

Из Акушерско-гинекологической клиники Военно-медицинской академии.
(Директор проф. Д. И. Ш и р ш о в)

К вопросу о биологическом воздействии на беременность.

Сообщение первое.

Влияние на беременность у кроликов сыворотки некастрированных самцов¹⁾.

Ассистента клиники **В. Бутомо.**

Исследования по вопросу об искусственном воздействии на беременность ведутся, главным образом, в направлении прекращения или предупреждения беременности. При практическом приложении на людях эти два вопроса в настоящее время строго разделяются. Если в отношении прерывания беременности получил всеобщее признание, как единственно целесообразный, метод оперативного удаления яйца, то в отношении предупредительных против зачатия мер надо сказать, что все предложенные способы не дают постоянного эффекта.

Неудовлетворительность применяемых для предупреждения беременности средств привела к попыткам вызывать предупреждение беременности путем биологического воздействия как на яйцо, так и на сперматозоид.

Исследования здесь ведутся в двух направлениях—в смысле получения иммунитета (против сперматозоидов, желтого тела и продуктов оплодотворенного яйца) и по пути, так называемой, гормональной стерилизации. По первому вопросу—об иммунитете—почти все авторы пришли к отрицательным результатам (Метальников, Тушнов, Егоров, Скробанский, Fränkel, Askoli, Liermann, Veit, Weichardt и другие).

В вопросе о гормональной стерилизации главные работы основаны на роли желтого тела при созревании и разрыве фолликула. Вызывая искусственно длительную циркуляцию в организме задерживающего созревание фолликулов гормона желтого тела (путем ли пересадки желтого тела от беременной—Haberlandt, Fellner, Allen и Doisy, Mahner и Siegmund и др., или инъекциями экстрактов желтого тела—Naeslund, Гудим-Левкович, Haberlandt, Knaus, Paranicolaou, Kennedy, Сахаров и Павлов и др) многие авторы могли вызывать у животных временную на 1½—3 месяца—стерильность. Исследования Haberlandt'a подтверждаются также опытами Covacs'a над стерилизацией крыс инъекциями экстракта человеческого последа.

Уже наблюдения Biedl'a, Döderlein'a, Leopold'a и др. над действием гипертиреозизма на яйцо, и опыты Leopold'a с дегенерацией яйцевых клеток после удаления надпочечника, а также исследования Vogt'a над временным стерилизующим действием на кроликов инъекций инсулина, необходимо по полученным результатам отнести к опытам воздействия на яйцо помимо усиления гормонов желтого тела.

Специально опыты гормональной стерилизации мы встречаем у Fellner'a, Parkes и Bellerby и Smith'a. Эти авторы в противоположность Haberlandt'у и его последователям стремились или прер-

¹⁾ Доложено в научном заседании при кафедре 15 сент. 1928 г.

вать деятельность желтого тела и, таким образом, вызвать новый цикл и повредить яйцо (Parkes и Bellerby, Smith) или повредить яйцо непосредственно (Fellner). Считая фолликулярный ¹⁾ половой гормон антагонистом задерживающему гормону желтого тела, эти авторы и воспользовались для своих целей введением самкам женского гормона — feminin'a (Fellner), olstrin'a (Parkes и Bellerby) и follikulin'a (Smith).

Fellner на большом количестве опытов, проведенных на мышах, морских свинках и кроликах мог после инъекций больших доз feminin'a только в очень редких случаях (7 из 150) наблюдать наступление беременности, причем, необходимо подчеркнуть, что в этих случаях почти исключительно рождались одни самки.

Переноса теоретически свои опыты на людей, Fellner считает, что для достижения стерилизации женщины необходимо было бы 800 ME, которые соответствуют 10-ти последам, или 600 желтым телам, или многим тысячам овариальных таблеток.

Smith инъектировал беременным крысам follikulin и мог регулярно прерывать беременность. Parkes и Bellerby, впрыскивая беременным крысам olstrin в дозах 1—3 ME, очень часто получали прерывание беременности, причем у всех опытных (беременных) животных в вагинальном мазке отмечался стадий течки.

Резюмируя приведенные работы, мы при объяснении механизма действия женского полового гормона встречаем в них большие противоречия современным данным и в частности тому довольно прочно установленному факту, что при беременности содержание женского полового гормона в материнском организме нормально повышается (Aschheim, Zondek, Laqueur, Loewe, Fellner, Fels, Fränkel и др.).

Мы в основу своих опытов с биологическим воздействием на беременность именно и положили наличие повышенного количества женского полового гормона в организме беременной и исходили из того соображения, что все изменения, свойственные беременности, начиная с увеличения матки и т. д., большинством авторов собственно и объясняются наличием только этого повышенного содержания гормона. Задача, на мой взгляд, заключалась в том, чтобы найти такое вещество, которое бы являлось антагонистом женскому сексуальному гормону и таким образом нейтрализовало или прекращало бы свойственные беременности явления. Отдельные отмеченные в литературе данные заставили меня в этом отношении обратить внимание на мужской половой гормон.

Хотя исследования Laqueur, Hart и Jongh и указывают на то, что не только из мочи мужчин, но даже из специфических мужских, половых органов — яичек — получено вещество идентичное по биологической реакции женскому половому гормону, однако, имеются наблюдения, заставляющие думать о различии, даже антагонизме, в смысле специфического гормонального влияния одного пола на другой. Так Steinach, Lipschütz, Sand являются сторонниками специфичности пола. За специфичность половых гормонов говорят также опыты с устранением кастрационных изменений в гипофизе, которые показали, что у самцов т. н. кастра-

¹⁾ Название „фолликулярный“ применено для обозначения только получаемой известной биологической реакции, а не для выражения локализации гормона.

ционные клетки гипофиза исчезают только от введения гормона яичка, а у самок — под влиянием только гормона яичника. Антагонистическое влияние одного пола на другой доказано также опытами с парабизом (Matsuyama). По Felsy, если вводить молодым самцам мышей сыворотку из крови беременных или овариальный гормон, то отмечается задержка в развитии половых желез по сравнению с животными, обработанными сывороткой небеременных. Steinach и Kunn приводят также антагонистическое замедляющее действие женского полового гормона на развитие penis'a и семенных пузырьков.

Повреждающее действие на половые железы самцов отмечают также Fellner, Glimm и Wadeh при инъекциях feminin'a (крововызвания в яички). Truffi от инъекций фолликулярной жидкости лошадей мышам, петухам, кроликам, морским свинкам и собакам также нашел резкое уменьшение тестикул и исчезновение сперматозоидов и сперматид; Stein и Hermann путем инъекций экстракта из желтых тел нашли замедление в дифференцировании тканей в maskulina самцов; грудная же железа и uterus maskulinus увеличиваются. Побуждающее к росту действие на гомологичные половые части мужского индивида (мол. железу, простату и др.) инъекций женского полового гормона отмечают также и Laqueur, Jongh, Tausk, Fellner, Vintemberger, Frank и др.

Таким образом мы имеем довольно многочисленные и согласные, подкрепленные нередко авторитетными именами, исследования, из которых антагонизм между половыми железами обоих полов выступает с достаточной убедительностью. И только Bugbee, Edwin и Simond на основании опытов с ростом самцов и самок (мышей) не считают женский и мужской половые гормоны антагонистами, а также Loewe сомневается—можно ли антимаскулинную специфичность яичникового гормона отнести к нему самому или же ее следует приписать нечистоте полученного гормонального состава.

Приведенные данные, как в отношении количественного изменения овариального гормона при беременности, а также специфичности и антагонизма гормонов яичка и яичника, побудили нас испытать влияние на беременность мужского полового гормона.

Для опытов я не рискнул брать готовые продажные препараты мужской половой железы, так как наличие того, что мы характеризуем, как гормон, в них не доказано. Поэтому по аналогии с известными уже данными относительно присутствия женского полового гормона в крови, я за исходный материал взял также кровь самцов, рассчитывая в ней—вс-первых—найти интересующее меня вещество,—а во-вторых—получить его значительно менее измененным в своих биологических свойствах, чем при добывании путем различных экстракций.

Методика получения действующего вещества в проведенных мною опытах была очень проста. По возможности стерильно, берется кровь, преимущественно из сердца; ставится на холод и по истечении суток образовавшаяся сыворотка отсасывается в стерильные ампулки, которые и запаиваются. Для более полного выжимания сгустком сыворотки, кровь после первого отсасывания сыворотки оставляется еще на сутки в леднике и только после вторичного отсасывания сверток выбрасывается.

Объектом исследования являлись рожавшие раньше беременные кролики в возрасте около одного года и выше. Беременность определялась

или путем осторожного прощупывания через брюшные стенки плодовых камер, а при позднем сроке — и самих плодов, или путем лапаротомии. Срок беременности в 20 опытах был известен с точностью до 12 часов, в 14-ти же случаях — в пределах нескольких (не более трех) дней.

Вначале я из-за чисто технических удобств получения материала воспользовался в первых двух опытах для введения сывороткой, полученной от самца кролика. Получив ясный эффект, я с третьего опыта перешел на сыворотку от некастрированных быков. Получив и от бычьей сыворотки также положительный результат, я с этим материалом и провел все остальные, за исключением одного, опыты. Сыворотка вводилась интравенозно.

Первые опыты, проведенные с введением одной только бычьей или кроличьей сыворотки, дали мне однако, не всегда положительный результат. Так, из пяти кроличих, три из которых были беременны сроком в 12—16 дней, а две имели срок беременности в 20 и 23 дня, только у двух инъекции сыворотки дали ясный эффект. Одной из этих кроличих (с беременностью в 14 дней) была введена 4 раза с однодневными интервалами сыворотка кролика самца в дозах 3—5—5,5 и 7 куб. см. Убитое на второй день после последней инъекции животное показало резкое уменьшение всех плодовых камер и другие признаки прекратившейся беременности и, повидимому, рассасывание ее продуктов. Второй кролик, с беременностью в 20 дней, получил инъекции бычьей сыворотки, также с однодневными интервалами и в дозах 3, 5 и 6 куб. см. *pro injectione*. Через день после третьей инъекции в рогах матки было обнаружено 8 камер, из которых только три были нормально развиты и заключали в себе живые плоды, по размерам соответствующие сроку беременности; 5 остальных камер были плотны, белого цвета, величиной раза в 4 меньше нормальных и в полости своей содержали очень небольшое количество густой кровянистой жидкости и толстую decidua. При микроскопическом исследовании половых желез эмбрионов все три плода оказались самцами.

Из 3-х остальных кроликов, у 2-х при беременности сроком в 12 и 23 дня, трехкратные через день инъекции сыворотки, в общей сумме по 13 куб. см. на каждого кролика, не оказали заметного влияния на беременность. Животные родили в срок — одна восемь, а другая шесть плодов различного пола. Первой из этих кроличих вводилась сыворотка кролика, а второй — бычьей. И, наконец, 5-ый кролик, с беременностью к началу опыта в 16 дней, при лапаротомии на следующий день после 3-ей инъекции бычьей сыворотки (инъекции делались через день), показал следующую картину. В брюшной полости серозный с розовой окраской трансудат в количестве 25—30 куб. см, плодовые камеры, числом девять, по размерам соответствуют беременности 12—14 дней, но стенки их толще, а сами камеры непрозрачны и плотнее, чем должны быть в этот срок беременности. Поверхность камер окрашена в розовый с фиолетовым оттенком цвет и не содержит видимых сосудов. На некоторых камерах на уровне середины их ясно можно было отметить циркулярно идущие участки ткани более бледного цвета, шириною с $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ см.

В яичниках у трех опытных кроликов не было макроскопически обнаружено желтых тел. В остальном яичники при осмотре простым глазом не отличались чем-либо от нормальных яичников при беременности.

Преыдушие, а особенно последний из приведенных опытов заставили меня несколько видоизменить метод воздействия на беременность и,

оставив за основное вещество сыворотку самцов, модифицировать ее действие. Из опытов я мог предположить, что причина отрицательных или неопределенных (5-ый опыт) результатов от впрыскиваний лежит в индивидуальной выносливости *в целом* беременного животного к вводимому веществу. Поэтому, вводя заведомо большие дозы, можно было бы ожидать всегда положительных результатов опыта. Однако, такой выход не представлялся мне целесообразным по многим, вполне понятным, соображениям. Задача сводилась к тому, чтобы создать в организме опытных животных такие условия, при которых парентерально введенная сыворотка могла бы преимущественно локализоваться в плодном яйце или вблизи него и тем оказывать более сильное влияние на объект нашего воздействия. Решение вопроса нам представлялось возможным только при условии, если удалось бы каким-либо образом повысить, без аналогичного влияния на остальные органы и ткани, захватывающую способность только клеток матки или яйца к введенной жидкости, т. е., иными словами, достигнуть местного действия сыворотки и, таким образом, получить все вытекающие отсюда преимущества в сравнении с действием на весь организм.

Для осуществления намеченной цели большое значение для нас имели известные исследования по вопросу о так называемом органотаксисе, проведенные у нас в России проф. Белоновским и Миллером. На основании выводов этих авторов выяснилось, что органы, белковый экстракт которых вводится животным одновременно с коллоидными красками или некоторыми другими химическими веществами, приобретают способность преимущественного, по сравнению с остальными частями тела, накапливания введенного с экстрактом вещества. Упомянутые работы и обусловили изменение методики при проведении всех наших последующих опытов.

В качестве активатора, — возбудителя повышенной способности тканей беременной матки к захватыванию сыворотки — нами был взят белковый экстракт (в физиологич. растворе NaCl.) небеременной кроличьей матки, который и вводился внутримышечно в количестве $1\frac{1}{2}$ —2 кб. см. за 3—5 минут перед каждой инъекцией сыворотки.

Специальных контрольных опытов, доказывавших повышение в этих случаях концентрации введенной сыворотки в тканях матки, мною еще не ставилось, и о преимуществе такого комбинированного воздействия я могу судить пока только на основании результатов всех последующих опытов по сравнению с 5 вышеприведенными, где вводилась только одна сыворотка.

Эти опыты (с комбинированным воздействием) были проведены также на беременных кроличихах, которым внутривенно вводилась бычья, а одной — кроличья сыворотка. Инъекции сыворотки также обычно начинались с 3-х кб. см. *pro injectione* и делались через день; большинство кроликов получило по три впрыскивания (3, 5 и 5,5 кб. см. *pro injectione*), а в общей сумме 13—14 кб. см. сыворотки. В редких случаях, которые будут мною отмечены отдельно, животные за время опыта получали и меньшее и значительно большее, чем 3 инъекции, количество впрыскиваний.

Начиная с момента первого впрыскивания, ясно можно было отметить у всех, за исключением двух, опытных животных полный или

частичный отказ от пищи, меньшую подвижность, заметное до 200—300 грамм в течение 6—7 дней исхудание и незначительное (не выше 1°) повышение температуры в прямой кишке. Особенно ясно эта реакция отмечалась, начиная со второго вырыскивания. По окончании последней инъекции, если животное не убивалось или не рожало, кролики уже через 6—7 дней охотно ели, температура была в пределах нормальных колебаний и вес начинал медленно прибывать. При позднем сроке беременности, если не наступали роды или выкидыши, падение веса прогрессировало, несмотря на прекращение инъекций, кролики ели неохотно, оставались мало подвижными с субфебрильной температурой. Состояние в большинстве случаев становилось угрожающим и поэтому животное, для того, чтобы не потерять для исследования свежего материала, убивалось.

Результаты опытов в большинстве случаев проверялись путем аутопсии, в отдельных же случаях—только конечным исходом беременности или лапаротомией с осмотром плодовых камер и яичников.

Количество кроликов, подвергнувшихся комбинированному воздействию инъекций сыворотки самцов и экстракта матки, было 22, причем у 15 из них к началу опыта беременность определялась сроком от 10 до 16 дней; 7 же остальных кроликов имели более поздний срок беременности, причем три из них получили первую инъекцию за 4—5 дней до нормального срока предполагаемых родов.

Из 15 опытов, относящихся к живогным, у которых беременность не превышала 16 дней, в 12 случаях мы получили определенный и однородный эффект в смысле действия на беременность. Все плодовые камеры у них были уменьшены в размерах по сравнению с контрольными животными. Поверхность камер и перешейки между ними представлялись белого цвета (противоположность красноватозастойным у нормально беременных), были слегка морщинисты, с толстыми стенками. При разрезе таких камер иногда можно было видеть в полости их две-три капли кровянистого детрита, иногда просвет камеры был совершенно свободен от содержимого. Как правило, все камеры имели на одной из внутренних своих поверхностей толстую перерожденную decidua (доказано микроскопически), макроскопически отличающуюся от нормальной разве только большей хрупкостью и способностью более легкого отделения от стенки камеры. Один кролик этой серии был убит на десятый день после последней инъекции, причем от бывших у него при первой лапаротомии 8 камер величиною с большой грецкий орех каждая, в результате опыта на рогах матки остались небольшие, до фасолины величиною, восемь четкообразных утолщений, внутренняя поверхность которых имела рыхло сидящие на стенке остатки отпадающей оболочки. Яичники, за исключением четырех кроликов, у всех остальных имели на своей поверхности ясно видимые желтые тела; величина яичников несколько была уменьшена по сравнению с нормальной. Три кролика этой группы дали несколько отличные от описанных результаты. Приводим выдержки из протоколов опытов.

Кролик № 12. В рогах матки имеется 9 камер, из которых 4 (3 в правом и 1—в левом роге) соответствуют сроку беременности и содержат плоды. Остальные 5 камер раза в три меньше первых, бледны и на разрезе, кроме отпадающей оболочки, ничего не содержат. При исследовании сохранившихся плодов оказалось, что они мужского пола.

Кролик № 15. Из семи, имеющих в рогах матки, камер сохранились в нормальном виде и содержали живых плодов соответственно сроку беременности 3 камеры левого рога. Все остальные камеры раза в 3—4 меньше нормальных, имели беловатую окраску, на ощупь были мягки, а в полости содержали лишь утолщенную отпадающую оболочку. Яичники нормальные без желтых тел.

Кролик № 23. Рога матки, толщиной в безмянный палец, заметных камер не содержат, снаружи покрыты массой циркулярных бледных полос, идущих в стенку рога. Между бледными участками заметны кровоизлияния. В одном роге при разрезе найден детрит шоколадного цвета, в другом—отпадающая оболочка. Яичники нормальные, содержат желтые тела.

Вторая группа кроликов, с беременностью к началу опыта в 18 и выше дней, показала очень разнообразную картину действия инъекций сыворотки на беременность, а потому мы позволим себе привести краткие выдержки из протоколов опытов каждого животного этой серии отдельно.

Кролик № 3. Родилось 3 живых плода мужского пола. Через брюшные стенки прощупываются несколько плотноватых камер величиной в лесной орех.

Кролик № 13. Погиб после 2 х инъекций. В левом роге 3, в правом—4 камеры. Из этих камер 6 наполнены кровянисто-коричневой массой, а одна содержит плод мужского пола.

Кролик № 14. После 3-х инъекций в каждом роге матки оказалось по 4 камеры, не содержащих ни плодов, ни околоплодной жидкости.

Кролик № 20. После диагностического предварительного чревосечения и одной инъекции кроличиха абортывала.

Кролик № 34. При предварительной диагностической лапаротомии обнаружены 7 камер с жидкостью и плавающими в ней плодами. Через 5 дней после 3-х инъекций все камеры уменьшились до размеров крупного лесного ореха, при разрезе жидкости не содержали и были наполнены кровянистым детритом.

Кролик № 38. Диагностическая лапаротомия обнаружила сильное растяжение стенок матки, через которые видны движения плодов. После 3 инъекций роды 9-тью плодами, из которых только 3 живы. 4 плода имеют хорошо развитую мужскую половую железу, у четырех плодов ткань половой железы так распалась, что нельзя определить ее характер. Один плод оказался недоразвитым и половых желез не имел.

Кролик № 39. Беременность 24—25 дней. После 2-х инъекций родила 8 плодов. Из 5 живых плодов у 3 половые железы мужского типа, у 2—неузнаваемо изменены. Из трех мертвых плодов у одного найдены тестикулы, а у 2—крайне измененные половые железы.

Контрольные опыты были поставлены в двух направлениях: для выяснения действия на беременность инъекций только одного экстракта матки и для определения влияния на беременность сыворотки от коров.

Для первой цели было взято три кроличихи, сроком беременности в 13, 18 и 22 дня. Каждая получила, с интервалом между впрыскиваниями в 1 день, внутримышечные инъекции экстракта небеременной кроличьей матки в количестве 2 куб. см. pro injektione. За время опыта каждое животное получило по 4 таких инъекции. Все три кролика доносили беременность до конца и родили живых плодов обоего пола (1-ая—семь, 2-ая—шесть и 3-ья—семь). Опыт животные перенесли хорошо.

Сыворотка от коров вводилась четырем кроликам, причем 2 из них подвергались инъекциям сыворотки от беременной 5-ти месяцев коровы, а 2—от небеременной молочной коровы. Кролики, которым вводилась сыворотка коров, в остальном отношении были поставлены в одинаковые условия опыта с животными, получавшими инъекции сыворотки самцов. Срок беременности у кроличих, подвергавшихся впрыскиваниям сыворотки от беременной коровы, был в 12 и 21 день; получавших же инъекции сыворотки от небеременной коровы—был 10—19 дней. Каждому из этих кроликов было произведено по четыре инъекции; промежутки между впрыски-

ваньями были в один день. Количество сыворотки соответственно равнялось—3, 5, 5 и 6 куб. см. pro injektionem. Только один кролик, получавший инъекции сыворотки от беременной коровы, на следующий день после 3-ей инъекции дал повышенные температуры до 38,7 градуса и в этот день плохо ел. Остальные кролики в течение опыта оставались бодрыми и охотно ели.

Получавшие сыворотку от беременной коровы разрешились в срок—одна 7-ю, а другая 6-ю плодами; после же инъекций сыворотки от небеременной коровы одна кроличиха родила 9 плодов, а другая 7. Через день у кроличихи с 9 плодами два погибло. Плоды развивались нормально и были обоего пола.

Резюмируя наши исследования мы, по отношению к 22-м бывшим в основном опыте кроликам, можем сделать следующие выводы.

1) Интравенозное введение сыворотки некастрированных самцов (бычьей или кроличьей) обнаружило у всех 22-х опытных беременных кроличих действие на беременность. При ранних сроках беременности (приблизительно до 16 дней) инъекции обычно вызывали прекращение беременности с исчезновением (рассасыванием) содержимого плодовых камер. При сроках беременности позже 18 дней от таких же доз введенной сыворотки также можно было наблюдать отсутствие в уменьшенных плодовых камерах плодов, плодной жидкости и последа (рассасывание), но нередко, особенно при очень поздних сроках беременности, уже после одной—двух инъекций сыворотки, наступал аборт или роды, при чем часть плодов рождалась мертвыми, часть живыми.

2. В отдельных опытах при разных сроках беременности, инъекции сыворотки влекли за собою также прерывание беременности, но не во всех камерах, причем оставшиеся и развивающиеся плоды оказывались мужского пола.

3. В случаях поздней беременности, когда после инъекции сыворотки наступали преждевременные или срочные роды, часть плодов, как живых, так и мертвых, при микроскопическом исследовании половых желез давала ясную картину мужской половой железы, половые же железы другой части плодов, как мертвых, так и живых, микроскопически были настолько изменены, что не представлялось возможным даже специалисту-эмбриологу сделать какое либо заключение о поле плодов.

Из Клиники детских болезней Казанского университета. (Директор проф. В. К. Меньшиков).

Посвящается проф. И. Г. Савченко.

Лечение скарлатины антитоксической сывороткой¹⁾.

Д-ра А. А. Беляева.

(С 3 диаграммами).

Более 30 лет прошло с тех пор, как Магмогек впервые применил для лечения скарлатины поливалентную сыворотку, полученную им путем иммунизации лошадей стрептококками, встречающимися при этой болезни. За это время медицинский мир стал свидетелем различных

¹⁾ Доложено в Педиатрической секции Об-ва врачей 6/II 28 г.