами. Лечение мышей, привитых Эрлиховским штаммом рака, калием, кальцием и 20% раствором виноградного сахара не оказало влияния на опухоли. Те же результаты наблюдались при лечении опухоли тироксином, адреналином, инсулином, инсулин—виноградный сахар, гипофизин, фолликулином. Наоборот, экспериментальные исследования показали, что пролаком можно значительно угнетать опухолевый рост. Угнетение опухолевого роста по отношению к контрольным животным достигает 87,5%. Что угнетающее действие принадлежит в этом случае пролаку—показали опыты с кипячением; стоило разрушить гормон, как все угнетающее действие пропадало и опухоль развивалась нормально. Опухоль леченных животных сохраняет угнетение в росте и при последующих генерациях, достигая в первом пассаже 85%, во втором 91,3%. Третью генерацию получить не удастся, так как опухоль теряет способность прививаться.

Клинические наблюдения при лечении рака препаратами ПДГ дали *Zondek*'у также хорошие результаты. Благодаря предварительной обработке пролапа в некоторых случаях рака желудка и кишечника общее состояние пациентов настолько улучшилось, что они могли перенести операцию.

Опухоль при лечении пролапа не разрушается, показывая нормальное гистологическое строение, что говорит за то, что здесь не происходит токсического воздействия на опухоль, а лишь угнетение ее роста.

Не только передняя, но по видимому и задняя доля гипофиза имеют отношение к опухолевому росту. Лечение раковой опухоли питуитрином, препаратом, содержащим ЗДГ, проведенное, как экспериментально, так и клинически показало, что, под влиянием применяемого лечения, появляются регрессивные изменения в опухоли; у мыши опухоль смарщивается, высыхает с образованием струпа и по окружности демаркационного поля. Иногда происходит полное отторжение опухоли (*Susman*). Этот автором отмечается также и возможность торможения развития опухоли со стороны яичника. Представляет ли пролап, открытый *Zondek*'ом в моче, в действительности гормон ПДГ и какова доля его возможного участия во время беременности? Если вначале было принято, что введение пролапа является специфическим исключительно для беременности, продукция которого принадлежит ПДГ, то в настоящее время накопилось достаточно фактов, ставящих под сомнение и отрицающих первоначальный взгляд.

Пытаясь установить идентичность гормона ПДГ с выделяющимися в моче во время беременности, *Ferguson* поставил серию опытов на крысах. После гипофизотомии, проведенной на половозрелом организме, им была получена картина выраженной атрофии полового аппарата. Впрыскивая таким животным мочу беременных женщин, получали явление восстановления половых органов; матка и яичники принимали свой нормальный вид. Введение мочи беременных смогло таким образом компенсировать недостающую функцию гипофиза.

Но восстановление полностью гормональных отношений половой системы невозможно (*Evan's, Engle, Smith, Simrow*), увеличение яичников происходит до известного предела, находясь в зависимости от глубины зашедших изменений. Названным авторам удалось показать, что у собак и крыс самок наступившую после гипофизотомии атрофию полового аппарата через несколько месяцев после операции возможно восстановить только гонадотропным гормоном гипофиза, но не из мочи беременных. *Evan's* и его школа отрицают тождественность названных гормонов.

Выделение пролапа стали наблюдать при различных патологических состояниях вне зависимости с беременностью, в некоторых случаях в значительно больших количествах. Это послужило поводом к тому, что пролап был разграничен *Zondek*'ом на два самостоятельных гормона: пролап А и пролап Б. Пролап А не является специфическим для беременности, правильный диагноз на которую возможен только при обнаружении пролапа Б.

Существует два направления, объясняющих местопроисхождение гормонов: гипофизарная теория *Zondek*'а и гипофизарно-плацентарная теория *Philipp*'а. По мнению *Zondek*'а пролап вырабатывается исключительно в ПДГ, плацента не принимает участия в продукции гормона, но она является органом, где послед-

ний накапливается в значительной степени. В подтверждение своего положения он указывает на то, что в небеременном состоянии только трансплантация ПДГ способна вызвать реакцию в яичнике; то же действие обнаруживает и экстракт из ПДГ. В ПДГ во время беременности имеются ясные признаки гиперфункции, которые выражаются ее довольно значительным увеличением, с определенными гистологическими изменениями, и часто, хотя и в слабой степени, появляются акромегалические симптомы.

Однако исследования Philipp'a и др. с несомненностью показали, что гипофиз беременных женщин свободен от пролана. С наступлением беременности в тот момент, когда организм насыщается гормоном, этот последний исчезает из гипофиза и имплантация его во всех этих случаях у мышей оказывается безуспешной, не давая никаких изменений в яичниках. Гипофиз в это время не дает еще никаких видимых морфологических изменений, развивающихся в продолжение беременности. Только к самому концу ее или в начале послеродового периода, пролан опять вновь появляется в ПДГ, давая положительную реакцию на имплантацию, также как и в небеременном состоянии. Напротив, имплантация плаценты у беременных всегда дает резкую реакцию на присутствие гормона ПДГ.

Эти факты послужили поводом Philipp'у к созданию гипофизарно-плацентарной теории образования пролана. Плацента во время беременности является внутрисекреторной железой, которая продуцирует не только яичниковый гормон-фолликулин, но и гормон ПДГ, дающий положительную реакцию Z. и A. Гипофиз представляет собою место образования главным образом пролана А, пролан В появляется значительно позднее во взрослом состоянии. С наступлением беременности плацента начинает усиленно выделять пролан В, выключая связь между гипофизом и яичником, что в свою очередь ведет к прекращению овуляции.

Во второй половине беременности плацента вырабатывает фолликулин, который, также как и пролан В обладает тормозящим действием на образование пролана А в гипофизе и тем устраняется влияние гипофиза на яичник. Таким образом, во время беременности приостанавливается созревание фолликулов и наступает временная стерилизация.

После инъекции экстрактов плаценты, у морских свинок наблюдается лютеинизация яичников, при сохранении в отдельных желтых телах яйцеклеток, гипертрофический процесс слизистой матки, гипертрофию грудных желез, т. е. та реакция, которая является характерной для пролана В.

Положительной оказывается также имплантация децидуа, оболочек плода околоплодных вод и эмбриона в возрасте 7—8 недель.

Характер реакции яичника на введение мочи беременных женщин и пересадку ПДГ, несмотря на кажущуюся тождественность, весьма различен в своих деталях (Engle). В то время, как пересадка ПДГ, стимулируя яичник, ведет к образованию у инфантильной мыши новых фолликулов, их созреванию и овуляции, при вырыскивании мочи беременных происходит увеличение яичника и фолликулов. Но на этом и заканчивается сходство в действиях, так как никогда рост фолликулов в этом случае не завершается овуляцией. Нормальные фолликулы не образуются, но наблюдаются точечные кровоизлияния и образования желтых тел; развивающаяся атрезия гранулезы и яйца приостанавливает овуляцию. Как видно, существует скорее аналогия между действием гормона из мочи и образующимся во время беременности в плаценте, чем с гормоном ПДГ.

Большинство исследователей в настоящее время поддерживает точку зрения Philipp'a и приходит к выводу, что плацента—не только накапливающий, но также самостоятельно продуцирующий орган для гормона ПДГ и женского сексуального гормона (E. Pels, Robertson, Ehrhardt, Motta, Collip, Берховский и др.).

Гормон плаценты, также как и гормон ПДГ, оказывается активным в отношении мужских половых органов. Вырыскивание плацентарной эмульсии мужским индивидуумам ведет к резкому разрастанию межтучных клеток яичка и к набуханию семенных пузырьков.

Является ли пролан, вырабатываемый в гипофизе и плаценте во время беременности и при различных патологических состояниях, единым гормоном или же мы имеем дело с различными аналогично действующими субстанциями?

Исследования по отношении женского сексуального гормона—фолликулина, показали, что последний представляет собой комплекс, который по K o s h n a'у распадается на шесть групп: 1) гормон, вызывающий точку, 2) способствующий росту

влагалища, матки и т. п., 3) усиливающий рост молочных желез, 4) оказывающий угнетающее действие на половые органы молодых мужского пола животных, 5) повышающий обмен веществ кастрированных женского пола животных и 6) уменьшающий уровень кальция крови на 20—35%. В продукции этого гормона и участвует фолликулярный аппарат, corpus luteum, и плацента.

Рядом исследователей получен целый ряд изомеров фолликулярного гормона в кристаллическом виде, отличающихся по своим физическим свойствам, и в некоторых случаях своей эмпирической формулой (Doisy, Butenandt, Störmer, Hilbrandt и др.).

Вызывающая течку субстанция не является абсолютно специфичной для женского, сексуального гормона. Благодаря работам Loewe, а также Dohrn и Fawcett известно, что подобное вещество находится в ряде растений. Его можно получить из семян свеклы, картофеля, дрожжей, корня петрушки, особенно много из проросшей пшеницы. Связь растений с половым гормоном выражается в свою очередь тем, что они отвечают на воздействие фолликулярного гормона ускоренным созреванием цветов и плодов (W. Schoeller, H. Goebel, Butenandt).

Реакция роста матки на инъекцию женского полового гормона тоже не является специфичной, подобное явление наблюдается, например, после инъекции лецитина (Jaffe, Kausweiler).

Вопрос о пролактине в этом отношении является мало изученным. Нам известно с определенностью пока о существовании водорастворимого нестойкого по отношению к различным агентам пролактина А и В. Collip сообщает о полученных им двух фракциях гипофизарного гормона с характером действия гормона ПДГ, но обладающего другими свойствами. Он приготовил ацетовый экстракт из человеческого плаценты, который, при осаждении его спиртом, разделяется на две фракции, одну растворимую в нем и другую не растворимую. Первая фракция является более устойчивой и вызывает у инфантильных крыс oestrus. Фракция ацетового экстракта, не растворимая в спирте, действует только парентерально, также вызывая oestrus. Одновременное назначение обеих фракций ведет к увеличению яичников с лютеинизацией последних, но без наступления цикла выделения.

Эти вещества, являясь липоидами, тем самым отличаются от экстрагируемого вещества из ПДГ, обработка которого ацетоном и т. п. растворителями остается безуспешной.

Попытка обнаружить в растении вещества с действием ПДГ оказалась безуспешной (Ehrhardt).

Целым рядом экспериментальных исследований установлена связь между ПДГ и грудными железами (Striker, Heim, Кабак, Кизельштейн, Азинов). В ПДГ имеется субстанция, обладающая свойством увеличивать прилив молока. Моча беременных женщин и коров активизирует развитие молочных желез, как при подкожной инъекции, так и при приеме внутрь. Опыты на животных с фолликулином, экстрактом желтого тела, плаценты, печени, ЗДГ не дали тех результатов, которых удалось достичь небольшими дозами экстракта ПДГ. Впрыскивание такого экстракта инфантильным кроликам в продолжение нескольких дней подряд, уже на 7-й день ведет к ясному увеличению и началу функционирования в инфантильных железах. Это действие может быть доказано и у мужского пола (Heim).

Тождественен ли в этом случае гормон пролактин, представляя лишь его дериват, или мы имеем самостоятельный гормон, вопрос этот решат последующие исследования. Связь одного из компонентов женского сексуального гормона с грудными железами с одной стороны и зависимость выделения этого последнего от функционального состояния ПДГ с другой, позволяет все же высказать предположения, что эта зависимость может быть обусловлена выделением несамостоятельного гормона, а гомолога пролактина, воздействующего на ту часть полового аппарата, которая продуцирует вещество, вторично воздействующее на грудные железы.

Namburger высказывает далее взгляд, что пролактин А из мочи беременных и аналогичный ему пролактин В из мочи кастратов не идентичны, что сказывается различия на развитии фолликулов и на предэстральных изменениях матки инфантильной мыши, а также и на относительной восприимчивости крысы и мыши.

Отношение между гипофизом и яичником у животных находится в глубоком различии от человека и человекообразных обезьян. Имплантация ПДГ является активной у них, как у человека, но, как уже выше указывалось, мы не находим сов-

сем у большинства животных во время беременности той колоссальной гиперпродукции гормона, которая наблюдается у человека или же его выделяется сравнительно мало. В противоположность человеку, ПДГ у животных во время беременности продолжает продуцировать гормон, оставаясь активным в отношении яичников (Ehrhardt), в то время как имплантация плаценты, децидуа, оболочек плода и околоплодных вод не дает реакции на присутствие гормона ПДГ (Gutmann). Интересное отношение показывает ПДГ самок и самцов. По исследованиям Evans'a и сотрудников этот последний значительно активнее у самцов, чем у самок крыс и морских свинок. Doshag нашел, что гипофиз петуха более активен, чем таковой у курицы.

В связи с половым аппаратом стоит, повидимому, и функция надпочечников. Удаление надпочечников задерживает у крыс, мышей, собак появление течки, яйцевые клетки перерождаются, овуляция может прекратиться, вследствие чего животное становится стерильным (Novak, Wuman, Masui, Viole). У детей с опухолью надпочечника при рождении могут быть признаки половой зрелости. Преждевременное половое созревание удается вызвать введением молодым животным экстрактов коры надпочечника (Corey Britton). Матка при этом гипертрофируется, в яичниках развиваются желтые тела. Аналогичные изменения, но менее резкие можно наблюдать и в семенниках. Corey и Britton предполагают поэтому о существовании в коре надпочечников двух гормонов: а) способствующий выживанию эктоморфных животных—адренал, б) контролирующий половые железы. Впрыскивание адреналина между тем на периоды течки влияния не оказывает.

Из других эндокринных желез вилочковая железа, повидимому, стимулирует деятельность яичников и оказывает не прямое действие на половые функции. Опыты, проведенные над белыми крысами и мышами, показали, что вырыскивание препаратов или пересадка вилочковой железы ведет у животных к учащению периодов течки увеличением ее продолжительности. После удаления яичников эта реакция отсутствует, показывая, что усиливающее течку действие возможно только через посредство яичников (Muto).

Попытка стимулировать функции гипофиза и яичника путем применения орготерапии—лизатами и тем самым повлиять на раннее половое созревание инфантильных самок крыс оказалось неудачным (Павленков, Киселев). Половое созревание, после введения гипофиза и овариолизата, наступало в те же сроки, что и у контрольных животных. Не изменилась также продолжительность фаз течки и фазы покоя.

Большой литературный материал имеется по вопросу о взаимоотношении между ПДГ с другими эндокринными железами (щитовидная поджелудочная железа), но рамки и объем настоящей работы не позволяют на нем остановиться. Можно считать установленным существование в ПДГ гормона роста (Evans), пролана А и Б, гормона, влияющего на функцию щитовидной железы (Paal, Grab), панкреотропного гормона и гормона регулирующего жировой обмен (Anselmino и Hoffmann); возможно существование особого лактогенного гормона.

Применение пролана в клинике повлекло к изысканию новых активных препаратов. А. М. Замков, вместо пролана, воспользовался мочей здоровых беременных женщин. После фильтрации, сгущения, осаждения и проч. мочи получается активная жидкость, дающая резкую реакцию на присутствие гормона ПДГ. Обработанная таким образом моча называется по Замкову „гравиданом“.

Вопрос о терапевтическом применении мочи не является новым. Как лечебное средство оно было известно еще в медицине у египтян более 3000 лет тому назад. В русской народной медицине и ветеринарии моча применялась главным образом для овлажнения ран. Применение ее при лечении крупозной пневмонии, серозного плеврита, ангины, ревматизма, при экзематозных процессах дает по целому ряду авторов вполне удовлетворительные результаты. Терапевтический эффект в этом случае проявляется за счет как не специфической стимуляции функций организма (терапия раздражения), так и теми антителами, которые, в случае применения мочи самого больного, вводятся в организм, обуславливая тем самым свое специфическое действие.

Работа Чернозатонской о сравнительном действии пролана и гравидана на человеческий и животный организм показала, что действие их отлично, а в некоторых случаях прямо противоположно, что зависит от присутствия в гравидане составных частей мочи, обуславливающих неспецифическое влияние. Так, напри-

мер, содержание кальция и гемоглобина крови, под влиянием введения гравидана, увеличивается, в то время как от действия пролана содержание кальция уменьшается, гемоглобин же остается без изменения. Реакция оседания эритроцитов от гравидана ускоряется, от пролана остается без изменения. Свойства, которыми обладает гравидан в той или иной мере присущи и нормальной моче. Действие гравидана и нормальной мочи на дыхание, кровяное давление, сердечное сокращение и нервную систему идентичны, оказывая кратковременное угнетающее действие на сосудодвигательный центр и периферические окончания блуждающего нерва, вызывая систематическое понижение кровяного давления. Кровяное давление, под влиянием пролана, как и в случае с гравиданом, понижается вследствие угнетения сосудодвигательного центра. Понижение кровяного давления в этом случае следует скорее отнести к неспецифическому действию веществ, сопутствующих гормону в громадном количестве, чем самому гормону.

Моча беременных женщин в значительно большей степени насыщена продуктами конечного метаболизма, являясь выражением более интенсивного обмена в организме матери и плода. Наблюдается появление веществ—обычно отсутствующих в нормальной моче (увеличение пептидного азота, различные гормоны). Присутствие их не остается без влияния на организм.

Известно, что некоторые уреиды, как например, соли мочевой кислоты и продукты ее окисления—аллоксан и парабеновая кислота действует на сердечный мускул в токсических дозах, парализуя, а в малых раздражая его (М и х а й л о в).

Появляющиеся в моче низкомолекулярные продукты белкового распада типа полипептидов, при введении их в организм будут оказывать известное стимулирующее влияние в смысле Weichardt'a.

Моча, представляя собой сложный комплекс органических соединений и минеральных солей, варьирующих в своем количестве у отдельных индивидуумов, не является постоянной в фармакологическом отношении, давая в каждом случае различные по своей силе и характеру эффект.

Длительное введение гравидана оказывает на животный организм токсическое действие, проявляющееся главным образом на сердце и половом аппарате. В опытах Чернозатовской из 4-х кроликов, получавших в течение 1-го 2-х месяцев гравидан в дозе 5—10 куб. сантиметров через день, два из них (50%) погибли, при явлении истощения, резкой гипертрофии сердца и дегенеративных изменениях в половом аппарате. Оставшиеся в живых, после введения препарата, кролики дали за опытный период несколько больший привес, чем контрольные; но в этих случаях не было произведено патолого-гистологическое исследование органов животных, что затрудняет суждение о могущих быть изменениях.

Хроническое введение пролана оказывает в общем тот же эффект, выражающийся в значительном истощении, дегенеративных изменениях в половом аппарате и несколько меньшей, чем в предыдущем случае, гипертрофии сердца. Из 4-х подопытных кроликов за опытный период пал один. Количество опытов, на основании которых можно было бы сделать окончательный вывод о фармакологическом и токсическом влиянии пролана и гравидана, является безусловно недостаточным.

Все больше накапливается фактов в вопросе изучения пролана и его место в общей динамике жизненных процессов, но они недостаточны и требуют дальнейшего изучения с тем, чтобы отвести ему надлежащую роль в клинике и животноводстве.

Библиография и рецензии.

Проф. Р. А. Лурья. *Заболевания пищеварительного аппарата, том I. Болезни пищевода и желудка*. Медгиз., 1933 г.

В предисловии к своей книге проф. Р. А. Лурья пишет: „Болезни органов пищеварения являются, несомненно, наиболее частыми заболеваниями, с которыми приходится иметь дело терапевту“. С этим нельзя не согласиться, так же, как и с той мыслью, что эта область внутренней медицины меньше всего знакома широкому кругу врачей. Вот почему появление книги Р. А. Лурья особенно своевременно и не будет преувеличением, если мы выразим уверенность в успехе первого оригинального руководства по заболеваниям пищеварительного аппарата на русском языке.