

Пролан и гравидан.

Проф. Д. М. Рессейский (Москва¹).

Пролан—гормон передней доли гипофиза, был обнаружен в гипофизе Эвансом, Смитсом и Цондеком, в моче он был обнаружен Б. Цондеком и Ашгеймом в 1927 г.

Существует определенная тесная связь между половыми железами и передней долей гипофиза. Давно уже известно, что при беременности и кастрации в гипофизе наблюдается ряд макро-и микроскопических изменений.

Работы Бидля, Ашнера, Ашгейма, Цондека, Штейнаха и др. указывают, что пролан влияет на созревание и омоложение организма.

Вслед за наступлением беременности происходит усиленная продукция гормона передней доли гипофиза, который начинает выделяться в большом количестве с мочей. Ашгейм и Цондек при пересадке молодым мышам различных эндокринных желез не наблюдали никаких изменений в половом аппарате у получивших пересадки животных, в то время как пересадка даже самой ничтожной части передней доли гипофиза (менее $1/100$ г.) вызывает как морфологические, так и функциональные изменения в половых железах у получивших пересадки животных, причем как у самцов, так и у самок возникает преждевременное половое созревание.

Во время беременности гормон мозгового придатка вырабатывается в избыточном количестве, выделяясь частично с мочей. Гормон передней доли мозгового придатка с первых же дней зачатия появляется в моче беременных в количестве нескольких тысяч мышинных единиц на 1 л. мочи. Появление в моче гормона передней доли гипофиза может служить диагностическим признаком для самых ранних стадий беременности, для чего свежая моча испытуемой женщины вводится трем молодым трехнедельным, весом 6—8 гр., так наз. инфантильным мышатам. Через 100 часов мыши убиваются и их половые органы подвергаются исследованию. Для каждой пробы требуется не менее 5-ти мышей, так как они иногда погибают после инъекции, а также и для контроля, так как не все животные одинаково реагируют. Моча для испытания берется утренняя, в ней выше концентрация гормона. Моча фильтруется. Самая инъекция производится шприцем с миллиграммовыми делениями, причем каждой мыши 6 доз распределяются в 48 часов. Первое животное получает 6 инъекций по 0,2 к. см. мочи, 2-е—по 0,25, 3-е—по 0,3, 4-е—по 0,35, 5-е—по 0,4. Если моча содержала гормон передней доли гипофиза, то половые органы мышей представляются увеличенными, при чем особенно велики бывают яичники, на них видны кровоизлияния, как след лопнувших фолликулов и желтые тела.

Под влиянием пролана наблюдается ускорение процесса созревания, лопанье фолликулов и переход их содержимого в трубы. Ана-

¹) Сообщено 21/XI 1932 г. на клиническом совещании при Научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте ВСНХ в Москве.

логичные изменения трофического характера происходят в простате у самцов.

Пролан был найден, кроме гипофиза, в corpus luteum, в decidua, в плаценте и в крови беременных. По наблюдениям Цондека пролан содержится в большом количестве в моче беременных наряду с овариальным гормоном. Пролан является очень чувствительным гормоном. От крепких кислот, щелочей и при кипячении он разрушается; нерастворим в большинстве липоидосодержащих веществ, что дает возможность легко провести дифференциацию этого гормона от других гормонов. Выделение пролана из передней доли гипофиза, из плаценты и из мочи беременных производится по методу осадочных реакций. Пролан из водных растворов осаждается и метиловым спиртом и ацетоном. Пролан может быть получен в виде сухой субстанции, которая после очищения вновь растворяется в воде. Биологическая активность пролана была испытана на мышцах, крысах, кроликах.

Для получения пролана пользуются мочей беременных женщин от первых двух месяцев беременности. Пролан в значительных количествах (3.000—5.000 ед.) появляется уже в первые дни после зачатия. Количество пролана в моче беременных женщин последних месяцев доходит иногда перед родами до 15 тыс. ед. Цондек и Ашгейм в своей работе указывают, что гормон бы ими выделен из мочи при помощи диализа. В 1928 г. Бидль предложил осаждать гормон спиртом, а в последнее время Диккенс выделяет его, насыщая мочу сернокислым аммонием и пропуская его через супер-центрифугу.

По методу Лапинера первым этапом получения гормонов является упаривание. Перед упариванием моча подкисляется до слабой кислой реакции на лакмус уксусной кислотой и фильтруется. Упаривание производится в особо сконструированном приборе при давлении 20—30 мм. ртутн. и с температурой бани в 30—40°C. При суточной работе на упаривание 10—15 литров мочи уходит 5—7 дней. Упаривание производится до $\frac{1}{8}$ — $\frac{1}{10}$ первоначального объема.

Упаренная моча, после проверки реакции и доведения ее в случае надобности уксусной кислотой до слабо кислой реакции, обрабатывается после отфильтрования (через вату) от осадка четырьмя объемами 96° спирта, причем образуется осадок. Фильтрация происходит через сутки под давлением. После двухкратного промывания на фильтре осадка 70° спиртом он может быть оставлен лежать. В осадке — пролан. Спиртовой фильтрат содержит весь фолликулярный гормон. Осадок растирается в ступке и взбалтывается в пятикратном по весу количестве воды и оставляется стоять с водой на сутки. Зачастую растворение идет плохо и остается объемистый нерастворяющийся осадок, раствор мутен, очень плохо поддающийся фильтрованию. В таких случаях полезно добавить к нему процентов 10—20 спирта. Реакция должна быть слабо кислой. После отфильтрования добавляется 4 объема спирта. Раствор оставляется на ночь, а затем фильтруется и осадок промывается спиртом. Осадок — белый, иногда слегка желтоватый порошок, легко растворимый в воде, содержит 2—4 ед. пролана в 1 мг. и большое количество солей. Высушенный на воздухе, он может храниться неопределенно долгое время без заметной поте-

ри активности. Проба этого порошка разводится в воде (100 мг. в 60 куб. см.) и впрыскивается мышам в дозах 0,01; 0,02; 0,05; 0,1 куб. см. для определения содержания активного вещества. Выход из литра мочи—5.000 м. е. (Лапинер М. Н.). При необходимости оставлять мочу на несколько дней, к ней прибавляется немного толуола или трикрезола.

Полученный вышеуказанным способом пролан содержит около 85% солей, главным образом серноокислый и фосфорноокислый натр.

По методу Диккенса освобождение пролана от солей происходит путем диализа через пергамент с адсорбцией гормона гидроокисью железа и таннина.

По способу Лапинера пролан очищается от солей путем осаждения анионов. По прибавлении значительных количеств $MgCl_2$ и NH_4C раствор пролана на холоду обрабатывается аммиаком до появления слабо щелочной реакции. Фосфорная кислота осаждается в виде кристаллов фосфорноокислой аммиакмагнезии, которые через 6 часов отфильтровываются, и раствор осаждается спиртом. Выпавший осадок из неорганических составных частей содержит только серноокислый натрий. Нагревание растворов пролана до 60° в течение 10 минут уничтожает активность гормона. Нагревание сухого препарата до 100° в сушильном шкафу в течение получаса значительно ослабляет его активность. При 150° препарат полностью инактивируется.

Слабый аммиак (0,1%) и слабые растворы уксусной кислоты (до $\frac{1}{2}\%$) не уменьшают активности препарата, в то время как NaOH или 0,1% раствор соляной кислоты инактивируют пролан.

Водные растворы гормона чрезвычайно нестойки, причем раствор нередко инактивируется уже при разливании в ампулы, наоборот, в порошкообразном виде пролан может сохраняться долгое время.

В виду вышеизложенного за границей стали выпускать пролан в стерильных сухих ампулах, содержимое которых растворяется непосредственно перед инъекцией в стерильной воде.

Для стандартизации пролана Цондек и Ашхейм рекомендуют пользоваться инфатильными самками-мышами весом от 6 до 8 г.

По Цондеку мышинной единицей (м. е.) считается то минимальное количество гормона, которое способно в течение 100 часов вызвать кровоизлияния в желтые тела в яичниках мышей.

Лапинер за мышиную единицу считает то наименьшее количество пролана, которое, будучи распределено на 6 порций и введено мышам, в течение 48 часов дает на протяжении двух следующих дней картину течки на влагалищных мазках, или при вскрытии через 100 часов—кровяные точки, явное увеличение яичника и матки, или наконец резко выраженные желтые тела на яичнике не менее, чем у 50% мышей.

Установлено, что пролан биологически неядовит. При установлении дозировки оказывается, что, чем крупнее объект, тем он чувствительнее к пролану. Средняя концентрация пролана, применяемая Цондеком—30 мышинных единиц в 1 куб. см., но некоторые применяют концентрацию и в 60 крыс. ед.; для людей дозы могут быть увеличены. Введение пролана через рот у крыс и мышей производит

такие же изменения, а у человека пролан, повидимому, разрушается желудочным соком. Клинические наблюдения показывают, что под влиянием пролана наступает улучшение в случаях аменорреи, вызванной гипофункцией яичников; в отдельных случаях у женщин в предклимактерическом периоде пролан вызывал секрецию из грудных желез.

Пролан является вполне активным препаратом, представляющим высокую терапевтическую ценность при ряде заболеваний, связанных с нарушением функции половых желез. Главнейшими заболеваниями, при которых пролан является наиболее показанным, являются: половое бессилие, половой и гипофизарный инфантилизм, карликовый гипофизарный рост, *dystrophia adiposo-genitalis*, климактерий, всевозможные неврастенические явления на почве половых расстройств и функциональный гипогенитализм. Наконец, Цондек рекомендует применять пролан, вызывающий гиперемии половых органов, при различных воспалительных заболеваниях тазов. органов у женщин, вызванных различными гинекологическими заболеваниями. По наблюдениям Цондека пролан оказывает благоприятное действие при болевых ощущениях на почве различных сращений в области тазовых органов у женщин. Применяется пролан в виде подкожных инъекций в суточной дозировке от 0,5 до 1,5.

А. М. Замков вместо пролана пользуется мочей здоровых беременных женщин. После фильтрации, сгущения, осаждения и пр. мочи получается активная жидкость, которая на мышах дает определенную резкую реакцию на присутствие гормона передней доли гипофиза. А. М. Замков ее стерилизует, запаивает в ампулы и называет „гравиданом“.

При этом обнаружилось, что гормон, находящийся в моче, очень неустойчив. Простое нагревание до 70° и незначительное изменение концентрации водородных ионов делает гормон почти неактивным или он разрушается совсем. Он сильно адсорбируется при диализе, излишнее фильтрование понижает его активность. Повидимому он разрушается легче, чем инсулин.

На основании своих наблюдений А. М. Замков делает следующие выводы: 1) Введение „гравидана“ в организм безвредно и всегда создает очень хорошее ровное, спокойное душевное настроение, 2) повышает жизненный тонус всего организма, действие его в этом смысле стоит гораздо выше того, что мы получаем при пересадках половых желез, 3) в некоторых случаях понижает кровяное давление, 4) определенно повышает половую потенцию как у мужчин, так и у женщин и является хорошим средством для лиц, страдающих половой неврастенией и понижением половой функции, 5) незаменимо действие гравидана при расстройстве и выпадении функции половых желез, особенно у женщин в начальной период созревания и при наступлении климакса. Эти периоды с помощью „гравидана“ проводятся спокойно и без всяких психических эксцессов.

Научно-исследовательский институт мясной промышленности поставил опыты по выявлению действия пролана и гравидана на увеличение мяса и сала у кроликов.

Опыты научно-исследовательского института мясной промышленности были проведены на 57 кроликах. Часть кроликов получила 5 инъекций пролана или гравидана в количестве нескольких куб. см., другие же, контрольные, получили такое же количество физиологического раствора поваренной соли. По истечении полутора месяцев, в течение которых велся опыт, оказалось, что у кроликов, получивших пролан и гравидан, прирост мяса и сала по сравнению с кроликами, получившими раствор соли, увеличился в четыре раза. Пролан действует слабее гравидана (он дает 12 проц. привеса, а гравидан—14 проц.), при чем гравидан повышает количество жира в мясе в 4—7 раз больше, чем пролан,—и в дальнейшем были поставлены опыты только с гравиданом.

В гидро-биологической лаборатории I МГУ под руководством проф. Скадовского были поставлены наблюдения над действием гравидана на рыбу. Метание икры окунями, после нескольких инъекций гравидана, произошло на четыре месяца ранее срока, при чем часть икры оказалась нормальной и из нее развились мальки.

На основании клинических наблюдений и литературных данных можно сделать заключение, что пролан, имеющий значительное применение как в клинике, так и в животноводстве заслуживает широкого производства. Что же касается гравидана, то этот препарат подлежит углубленной клинической проверке на значительном клиническом материале.

Литература. 1. Ascheim. Die Schwangerschaftsdiagnos aus dem Harn „Zentrabl. f. Gyn.“ 1929, 1.—2. Botschkareff. Ueber das Hormon des Hypophysenvorderlappens. Kl. Woch. 1929, № 3.—3. Brühl. Vorkommen von weibl. Sexualhormon und Hypophysenvorderlappen im Blute und Ulin. Kl. Woch. 1929, № 38.—4. Kraus. Zur Technik. Ascheim-Zondek'schen Reaktion „Kl. Woch.“ 1929, 16.—5. Замков А. М. Применение мочи беременных с лечебной целью. „Кл. мед.“ 1929 г.—6. Лалинер М. Н. „Проблемы животноводства“ 1932, № 5—6.—7. Zondek u. Ascheim. Das Hormon des Hypophysenvorderlappens „Zeitschr. f. Ged. u. Gyn.“ 1926.—8. Zondek und Ascheim: Das Hormon des Hypophysenvorderlappens „Kl. Woch.“ 1927, 6.—9. Они же. Hypophysenvorderlappenhormon und Ovarialhormon im Harn von Schwangeren. „Kl. Woch.“ 1927, 28.—10. Они же. Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn. „Kl. Wochh.“ 1928, 1.—11. Они же. Das Hormon des Hypophysenvorderlappens. „Kl. Woch.“ 1928, 18.—12. Они же. Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn durch Nachweis des H-Hormon. „Kl. Woch.“ 1928, 30 и 31.—13. Werbster u. Schultze. Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn. „Kl. Woch.“ 1929, 21.—14. Zondek. „Deut. m. Woch.“ 1931, 44.

Отбор медицинских препаратов.

Левинштейн (Москва).

Как уже известно нашим читателям, отбор препаратов для производства в СССР и введение их в медицинскую практику производится в Научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте.

За последнее время была проделана следующая работа:

Легко усвояемые углеводы.

Доклад на эту тему представила Н. Д. Абрамова. Целью сообщения явилось отобрать наилучший углевод для диабетиков как замену сахара для увеличения питания и ограничения образования ацетоновых тел. Докладчик сообщает, что леулеза, ксилоза и сахароза в этом отношении не оправдали