

С. Фолли

Физиология
и биохимия
лактации

АННОТАЦИЯ

В книге дан обзор современных достижений по ряду важных разделов физиологии и биохимии лактационного процесса. Приведены новые данные о росте и развитии молочной железы. Разбираются вопросы начала секреции молока (лактогенез) и течения лактационного процесса (галактопоз); вопросы физиологии молокоотдачи при сосании и доении; вопросы синтеза молочного жира и гормональной регуляции этого процесса. Приводятся современные данные о синтезе лактозы и белков молока. К каждой главе приложены списки литературы. Книга значительно дополнена автором новыми данными.

Рассчитана на студентов и преподавателей сельскохозяйственных институтов, работников научно-исследовательских учреждений, зоотехников и ветеринарных врачей колхозов и совхозов.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Эта небольшая монография написана руководителем физиологической лаборатории Национального института исследований вопросов лактации и молочного дела в Реддинге (Шинфелд), членом Королевского общества Англии С. Дж. Фолли. Она возникла на основе небольшого курса лекций, прочитанных автором в Collège de France, и первоначально была опубликована (в 1954) на французском языке. Затем эти лекции были дополнены новыми данными и опубликованы на английском языке под названием «Физиология и биохимия лактации». При подготовке английского издания 1956 г. автор значительно расширил ссылки на литературу за счет работ, опубликованных после выхода в свет французского издания.

С. Фолли — видный английский физиолог и биохимик, много лет работающий по физиологии и биохимии лактации. Его первые работы в этой области начали появляться в печати более 30 лет назад.

В книге, в сущности, охвачены все важнейшие разделы физиологии и биохимии лактации. В первой главе, посвященной росту и развитию молочной железы, описываются количественные методы оценки роста этого органа, методы практического применения гормональных препаратов для развития вымени у молочного скота, определения общей поверхности альвеол в железе и другие.

Первая глава в основном содержит материал о гормональном контроле роста молочной железы. Приведены почти исчерпывающие данные о значении эстрогенов, прогестерона, пролактина и других гормонов для роста и развития этого органа. Автор, однако, не указывает на работу Н. А. Астраханской «Влияние нервной системы на развитие и деятельность молочной железы» («Бюллетень экспериментальной биологии и медицины», 12, 1958), в которой описывается трофическая роль нервной

системы не только в росте и развитии молочной железы морской свинки, но и в секреторной функции органа.

Вторая глава посвящена лактогенезу — наступлению секреции молока. С. Фолли — один из создателей принятой в настоящее время терминологии в физиологии лактации. Мы имеем в виду термины *лактогенез*, *галактопоэз* (поддержание в течение более или менее длительного периода секреторного процесса в молочной железе) и другие. Автор довольно осторожен в решении трудного вопроса о причинах лактогенеза. Он достаточно объективен и не настаивает в полной мере на своей и Молпреса теории так называемого двойного действия эстрогенов (впервые изложенной в докладе на XVII Всемирном конгрессе физиологов), а довольно сочувственно излагает теорию американских исследователей Мейтеса и Тэрнера, считающих лактогенез результатом сложных взаимоотношений между эстрогеном и прогестероном. Эта теория, основанная на большом фактическом материале, позволила в настоящее время разработать приемы лактогенеза у сельскохозяйственных животных (девственных коров и коз) при помощи эстрогена и прогестерона. Ценность этой главы заключается еще в том, что, прежде чем дать оценку современным теориям лактогенеза, Фолли приводит подробную сводку по биохимии секреторной ткани молочной железы.

Более подробно разработан, как известно, галактопоэз. Автор собрал прекрасный материал о значении гипофиза для поддержания лактации, роли АКГГ и гормонов коры надпочечников, а также щитовидной железы. В отличие от своих американских коллег Фолли не придает пролактину главенствующего значения в этом процессе. В согласии с положением, установленным нами («Труды XV Всемирного конгресса физиологов, биохимиков и фармакологов», 1935), он связывает усиление и поддержание лактации не столько с пролактином, сколько с другими гормонами аденогипофиза. За последние годы стала известна также галактопоэтическая роль соматотрофного гормона.

В нашей стране получены важные результаты по моторной функции молочной железы (работы лаборатории И. А. Барышникова, исследования М. Г. Закса и др.). Тем не менее необходимо подчеркнуть значение четвертой главы монографии Фолли, которая трактует о физио-

логии двигательной функции молочной железы, о рефлексе молокоотдачи и физиологии выведения молока. Центральное место в этом разделе занимает подробный анализ нейроэндокринной регуляции молокоотдачи, значения нейрогипофиза и природы гормона молокоотдачи. Известно, что биохимия и физиология обогатились за последние годы крупными открытиями. Мы имеем в виду синтез гормонов нейрогипофиза — окситоцина и вазопрессина. По данным С. Фолли, основным гормоном выведения молока из молочной железы является окситоцин.

В этой главе, в отличие от других глав книги, автор отводит большое место роли нервной системы, подробно разбирая нервную регуляцию моторной функции молочной железы. Он рассматривает не только те эксперименты, которые показывают значение гипоталамической области в регуляции рефлекса молокоотдачи, но подчеркивает значение в этом процессе и условнорефлекторной деятельности.

С. Фолли является автором обширной серии исследований по биохимии и физиологии образования молочного жира, а также по биосинтезу белков и лактозы молока. В книге кратко, но довольно удачно обобщены результаты исследований в этой области, главным образом работ, выполненных в лаборатории автора. Эти исследования были осуществлены с применением радиоактивных изотопов и других новейших методов.

Как уже сказано, автор освещает в своей книге главным образом эндокринную регуляцию лактации, хотя ему импонирует точка зрения канадского эндокринолога Селье, который еще в 1934 г. выдвинул положение о нервной обусловленности выделения пролактина из аденогипофиза. У грызунов это действительно имеет место: гипофиз девственных животных, соски которых подвергались раздражению, значительно увеличивается в размерах. Это в свою очередь отражается на увеличении размеров щитовидной железы, половых желез и матки подопытных животных.

За исключением этого раздела книги, а также четвертой главы, в которой излагается материал о нейроэндокринной регуляции молокоотдачи, в основном тексте монографии все же доминируют вопросы эндокринологии; излагаются главным образом данные о роли гормонов в регуляции лактационного процесса. Некоторое наше от-

ставание в изучении гормональной регуляции жизненных процессов, в том числе и процессов лактации, делает знакомство с книгой Фолли весьма полезным.

В 1960 г. сотрудник С. Фолли, А. Т. Кауи, посетил ряд лабораторий Советского Союза, а в следующем году в СССР побывал и сам автор. Это способствовало более близкому ознакомлению Фолли и его сотрудников с исследованиями по физиологии и биохимии лактации, проводимыми в нашей стране. Об этом свидетельствуют дополнения, сделанные автором к отдельным главам книги. Читатель, несомненно, обратит внимание на то, что С. Фолли стал придавать большее значение нервной системе в физиологии лактации (в частности, он уделяет много внимания исследованиям М. Г. Закса и Г. Б. Тверского).

Еще в конце прошлого века И. П. Павлов высказал гениальные мысли о механизме нейрогуморальной регуляции лактационного процесса. Дальнейшее развитие науки целиком подтвердило это предвидение. Доказательством служит широкий размах, который получили исследования по физиологии и биохимии лактации в направлении, указанном великим физиологом.

Ко второму русскому изданию книги С. Фолли, как сказано, дал ряд обширных дополнений и довел анализ обсуждаемых в монографии проблем до работ 1961 года. Это, очевидно, делает предлагаемый перевод монографии весьма ценным источником сведений по физиологии и биохимии лактации (дополнения, сделанные автором к первому русскому изданию, вошли органической составной частью в новые материалы второго издания книги).

За последнее время вышли в свет обзоры литературы и отдельные монографии по физиологии и биохимии лактации. Речь идет о книге М. Г. Закса «Физиология двигательного аппарата молочной железы сельскохозяйственных животных», 1958 г. (в настоящее время выходит в переводе на английский язык в Англии), о двухтомнике под редакцией Кауи и Кона: «Milk: The mammary Gland and its Secretion», о пятом издании книги Смита «Physiology of Lactation». Несмотря на это, книга С. Фолли сохраняет в полной мере свое значение и интерес. Судьба книги С. Дж. Фолли — это судьба всякой целостной системы взглядов, высказанных крупным ученым.

Г. И. Азимов

ПРЕДИСЛОВИЕ АВТОРА КО ВТОРОМУ РУССКОМУ ИЗДАНИЮ

Я весьма удовлетворен благожелательным приемом, оказанным советскими учеными русскому переводу моей монографии о молочной железе. Об этом свидетельствует тот факт, что книга была распродана в течение нескольких месяцев после ее выхода в свет. Когда профессор Г. И. Азимов обратился ко мне с просьбой дать новый дополнительный материал для второго русского издания, я охотно согласился сделать это. Материал дается в виде дополнений к каждой главе книги и содержит данные, полученные в течение пяти лет, прошедших со времени появления первого английского издания монографии. Эти дополнения значительно более подробны, чем те, которые были сделаны для первого русского издания. Мне хотелось бы выразить искреннюю благодарность профессору Азимову за редактирование русского перевода нового материала. Мне доставляет также большое удовольствие выразить признательность миссис П. Дж. Хезелтин за ценную помощь в подготовке рукописи.

Я, к сожалению, не знаю русского языка и, возможно, не отдал в полной мере должного исследованиям русских ученых; однако я надеюсь, что читатели простят мне этот недостаток, так как они хорошо знакомы с работами своих коллег. Надеюсь, что эта монография в ее расширенном виде окажется полезной советским физиологам, биохимикам и другим работникам, интересующимся вопросами лактации.

С. Дж. Фолли

Июль, 1961 г.

ПРЕДИСЛОВИЕ АВТОРА К ПЕРВОМУ
РУССКОМУ ИЗДАНИЮ

Я испытываю большое удовольствие и весьма польщен тем, что моя небольшая монография, посвященная молочной железе, заинтересовала советских физиологов и биохимиков и признана достойной для перевода на русский язык. Профессор Г. И. Азимов, чьи выдающиеся работы по молочной железе давно уже получили признание в Великобритании и США, сообщил мне, что перевод осуществляется под его редакцией. Не сомневаюсь, что это будет сделано как нельзя лучше и книга будет предложена читателям в надлежащем виде.

Недавно я имел большое удовольствие беседовать в моей лаборатории с проф. Азимовым и некоторыми другими советскими физиологами, интересующимися вопросами физиологии лактации. При этом было высказано пожелание, чтобы я сделал кое-какие дополнения к книге, вышедшей в свет в 1956 г., дополнить ее работами, опубликованными за последние 2—3 года. Я охотно поддержал эту мысль и весьма обязан моим коллегам докторам Кауи и Гутфройнду за существенную помощь, оказанную мне при составлении этих дополнений.

Надеюсь, что книга (вместе с этими дополнениями) представит определенный интерес для читателей в Советском Союзе и в некоторой степени будет содействовать дружеским контактам и взаимопониманию между советскими и британскими учеными.

*С. Дж. Фолли
Шинфелд, Англия*

Август, 1959 г.

Глава I

НОВЕЙШИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ РАЗВИТИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Постнатальное развитие. Сравнительно-физиологические исследования развития молочной железы в различные фазы полового цикла заложили основы наших знаний о роли эндокринной системы в этом явлении. Они показали, что рост протоков железы зависит от присутствия эстрогена; для хорошего же развития долек и альвеол, кроме того, необходимо воздействие на молочную железу гормона желтого тела.

Позднее, когда стало возможным изучение роста молочных желез у кастрированных самок или самцов с помощью чистых (свободных от примесей) гормонов, оказалось, что выводы из прежних наблюдений хотя и подтверждаются в общих чертах, для некоторых видов животных все же являются в целом весьма схематичными. Об этих наблюдениях и экспериментальных работах читатель может найти данные в обзоре Фолли [12].

В последнее время возрос интерес к разработке количественных и объективных методов изучения роста молочной железы. Одной из причин этого является перспектива применения наших знаний о гормональной регуляции роста молочной железы для стимуляции развития вымени и лактации у молочного скота. Этими методами должны заинтересоваться и исследователи, занимающиеся проблемой рака, в особенности те из них, кто занимается изучением причин, определяющих строение молочной железы у различных рас мышей. Вопрос достиг такой стадии разработки, когда более нельзя ожидать дальнейших успехов от применения субъективных и качественных методов исследования, которые были пригодны в прошлом; для расширения наших знаний требуется применение количественных методов.

У таких видов животных, как мышь, крыса и обезьяна резус, у которых, за исключением последней стадии беременности и лактации, молочные железы можно практически принять за плоские полоски ткани, эти органы можно готовить для гистологического исследования в виде тотальных препаратов; по изменениям в той зоне молочной железы, которая ограничена периферическими концами протоков, можно судить о степени общего развития системы протоков. Этот прием, конечно, не дает представления о таких, например, морфологических изменениях в железе, как ветвление системы протоков, образование или рост числа альвеол. В 1947 г. д-р Кауи и я попытались разработать полуколичественный и поддающийся математическому анализу метод оценки, с помощью которого мы надеялись определять в молочной железе указанные качественные изменения [8]. Позднее в нашей лаборатории был разработан усовершенствованный и более объективный метод определения степени ветвления протоков у крысы [40].

Метод тотальных препаратов, разумеется, неприменим для молочных желез с тремя измерениями, таких, как вымя жвачных животных, грудная железа женщины или молочная железа морской свинки. Для молочных желез этих животных и человека следует применять другие методы исследования. Ричардсон (кафедра анатомии при колледже Лондонского университета), с которым нам довелось проводить совместную работу, разработал метод определения общей площади поверхности альвеол в вымени козы. Для этой цели автор использовал прием, первоначально разработанный другим исследователем для легочной ткани. На рис. 1 показана четко выраженная линейная зависимость между общей поверхностью альвеол и удоями у коз. Для измерений взята одна половина вымени, развитого при помощи гормонов [38]. Это подтверждает пригодность метода Ричардсона. Этот прием позволяет установить общую поверхность секреторного эпителия на единицу объема ткани («индекс порозности»); он дает тем самым возможность вычислить средний диаметр альвеол. В дальнейшем этот способ измерений применительно к вымени козы был усовершенствован Бенсоном, Кауи, Коксом, Флаксом и Фолли [2].

Давно известно, что небольшой рост протоков молочной железы у некоторых видов животных можно наблюдать уже в период от рождения до наступления половой зрелости. Все же считали, что роста молочной железы до наступления половой зрелости не происходит, что

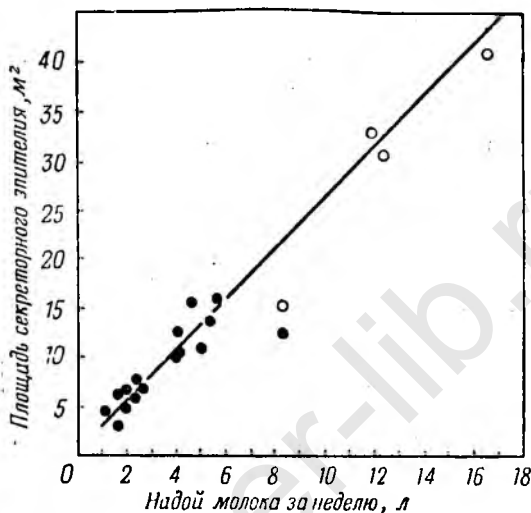


Рис. 1. Молочная продуктивность группы коз в зависимости от общей площади альвеол в половине вымени [38].

○ — цельное вымя контрольных коз; ● — половина искусственно развитого вымени.

только с появлением овариальных циклов наступает фаза быстрого развития молочных желез (см. обзор Фолли [12]). У крыс и мышей нельзя было найти определенной (количественной) связи между ростом молочных желез и увеличением размеров тела. Как было показано несколько лет назад, так же обстоит дело и в отношении обезьян и, по всей вероятности, всех видов млекопитающих животных.

Метод анализа относительного роста для количественного изучения развития молочной железы у нормальных самок, разработанный во Франции Тейссье и в Англии Хаксли, был впервые применен много лет назад Фолли, Гуткельхом и Цукерманом в опытах с обезьянами [13]. Ниже приведены принципиальные основы анализа относительного роста и терминология, предло-

женная Хаксли и Тейссье [19]. Величина константы равновесия α , которая может быть определена простым графическим методом, показывает, растет ли изучаемый орган быстрее, чем организм в целом. В положительном случае величина α больше единицы.

Анализ относительного роста

Закон простого аллометрического роста (Хаксли, Тейссье)

$$y = bx^{\alpha}$$

$$\text{или } \lg y = \alpha \lg x + \lg b$$

y — общая поверхность молочной железы

x — поверхность сопоставляемого образца (тела)

α — константа равновесия

b — константа

Если закономерность имеет место, то графическое изображение $\lg y$ по отношению к $\lg x$ представляет собой прямую линию с угловым коэффициентом α

$\alpha > 1$ — положительная аллометрия

$\alpha < 1$ — отрицательная аллометрия

$\alpha = 1$ — изометрия

В работах на обезьянах мы показали, что, несмотря на большие различия в живом весе, молочная железа у небеременных самок обезьян резус растет быстрее, чем тело, согласно простому аллометрическому закону, вероятно, под специфическим воздействием гормонов яичников. Более детальное изучение динамики роста молочной железы с применением анализа относительного роста позднее проводилось Кауи в нашей лаборатории на крысах [6].

Кауи установил, что у самок крыс общая поверхность молочных желез увеличивается приблизительно с такой же скоростью, как и поверхность тела, т. е. изометрически, до 22—23-го дня, после чего внезапно наступает фаза быстрого аллометрического роста. В этой фазе величина α равнялась 3,03, т. е. поверхность молочных желез увеличивалась примерно в 3 раза быстрее, чем поверхность тела. Овариэктомия, проведенная на 22-й день, предупреждала наступление аллометрической фазы, изометрический же рост (α незначительно отклоняется от единицы) продолжался. Так как у нашей расы мышей влагалитце не открывается и эстральные циклы не начи-

наются до 35—42-го дня, то ясно, что молочная железа начинает расти быстрее, чем тело, задолго до наступления половой зрелости. Одним лишь качественным исследованием тотальных препаратов или тонких срезов этот факт, вероятно, не был бы обнаружен. У неполовозрелых самцов крыс увеличение поверхности молочной железы

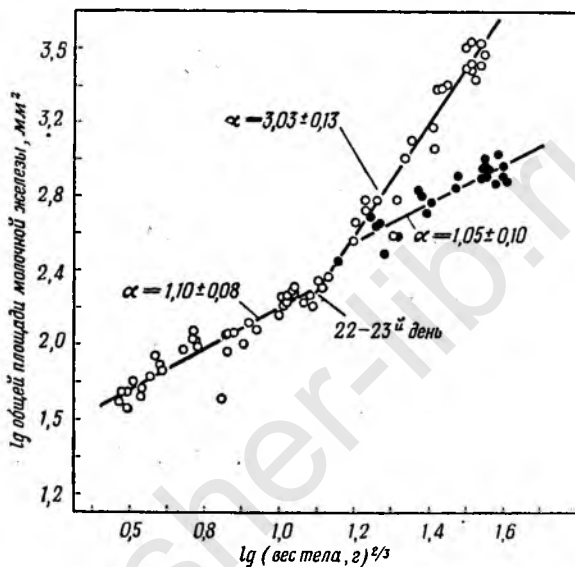


Рис. 2. Взаимосвязь между общей поверхностью молочной железы и $(\text{вес тела})^{1/3}$ у крыс-самок [6].

Крысы в возрасте 2—100 дней: ○ — контрольные;
● — овариэктомированные.

по сравнению с поверхностью тела было в незначительной степени (но статистически достоверно) аллометрическим, поскольку величина α равнялась 1,1; кастрация, произведенная на 22-й день, не оказала существенного влияния на относительную скорость роста. Эти данные были затем подтверждены и расширены в нашей лаборатории Силвер на той же расе крыс. Она установила, однако, как это показано в табл. 1, в которой приведены константы равновесия, полученные ею и Кауи, что после овариэктомии, произведенной в 10-дневном возрасте, т. е. на 11 дней раньше, чем в опытах Кауи, в конце концов наступает фаза небольшого аллометрического роста

молочных желез [40]. Это могло быть вызвано действием маммогенных стероидов, выделяемых корой надпочечников под непрерывным воздействием гипофиза, свободно-го от влияний со стороны яичников.

Таблица 1

Константы равновесия для роста молочной железы по отношению к росту тела у норвежской крысы [40]

Группы	Константы равновесия		Достоверность разницы $a-b$
	по Силвер [40] (a)	по Каун [6] (b)	
Самки (интактные)	$3,40 \pm 0,17$	$3,03 \pm 0,13$	$P = 0,09$
Самцы (интактные)	$1,17 \pm 0,05$	$1,11 \pm 0,03$	$P > 0,1$
Самки (овариэктомирован- ные)	$1,45 \pm 0,09$	$1,05 \pm 0,10$	$P = 0,005$
Самцы (кастрированные)	$1,34 \pm 0,08$	$1,06 \pm 0,12$	$P = 0,07$

Аналогичные исследования, выполненные в нашей лаборатории Флаксом на мышях-самках расы СНИ Стронга, показали, что у них также происходил изометрический рост молочных желез в период с 7-го по 21-й день жизни. Как и у крыс, примерно на 24-й день наступала фаза выраженной аллометрии, появление которой можно было предотвратить посредством овариэктомии. Полученная Флаксом величина для константы равновесия во время аллометрической фазы ($a = 5,22$) показывает, что после отъема у детенышей мыши молочная железа растет приблизительно в 5 раз быстрее, чем поверхность тела, тогда как у детенышей крысы она растет лишь в 3 раза быстрее [10]. Вопрос о том, связана ли как-либо эта разница в скорости относительного роста с относительной скоростью основного обмена у этих двух видов животных, остается открытым. У данной расы мышей между фазой быстрого роста молочных протоков и наступлением циклической деятельности яичников, которое наблюдается около 28-го дня, не проходит такого большого промежутка времени, как у нашей расы крыс.

В то время как эти исследования доказывают, что

для резкого перехода от изометрического роста молочной железы к аллометрическому необходимо наличие яичников, природа механизма, осуществляющего этот переход, и причина того, что аллометрический рост начинается в определенный момент, точно не известны. Этот вопрос можно рассматривать с точки зрения времени полного развития гонадотрофной функции гипофиза и реактивности яичников на воздействия, оказываемые на них гипофизом. Тем не менее тот факт, что переход от изометрии к аллометрии происходит вскоре после отъема детенышей, может не быть результатом простого совпадения обстоятельств, и поэтому возникает вопрос о том, не выделяется ли у крысы вместе с молоком какое-то вещество, являющееся антагонистом эстрогена.

Недавно в нашей лаборатории были получены данные, имеющие отношение к этому вопросу [4]. Силвер установила, что у крысят-сосунов физиологические дозы эстрогена, введенные им между 11-м и 19-м днем жизни, не вызывают роста молочных желез. Это находится в противоречии с результатами, полученными Аствудом, Гешиктером и Раушем [1]. По их данным, эстроген начинает вызывать у крысы рост молочной железы уже с 16-го дня жизни. Следует, однако, заметить, что дозы, применявшиеся Аствудом и его сотрудниками, были довольно высокими и, вероятно, нефизиологическими. Кроме того, было установлено, что малые дозы эстрогена при введении вместе с экстрактом передней доли гипофиза, который сам по себе неэффективен, вызывали у крысят-сосунов заметный рост молочных желез. Сайкс и Ренн [46] также обнаружили, что у молодых телочек экстракт передней доли гипофиза усиливает способствующее росту молочной железы действие эстрогена и прогестерона. Следовательно, если, как это указывалось, роль передней доли гипофиза заключается в сенсibilизации молочной железы к маммогенному действию эстрогена, то оказывается, что у крысят-сосунов функция гипофиза в этом отношении развита еще не полностью. Эти опыты не исключают, однако, возможности того, что, по крайней мере у крыс, какое-то вещество (возможно, андрогенного характера), содержащееся в молоке, мешает гипофизу принимать участие в развитии молочной железы.

Работы по анализу относительного роста пополнили также наши знания о факторах, влияющих на рост молочных желез у самцов крыс. Тот факт, что эти железы у самцов крыс растут изометрически или почти изометрически и что на их относительный рост кастрация не влияет, показывает более убедительно, чем это можно было сделать раньше, что у интактных самцов крыс семенники оказывают весьма малое действие на рост молочных протоков. Однако кастрация, произведенная в 21-дневном возрасте, на время задерживает развитие альвеолярных долек, что является исключительной и характерной особенностью молочной железы у нормальных самцов крыс, впервые описанной много лет назад Тэрнером и Шульце [52]. Таким образом, развитие альвеол в молочной железе самца крыс, по-видимому, зависит от наличия семенников. Тем не менее, как нами было показано ранее [8], у гонадэктомированных неполовозрелых крыс некоторое количество альвеол в конце концов все же развивается. Как и у самок, кастрированных в 10-дневном возрасте, причина этого явления, по-видимому, заключается в усиленном продуцировании корой надпочечников маммогенных стероидов, вроде андрогенов или, быть может, прогестерона в результате вызванного кастрацией нарушения эндокринного баланса в организме.

Экспериментальный анализ гормональных воздействий. Гормоны яичников. Теперь мы приступим к анализу действия гормонов на рост молочной железы и сначала рассмотрим овариальные гормоны. Ранние работы по применению гормонов привели к общему выводу, что из гормонов яичников эстроген в большей мере обуславливает рост протоков молочной железы, тогда как прогестерон, действующий вместе с эстрогеном, необходим для полного развития альвеол. Более поздние работы показали, что у таких животных, как мышь, крыса и обезьяна, один только прогестерон, если он введен в достаточном количестве, вызывает развитие альвеол, а возможно, и протоков у кастрированных животных, не обработанных эстрогеном. Сведения об этих работах читатель может найти в обзоре Фолли [12].

Эти ранние работы привели к общему выводу, кстати сказать, не поколебленному и самыми последними исследованиями, что для экспериментального роста молоч-

ной железы, морфологически сравнимого с ростом ее в середине периода беременности, необходимы как эстроген, так и прогестерон. Однако с самого начала было ясно, что разные виды животных обнаруживают значительную разницу в характере реакции неразвитой молочной железы на эстроген, и на этой основе лабораторных и домашних животных можно разделить на три большие группы, хотя не следует забывать, что это деление может осложняться возможным наличием у кастрированных животных источника прогестерона в коре надпочечников.

К первой группе относятся мышь, крыса, кролик и кошка, у которых железа самцов обладает такой же способностью к развитию, как и у самок. У кастрированных самок, а также у интактных и кастрированных самцов этой группы физиологические дозы эстрогена вызывают в молочной железе прежде всего и главным образом рост протоков, альвеолы же развиваются только при продолжительном применении более высоких доз. Это последнее обстоятельство доказано на кроликах [22], у которых при длительном применении высоких доз эстрогена в молочной железе могут развиваться альвеолы. В связи с этим может возникнуть вопрос, следует ли включать кролика в эту группу. Однако разительный синергизм между эстрогеном и прогестероном, четко показанный в опытах Лайонса и его сотрудников [29, 39], рассеивает эти сомнения (фото 1). На фото показаны тотальные препараты молочной железы кроликов-самцов, одни из которых получали эстрон, а другие — эстрон и прогестерон. Синергическое действие прогестерона на рост долек и альвеол совершенно очевидно.

Данные о количестве эстрогена, возможно находящегося в организме во время аллометрической фазы роста молочной железы у нормальных неполовозрелых самок крыс, получила Силвер в нашей лаборатории путем анализа относительного роста.

Она установила [40], что пороговая доза эстрогена для вызывания аллометрического роста молочной железы у кастрированных неполовозрелых самок крыс составляет примерно 0,05 μg эстрадиолдипропионата, причем эту дозу следует вводить подкожно через каждые два дня. У молодых кастрированных самок крыс лучше всего удавалось имитировать процесс нормального роста молочной железы, если судить о нем по константе равновесия и по

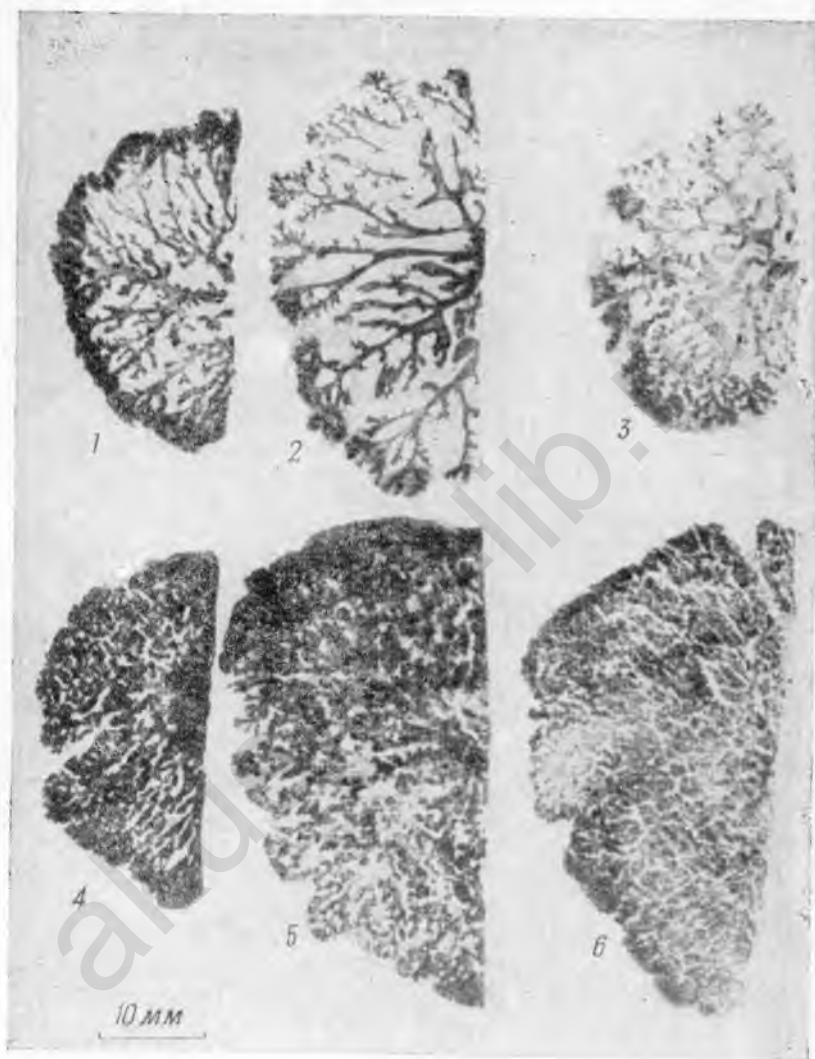


Фото 1. Тотальные препараты примерно половины молочной железы кролика-самца [39].

1 — 30 инт. ед. эстрогена в сутки; 2 — 240 инт. ед. эстрогена в сутки; 3 — 960 инт. ед. эстрогена в сутки; 4 — 30 инт. ед. эстрогена + 1 мг прогестерона в сутки; 5 — 240 инт. ед. эстрогена + 1 мг прогестерона в сутки; 6 — 960 инт. ед. эстрогена + 1 мг прогестерона в сутки.

увеличению почечек и ветвлению протоков, когда эстрадиолдипропионат в дозе 0,1 $\mu\text{г}$ начинали вводить через день крысам в возрасте 21 дня и дозировку постепенно повышали по мере увеличения живого веса крыс.

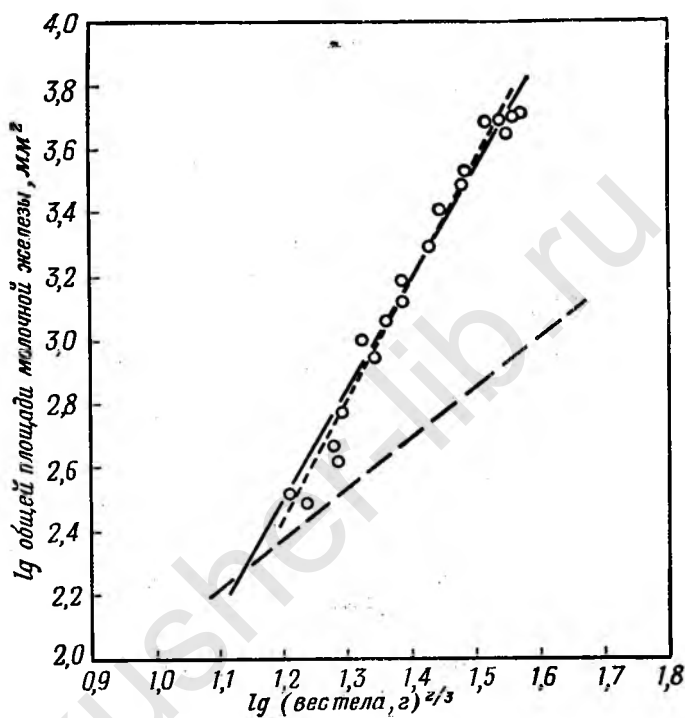
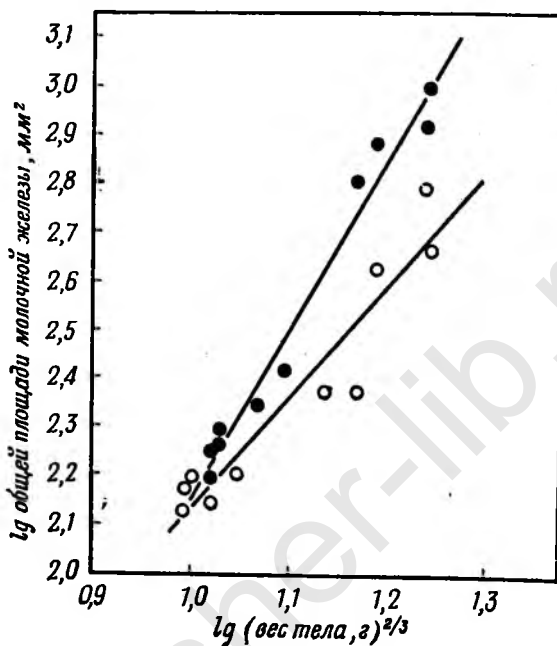


Рис. 3. Взаимосвязь между общей площадью молочной железы и $(\text{вес тела})^{2/3}$ у овариэктомированных крыс, получавших эстрадиолдипропионат в дозах, увеличивавшихся по мере увеличения веса тела [40].

○ — — ○ крысы, получавшие эстроген; — — — линия регрессии для интактных контрольных крыс; — — — линия регрессии для овариэктомированных контрольных крыс.

На рис. 3 показано, насколько близко удалось Силвер имитировать относительную скорость роста молочной железы у интактных самок крыс. Силвер удалось также получить доказательства того, что, подобно тому

как это первым показал Герц в отношении яйцевода курицы и матки крысы, фолиевая кислота каким-то путем участвует в реакции протоков молочной железы



Р и с. 4. Действие аминоптерина на рост молочной железы крысы [42].

Группа	Константа равновесия, α
○ крысы, получавшие аминоптерин + эстрадиолдипропионат	$2,29 \pm 0,08$ $p=0,001$
● контрольные крысы, получавшие только эстрадиолдипропионат	$3,45 \pm 0,06$

на эстроген. Это видно из рис. 4, который показывает, что относительная скорость роста молочной железы, вызываемого введением эстрадиолдипропионата, при введении аминоптерина, являющегося мощным антагани-

Таблица 2

Действие эстрогена на развитие молочной железы у мышей расы СНИ [10]. В каждой группе по 6 овариэктомированных животных

Обработка: ежедневное введение с 21-го по 42-й день жизни	Общая площадь молочной железы на 42-й день жизни, мм ²
0,1 мл арахисового масла	64
0,01 мкг эстрогена в 0,1 мл масла . . .	129
0,055 мкг эстрогена в 0,1 мл масла . . .	669
0,10 мкг эстрогена в 0,1 мл масла . . .	675
Интактные контрольные мыши	565

стом фолиевой кислоты, уменьшается даже тогда, когда контрольные крысы получают корм в таком же количестве, как и крысы, получающие аминокперин [42].

Что касается мышей, то Флакс установил в нашей лаборатории, что введение им эстрогена в дозе 0,01 мкг ежедневно с 21-го до 42-го дня жизни вызывало увеличение общей поверхности молочной железы почти вдвое по сравнению с таковой у овариэктомированных контрольных крыс в возрасте 42 дней (табл. 2). Таким образом, пороговая доза для мышей должна быть несколько ниже, чем указанная [10]. Однако для того, чтобы

получить поверхность молочной железы, которая не сильно разнилась бы от таковой у сравнимых интактных мышей, требовались несколько более высокие дозы — 0,055 мкг в день.

Ко второй из указанных выше групп животных относятся виды, у которых эстроген в более или менее физиологических дозах вызывает в молочной железе обширный рост долек и альвеол, а равно и протоков. С давнего времени известным представителем этой группы является морская свинка; у особей обоего пола, как это хорошо известно, развитие функционирующих молочных желез можно вызвать введением одного только эстрогена. Ранее исследователи полагали, что у морской свинки комбинированное применение эстрогена и прогестерона оказывает на молочную железу не больший эффект, чем обработка одним эстрогеном, но последние работы Кауи, который вводил кастрированным самкам оба эти гормона в разных соотношениях и изучал развитие

молочной железы путем полуколичественного анализа серийных ее срезов, показывают, что для оптимального развития у морской свинки долек и альвеол требуется и эстроген и прогестерон в определенном соотношении. Некоторые из полученных им результатов [7] представлены на фото 2, на котором показаны типичные срезы молочных желез морских свинок, подвергавшихся обработке указанными гормонами. Влияние прогестерона на рост долек и альвеол можно видеть, сравнивая верхний и нижний правые рисунки.

К этой же группе относятся также жвачные животные, в частности корова и коза, у которых, однако, зачаточная мужская молочная железа не обладает такой же способностью к развитию, как женская. Значительное развитие вымени, вызванное у интактной козы одним лишь эстрогеном, впервые было показано в нашей лаборатории более 20 лет назад [15, 16]; позднее аналогичные результаты были получены многими исследователями в многочисленных опытах на крупном рогатом скоте.

В более ранних опытах в большинстве случаев детальных морфологических исследований не проводили, и о происшедшем под влиянием эстрогена усилении роста альвеол судили по увеличению надоев молока, которое нередко наблюдали у подвергшихся обработке животных, а иногда на основании макроскопического осмотра вскрытого вымени (фото 3). Кроме того, так как в опытах с эстрогеном использовались преимущественно интактные животные, нельзя было исключить возможного участия в этом процессе прогестерона овариального происхождения. Тем не менее величина надоев молока, макроскопическая картина разрезов вымени животных, подвергшихся обработке эстрогеном (см., например, фото 3), и гистологические исследования, вроде проведенных Льюисом и Тэрнером [23], а также Микснером и Тэрнером [30], не оставляли сомнений в том, что обработка одним лишь эстрогеном вызывает у жвачных животных сильное развитие долек и альвеол. Правильность этого вывода подтверждают результаты наших более поздних опытов на гонадэктомированных козах. Иллюстрацией одного из этих опытов является фото 4, на котором показан приготовленный Ричардсоном разрез половины вымени от овариэктомированной девственной козы, под-

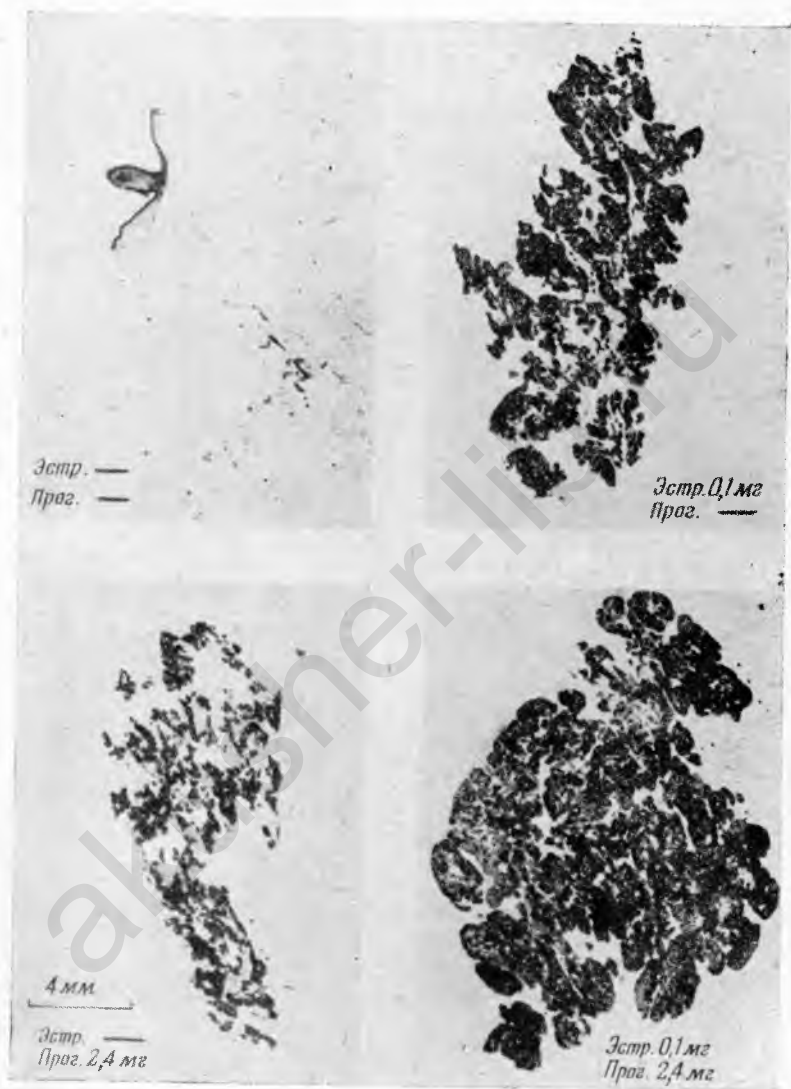


Фото 2. Фотографии срезов молочных желез (при одном и том же увеличении) овариэктомированных девственных морских свинок, получавших ежедневно в течение 68 дней эстрон (эстр.), прогестерон (прог.) или эстрон + прогестерон (фото получены от д-ра Кауи).

Фото 3. Разрез
развившегося в ре-
зультате обработки
гексэстролом вымени
нетели [14].



вергшейся обработке эстрогеном. В этой железе имело место сильное развитие альвеол.

Однако отмеченный большинством исследователей разный уровень лактации в зависимости от характера гормонального воздействия, а также тот факт, что даже

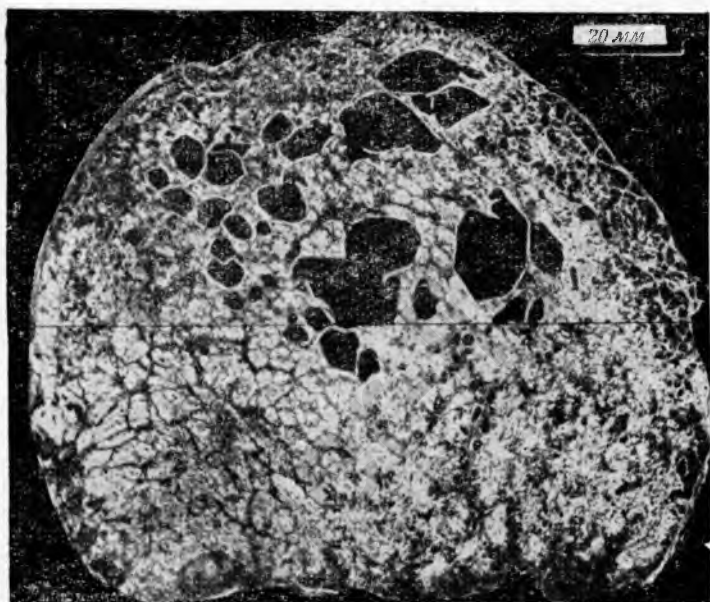


Фото 4. Разрез половины вымени овариэктомированной девственной козы № 104, получавшей ежедневно по 1 мг гексэстрола в течение 96 дней (фото получено от Ричардсона).

самые большие надои молока были ниже надоев, которых можно было ожидать от аналогичных животных после родов, наводили на мысль, что вымя, развившееся в результате обработки эстрогеном, является в некоторой степени аномальным или имеет дефекты в строении железистой ткани. Действительно, более 10 лет назад Микснер и Тэрнер [30] описали гистологические изменения в строении молочной железы у девственных коз, подвергавшихся в течение длительного времени обработке стилбестролом. Эти изменения выражались в том, что

альвеолы были сильно расширены или кистозны и имели папилломатозные эпителиальные выросты. С другой стороны, при совместном применении эстрогена и прогестерона кистозность альвеол была выражена не столь заметно. Недавно наша группа (Кауи, Фолли, Молпресс и Ричардсон) провела по упомянутой выше специальной методике, разработанной для этой цели Ричардсоном, обширные морфологические исследования молочных желез, развившихся у девственных коз (овариэктомированных до наступления половой зрелости) под воздействием гексэстрола и прогестерона, применявшихся в различных соотношениях и в разной дозировке, и сопоставила эти железы с железами, развившимися под действием одного только гексэстрола. В этих последних обнаруживались различные гистологические отклонения от нормы, из которых наиболее бросающимся в глаза и, пожалуй, самым важным в функциональном отношении была выраженная недостаточность общей поверхности эпителия, вызванная, вероятно, тем, что большинство альвеол были слишком большими по сравнению с альвеолами молочной железы нормально лактирующих коз. Срез, на котором видны такие расширенные альвеолы, показан в нижней части фото 5. На среднем срезе видно, что в молочных железах, развившихся под действием соответствующих комбинаций гексэстрола и прогестерона, подобные альвеолы отсутствуют. Оба эти среза можно сравнить с верхним срезом, сделанным из нормального вымени козы. Все они сняты при одном и том же увеличении.

Другой гистологической аномалией является незрелая долька, показанная на фото 6, а на фото 7 представлены эпителиальные папилломы, обнаруженные в этом вымени. В табл. 3 приведены данные, показывающие, что прогестерон предупреждает появление всех этих трех типов аномалий в развитии молочной железы при условии, если эстроген применяется не в чрезмерно больших дозах. Ричардсон [38] в результате дальнейшего изучения материалов, полученных в этих опытах, подтвердил, что прогестерон значительно увеличивает площадь секреторного эпителия на единицу объема, т. е. приводит к тому, что альвеолы становятся нормальными. Опыты, поставленные в нашей лаборатории [2], показывают, что при введении кастрированным девст-

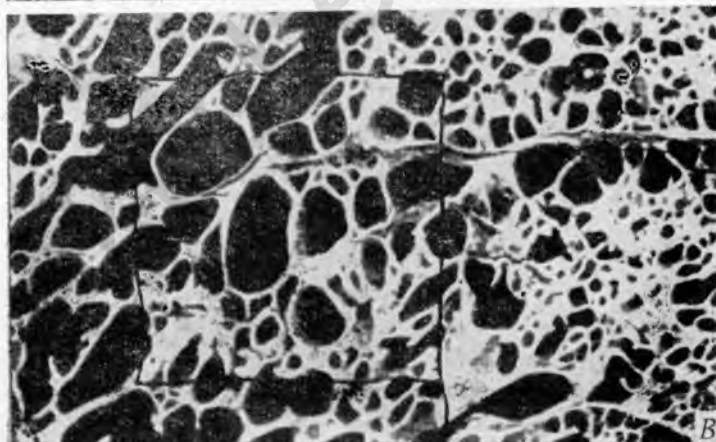
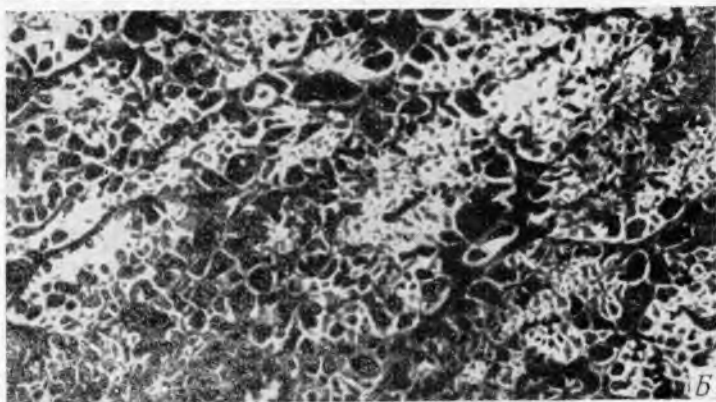
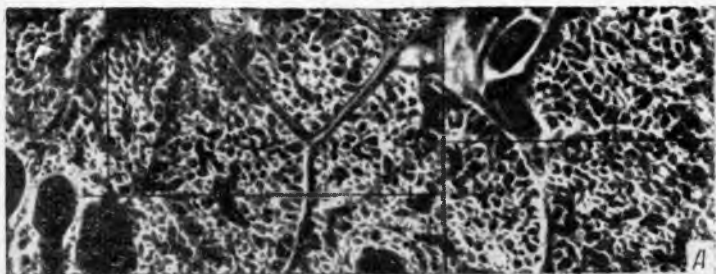


Фото 5. Фотография срезов вымени коз (при одном и том же увеличении)

А — срез вымени нормальной козы в период лактации; Б — срез вымени, развившегося под воздействием гексэстрола и прогестерона; В — срез вымени, развившегося под воздействием одного только гексэстрола (из неопубликованной работы Ричардсона, которому автор весьма обязан за эти фото).



Фото 6. Незрелая долька молочной железы, развившейся у девственной овариэктомированной козы под воздействием эстрогена и прогестерона; на периферии расположены увеличенные альвеолы.

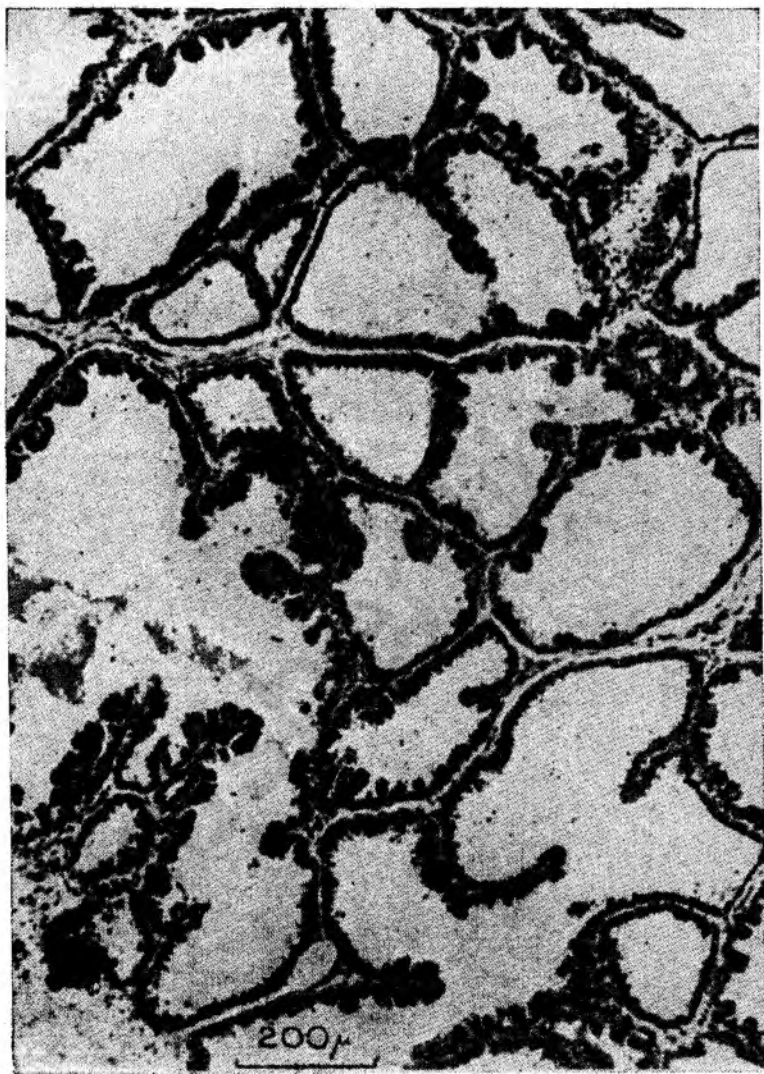


Фото 7. Ненормальная складчатость альвеолярного эпителия. Наблюдается главным образом у коз, у которых вымя развилось в результате обработки животных большими дозами эстрогена (без прогестерона) [9].

Гистологические нарушения, найденные в молочных железах коз.
Железы были развиты под действием гормонов [9]

Гормоны, доза в сутки	Количество животных	Количество коз, у которых в молочной железе найдены:				
		Кистозные альвеолы		складчатость эпителия		незрелые долики
		субкапсулярные	интралобулярные	альвеол	прогибов	
Гексэстрол (1 мг)	7	5	1	0	3	1
Гексэстрол (1 мг) + прогестерон (40 мг)	6	6	2	4	4	2
Гексэстрол (0,25 мг)	2	2	1	2	2	2
Гексэстрол (0,25 мг) + прогестерон (100 мг)	2	0	0	0	0	0
Гексэстрол (0,25 мг) + прогестерон (40 мг)	2	1	0	0	0	0

венным козам соответствующих доз эстрогена и прогестерона развиваются молочные железы, дающие примерно такое же количество молока, как у животных после нормальной беременности; заметная разница в надое молока из разных половин одного и того же вымени встречается намного реже, чем у коз, получавших один лишь экстроген. Оба эти наблюдения указывают на нормальное гистологическое строение таких молочных желез, что и было подтверждено морфологическими исследованиями.

Сайкс и Ренн [47] описали сходные гистопатологические изменения в искусственно развитых молочных железах телок и коров, которым вводили стилбестрол, и установили, что достаточные дозы прогестерона устраняют эти патологические явления. Кроме того, Рейнке, Мейтесу, Кейри и Хаффмену [37] удалось при помощи эстрогена и прогестерона вызвать у телок и коров развитие таких молочных желез, которые, судя по значи-

тельно большим удоям, чем в прежних опытах, когда животных обрабатывали одним лишь эстрогеном, были по своему строению, надо думать, более близки к молочной железе, развивающейся при нормальной беременности.

В последнюю из трех наших групп входят животные, у которых один эстроген, примененный в физиологических дозах, почти или совсем не вызывает развития молочной железы, даже ее протоков. Единственным представителем этой группы животных, о котором имеются достаточные данные, является собака, которую изучали Трентэн и сотр. [48]. Однако, поскольку Хэммонд и Маршалл [17] обнаружили, что у хорька, несмотря на длительную его течку, протоки молочной железы разрастаются очень мало, можно полагать, что и хорек принадлежит к этой группе.

Гормоны передней доли гипофиза. Теперь обратимся к рассмотрению роли гормонов передней доли гипофиза в росте молочной железы. Вопрос о развитии молочной железы в зависимости от функции передней доли гипофиза стал актуальным вскоре после открытия Штриккером и Грютером [45] в Страсбурге лактогенного действия экстрактов передней доли гипофиза. Сделанное вскоре после этого сообщение Корнера [5] о том, что экстракты передней доли гипофиза вызывают развитие молочных желез у кастрированных крольчих, явилось провозвестником целого ряда подобных заключений. Лайонс, например, всегда поддерживал ту точку зрения, что лактогенные препараты гипофиза вызывают развитие молочной железы. И его остроумный опыт [24], показавший, что очищенный пролактин вызывает разрастание альвеол только в тех участках молочной железы, в которые были введены очень малые количества этого гормона, является, по-видимому, хорошим доказательством того (при условии, что применявшийся пролактин был хорошо очищен), что по крайней мере один из гормонов передней доли гипофиза может оказывать непосредственное маммогенное действие, во всяком случае на молочную железу животного с нормальным гипофизом.

Все исследователи, работающие в этой области, согласны с тем, что гипофиз следует считать главным звеном в гормональном механизме, управляющем ростом

молочной железы у нормальной женской особи, хотя бы потому, что он регулирует секрецию тех стероидов яичника, которые давно признаны существенно важными стимуляторами развития молочной железы. Но, кроме действия, оказываемого через посредство яичника, необходимо учитывать и то, что гипофиз может влиять на развитие молочной железы косвенным путем, через другие железы внутренней секреции, находящиеся под его воздействием, — кору надпочечников и щитовидную железу.

Изучение строения молочной железы после адrenaлэктомии дало довольно противоречивые и отнюдь не показательные результаты и, таким образом, мало способствовало уяснению роли надпочечников в росте молочной железы. Так, Чаморро [4] не обнаружил у крыс никакого влияния, хотя Кауи и Фолли [8], а также Трентэн и Тэрнер [50] наблюдали регрессивные изменения. С другой стороны, другие исследователи отмечали после адrenaлэктомии усиленное ветвление протоков [21, 36]. Что касается маммогенного действия стероидов, выделенных из коры надпочечников, то данные, полученные в нескольких лабораториях [18, 40], говорят о том, что дезоксикортикостерон является в этом отношении активным, хотя имеются и противоположные наблюдения [3]. Однако сомнительно, чтобы в физиологических условиях кора надпочечников выделяла значительные количества дезоксикортикостерона. Что касается 11-оксикортикоидов, то Флакс [11] недавно показал в нашей лаборатории, что эти стероиды не только не оказывают маммогенного действия у овариэктомированных девственных мышей, но и подавляют усиливающее рост действие экзогенного эстрогена на протоки молочной железы. Кортизон также действует антагонистически по отношению к маммогенному действию эндогенного эстрогена, ибо он тормозит рост протоков молочной железы у интактных самок мышей. С другой стороны, 11-дезоксикортикостерон действует синергически с эстрогеном в отношении стимуляции роста протоков молочной железы у кастрированных мышей-самок. Фото 8 иллюстрирует эти данные. На фото представлены при одном и том же увеличении тотальные препараты молочных желез от кастрированных мышей, подвергавшихся обработке указанными веществами. Два

Фото 8. Вторая грудная
молочная железа крыс,
подвергавшихся обра-
ботке с 21-го до 42-го
дня жизни [10, 11].

1 — эстроном, 0,02 μg в
день; 2 — эстроном, 0,02 μg
в день, и кортизоацетатом,
50 μg в день (одно и
то же увеличение); 3 — эст-
роном, 0,01 μg в день; 4 —
эстроном, 0,01 μg в день, и
дезоксикортикостерон аце-
татом, 0,71 мг в день.



верхних снимка показывают, что кортизон заметно ослабляет маммогенное действие введенного эстрогена, а два нижних снимка, — что дезоксикортикостерон оказывает противоположное действие. Однако есть основание полагать, что кора надпочечников может вырабатывать и другие стероиды, в том числе эстрогены, прогестерон и андрогены, которые, как известно, обладают маммогенными свойствами, и в этой связи заслуживает внимания установленный Нельсоном факт [32], что адренокортикотрофный гормон (АКТГ) вызывает рост молочной железы у кастрированных крыс и не вызывает этого роста у кастрированных адреналэктомированных животных.

Тем не менее представляется сомнительным, чтобы надпочечники играли значительную роль в нормальном развитии молочной железы, ибо мы не только не могли обнаружить у крыс заметной задержки роста молочной железы в результате адреналэктомии, но и не могли заметить у адреналэктомированных крыс сколько-нибудь значительного ослабления маммогенного действия не подвергнутого фракционированию экстракта передней доли бычьего гипофиза [8]. Этот вывод подтвердила Якобсон [20], которая пришла к нему на основании интересных опытов парабиоза на крысах.

Точно так же и в отношении щитовидной железы нет доказательств, которые показывали бы, что ее секреты существенно необходимы для роста молочной железы, хотя и имеется много данных, правда несколько противоречивых, которые позволяют считать, что гормоны щитовидной железы могут регулировать вызываемую соответствующими стимуляторами скорость роста как протоков, так и альвеол. Недавние исследования, проведенные разными работниками на крысах и мышах, приводят к выводу, что у первых гипотиреоз, явившийся результатом удаления щитовидной железы или введения антигипотиреозных препаратов, ведет к усиленному развитию альвеол, а часто, но не всегда — также и системы протоков, вызванному эстрогеном и прогестероном, введенными извне или выработанными в организме, тогда как применение тироксина оказывает противоположное действие. У мышей же, наоборот, гипотиреоз, по видимому, тормозит развитие молочной железы, тогда как легкий гипертиреоз стимулирует его.

Как полагают Трентэн, Херст и Тэрнер [49], объяснение этого явления следует, быть может, искать в несколько различной степени интенсивности секреторной функции щитовидной железы у этих двух видов животных. У нормальной крысы эта степень, вероятно, несколько превышает оптимальную для роста молочной железы, тогда как у мыши, возможно, имеет место обратное явление. Эта гипотеза дает разумное объяснение многих явных расхождений в результатах экспериментов, проводимых в этой области, и согласуется с представлением о регулирующей роли системы гипофиз — щитовидная железа в отношении роста молочной железы.

Наши собственные эксперименты [8] показывают, что экстракты передней доли гипофиза могут оказывать маммогенное действие и не через яичники или надпочечники, ибо не подвергавшийся фракционированию экстракт вызывал развитие молочной железы у гонадо- и адреналэктомированных крыс, т. е. у животных, у которых (если отсутствовала добавочная кортикальная ткань) не было какого-либо другого значительного источника стероидов. Таким образом, если эти эксперименты могут быть признаны убедительными, то исключается возможность того, что в отношении маммогенных стероидов гипофиз играет лишь так называемую «разрешающую», сенсibiliзирующую, или же синергическую, роль. Мы видим его непосредственное маммогенное действие, как это было показано в отношении пролактина в упомянутых выше опытах Лайонса [24] с внутрипротоковыми инъекциями. Если пролактин действительно является гормоном непосредственного маммогенного действия, а также лактогенным, то необходимо указать, что ни наши эксперименты, ни опыты Лайонса не исключают возможности того, что для осуществления указанной «разрешающей», или синергической, функции требуются также другие гормоны гипофиза, ибо и в тех и в других опытах использовались животные, у которых гипофиз не был удален. Кроме того, опыты Натансона, Шоу и Франсина [31], а также Риса и Леонарда [35] показали, что к росту молочной железы имеет отношение ростовой гормон гипофиза — соматотрофин, о чем в последнее время получены данные. Лайонс, Ли и Джонсон [28] показали, что соматотрофин усиливает маммо-

генное действие трех гормонов — эстрогена, прогестерона и пролактина — у гипофизэктомированных самок крыс (см. также [27]). Эти же исследователи [26] показали, что у молодых гипофизэктомированных самцов крыс соматотрофин наряду с эстрогеном и прогестероном в некоторой степени стимулирует рост протоков даже в отсутствие пролактина.

Вопрос о том, секретирует ли передняя доля гипофиза маммогенные гормоны, отличные от шести хорошо установленных белковых гормонов, был много лет назад, как это хорошо известно, поднят Тэрнером и его последователями. Они установили, что стероиды яичника не стимулируют развития молочной железы у гипофизэктомированных животных. Именно на основе результатов этих и других опытов была разработана «маммогенная» теория Тэрнера. Распространяться на тему прежних доказательств «за» и «против» этой спорной теории значило бы выйти за рамки этой книги. Подробный анализ этого вопроса сделан в обзоре Фолли [12]. Достаточно сейчас указать, что в результате дальнейших опытов авторы этой теории внесли в нее существенные изменения. Они больше уже не считают, что передняя доля гипофиза секретирует два маммогенных гормона, обуславливающих развитие соответственно протоков и альвеол, и что первый из этих гормонов в отличие от всех других гормонов передней доли гипофиза является жирорастворимым веществом. Трентэн и Тэрнер [51] теперь полагают, что рост как протоков, так и альвеол можно приписать действию одного гипофизарного фактора или комплекса факторов, связанного с белковой фракцией. Они допускают, что существование специфического маммогенного гормона, отличного от шести других хорошо известных гормонов гипофиза, в настоящее время нельзя считать окончательно установленным. Маммогенная теория была бы более убедительной, если бы из гипофиза можно было выделить специфическое маммогенное вещество, химически и биологически достаточно чистое. Во всяком случае, по мере того как получают все более и более очищенные гормоны гипофиза, наши успехи в более глубоком познании роли гипофиза в развитии молочной железы непременно должны продвигаться вперед.

Некоторые достижения на пути к этой цели можно усмотреть в экспериментах, недавно описанных Лайонсом и Нельсоном, которые приводят довольно веские доводы против необходимости признания существования специфических маммогенных веществ в передней доле гипофиза. Лайонс [25] нашел такую комбинацию гормонов, которая поддерживает рост долек и альвеол у девственных самок крыс, подвергнутых различным оперативным воздействиям. Помимо других данных, он установил, что у гипофизо- и овариэктомированных крыс можно было вызвать рост долек и альвеол путем применения эстрона, прогестерона и очищенного пролактина, хотя рост альвеол был более значительным при применении менее чистого пролактина, содержавшего АКТГ и соматотрофин. На фото 9 показана часть молочной железы крысы, лишенной яичников и гипофиза и получавшей эстрон, прогестерон и пролактин. Эта комбинация гормонов вызывала хорошее развитие альвеол, но для полного их развития, характерного для поздней стадии беременности, видимо, требовался, кроме того, и соматотрофин [26—28]. Препарат пролактина можно было заменить ежедневным введением экстракта плаценты крысы (полученной на 12-м дне беременности), что указывает на то, что на последних стадиях беременности, по крайней мере у крысы, плацента может выполнять роль гипофиза, выделяя пролактин или вещество с такими же биологическими свойствами [34]. Опыты Нельсона [33] касались главным образом поддержания при помощи гормонов ложной беременности, вызванной эстрогеном. Она сопровождалась развитием молочной железы у девственных крыс, подвергнутых различным воздействиям. Результаты этих опытов также позволяют прийти к заключению, что у крысы для полного роста долек и альвеол, кроме эстрогена и прогестерона, требуются лишь хорошо известные гормоны гипофиза, прежде всего пролактин, но, вероятно, также АКТГ и соматотрофин. План обоих исследований был составлен таким образом, чтобы можно было выяснить возможную двойственную роль пролактина в росте молочной железы: лютеотрофное действие, благодаря которому поддерживается секреция прогестерона, и непосредственное «маммогенное» действие. Эти исследования показывают также, что эстроген и прогестерон принимают уча-

Фото 9. Тотальный пре-
параг молочной железы
гипофизэктомированной
и овариэктомированной
крысы, подвергавшейся
обработке эстрогеном,
прогестереном и прена-
ратом пролактина [25].



стие в росте молочной железы непосредственно, а не через гипофиз.

Так как многие исследования последнего времени указывают на то, что функция гипофиза контролируется гипоталамусом, то нельзя упускать из виду возможность того, что нервные и даже психические воздействия могут оказывать у нормального животного решающее влияние на развитие молочной железы. Этот взгляд, считавшийся раньше раз и навсегда отвергнутым опытами Штриккера с пересадкой молочной железы [44], который показал, что эта железа может расти при отсутствии прямых нервных связей, теперь должен быть пересмотрен. Механизм, управляющий ростом молочной железы, следует рассматривать как нейроэндокринный по своей природе, причем эндокринная часть его содержит в себе сложное и тонкое динамическое равновесие, регулируемое передней долей гипофиза¹.

* *
*

ДОПОЛНЕНИЕ АВТОРА К ГЛ. I

Детальный обзор данных о росте молочной железы и особенно о влиянии эндокринных факторов недавно был опубликован Дорой Якобсон [76]. Детальный анализ этого вопроса имеется также в работе Кауи и Фолли [60] о гормональных факторах, влияющих на лактацию, и в обзоре по лактации домашних животных, составленном Мейтесом [89]. Некоторые аспекты этой проблемы были изложены также Бенсоном, Кауи, Фолли и Тиндалом [58]. Обзор по гистологии и цитологии молочной железы на разных стадиях ее развития был составлен Майером и Клейном [88]. Основательный анализ данных по морфогенезу молочной железы читатель может найти у Рейно [99], а материал по морфогенезу молочной железы человека — в прекрасно иллюстрированной монографии Дэйбелю [62].

¹ Астраханская в своих исследованиях (*Бюлл. exper. биол. и мед.*, 12, 1958; «Вопросы физиологии сельскохозяйственных животных», сборник, 1957) установила, что денервация молочных желез морских свинок, проведенная в возрасте 1—1,5 мес., вызывает замедление развития молочных желез и нарушение секреторного процесса.— *Прим. ред.*

Количественные методы определения роста молочной железы. О количественных методах изучения роста молочной железы крысы и мыши и определении общей площади внутренней поверхности альвеол вымени козы было сказано в первой главе. Количественные же методы, пригодные для морской свинки, которые только весьма кратко упоминались в этой главе, были затем подробно описаны Бенсоном, Кауи, Коксом и Гольдвейгом [57].

Было также обращено внимание на возможность применения для указанной цели химических методов. Ауто-радиографические исследования после введения P^{32} [83] и методы, основанные на определении железа [98] и щелочной фосфатазы [73], широко не применялись. Однако большая работа проводилась Тэрнером и его школой в США по определению дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в тканях молочной железы при изучении развития этого органа у разных видов животных (результаты этой работы кратко подытожены самим Тэрнером [104]). Метод основан на допущении (не обязательном при всех физиологических состояниях), что в ядрах клеток молочной железы или другого органа содержится одинаковое количество ДНК. Если это предположение верно, то изменения общего количества ДНК в органе указывают на изменения общего числа клеток. Содержание ДНК в молочной железе крыс во время беременности и лактации было изучено также Киркхемом и Тэрнером [77], Гринбаумом и Слатером [70], Гриффитом и Тэрнером [71], Шимицу [101], а у мыши — Левиным [82]. Эти исследования (см. также [59]) показывают в противоположность ранее существовавшему мнению, что развитие молочной железы фактически заканчивается к середине беременности, что митозы в молочной железе продолжаются в течение значительного времени даже после родов¹. Однако, как указывалось выше, многие исследователи сомневаются в том, что содержание ДНК в клетках определенного типа является постоянным при различных физиологических состояниях; для надлежащей оценки этих исследований требуется дальнейшая работа. В этой связи следует отметить данные, полученные Гриффитом и Тэрнером [71]. Они показали, что количество ДНК в ядре клетки молочной

¹ Это было установлено в нашей лаборатории А. Д. Альтман еще в 1943 г. («Вестник животноводства», вып. 1, 1945).—Прим. ред.

железы крысы может на поздней стадии беременности оказаться меньшим, чем в период лактации. С другой стороны, результаты, полученные Левиным [82] на мышах, не подтверждают этого.

Гистологические методы, связанные с исследованием ткани молочной железы, полученной путем биопсии, описаны применительно к свинье Кроссом, Гудвином и Силвер [61], а применительно к корове — Швабе и Соловьевой [100]. Арзумян [56], используя главным образом забойный материал, изучал влияние возраста, породы и стадии лактации на количественное соотношение в вымени железистой, соединительной и жировой тканей, а также на строение альвеол у коров и нетелей. Ценная методика исследования качественных изменений в грудной железе человека с использованием рентгена описана в недавно вышедшей книге Инглби и Гершон-Когена [74]. Они изучали грудную железу у детей, затем у женщин во время менструального цикла, в период беременности, лактации и инволюции.

Рост молочной железы в тканевых культурах. Пионером в этой области был Харди, который описал ранние стадии развития в эксплантатах примордиальной ткани молочной железы мыши [72]. Он показал, что культивирование тканей этого органа может быть полезным приемом при изучении роста молочной железы взрослых животных. Методы культивирования тканей молочной железы, позволяющие сохранять их живыми в течение значительного времени, описали применительно к мышце Элиас [64, 65], Элиас и Ривера [66], Лафарг [78, 79], Проп [95] и Трауэлл [103], к морской свинке — Герритсен [68], к крысе — Трауэлл [103] и применительно к корове — Эбнер, Гувер, Хагеман и Ларсон [63]. Интересен метод Лафарга [78]. Он приготовлял суспензии клеток молочной железы путем обработки ткани коллагеназами и получал хороший рост в однослойных культурах таких препаратов. В присутствии фибробластов рост происходил несколько медленнее, но было заметно раннее превращение эпителия в альвеолоподобные образования.

Какие гормоны необходимо добавлять к культуральной среде для сохранения указанных тканей или для дальнейшего их роста? Опыт показывает, что в этом отношении особенно важное значение имеют инсулин и кортизол [65]; известную роль при этом может играть также

пролактин [66]. Проп [96, 97] культивировал цельные молочные железы, взятые от шестинедельных мышей. Он установил, что для максимального роста альвеол необходимы пролактин, инсулин, прогестерон и кортизол. Изучая эксплантаты эмбриональной ткани молочной железы мыши, Лафарг и Мэррей [81] обнаружили, что пролактин и соматотрофин (СТ) способствуют росту эпителия молочной железы. Позже, работая с тканью молочной железы взрослых мышей, Лафарг [80] заметил, что неблагоприятное влияние, оказываемое экстрогеном и прогестероном при добавлении каждого в отдельности, исчезало при совместном их воздействии на ткань.

Метод культивирования органов, который в настоящее время находится еще в зачаточном состоянии, несомненно, окажется неоценимым средством для изучения гормональных и других биохимических факторов, имеющих отношение к росту ткани молочной железы независимо от влияний нервной системы. Можно ожидать, что дальнейшие исследования в этой области помогут выяснить соответствующую роль гормональных и нервных факторов в развитии молочной железы.

Экспериментальный рост молочной железы у гипофизэктомированных животных. Лайонс и его коллеги [84, 85] недавно подвели итоги и проанализировали опыты по вызыванию полного развития молочной железы у крыс (линии Лонг — Ивенса), подвергнутых тройной операции (гипофизэктомии, адреналэктомии, овариэктомии). Животным вводили эстроген, прогестерон, кортикоиды надпочечников, пролактин и соматотрофин.

Эти опыты ясно указывают на важное значение соматотрофина для развития протоков молочной железы у крыс. Нанди [92, 93] показал, что у некоторых линий мышей рост молочной железы, эквивалентный таковому в поздней стадии беременности, может быть вызван у подвергшихся тройной операции животных введением эстрогена, прогестерона, адренкортикоидов и соматотрофина. Это означает, что соматотрофин может заменять пролактин в качестве лобуло-альвеолярного маммогенного вещества. Таким образом, по крайней мере у некоторых животных соматотрофин оказывает важное маммогенное действие. Однако прежде чем вынести окончательное суждение, необходимо учесть видовую специфичность соматотрофина в отношении его биологического действия,

а равно и химическую структуру соматотрофина, полученного от разных видов животных.

Влияние обмена веществ на рост молочной железы. Якобсон [75, 76] сделала обзор последних работ своей лаборатории, который указывает на важное значение обмена веществ у животного для роста молочной железы в ответ на действие гормонального стимула.

Следует вспомнить, что большинству прежних исследователей не удавалось стимулировать рост молочной железы у гипофизэктомированных животных путем введения стероидных гормонов яичников. Работы Беста и его сотрудников установили, что у гипофизэктомированных крыс, переставших расти, можно возобновить рост инъекциями инсулина длительного действия. Вслед за этим Якобсон и ее сотрудники показали, что у крыс, подвергнутых гипофизэктомии и гонадэктомии, можно вызвать значительный рост протоков молочной железы при помощи эстрогена и прогестерона, если одновременно вводить инсулин длительного действия. Это интересное явление могло и не иметь места, если вводили также кортизон, но оно усиливалось при введении тироксина. Поэтому значительный интерес представляет действие самого кортизона, ибо у гипофизэктомированных крыс он вызывал лишь ненормальную пролиферацию клеток, выстилающих протоки, но отнюдь не нормальный рост, а у интактных крыс — лишь секрецию. Эти последние результаты интересны в связи с прежними (противоречивыми) данными, обсуждавшимися в первой главе. Для получения дальнейшей информации об этом новом и интересном подходе к проблеме роста молочной железы, уделяющем особое внимание обмену веществ, на фоне которого происходит развитие молочной железы, мы отсылаем читателя к упомянутым выше обзорам Якобсон [75, 76].

Молочная железа у мужских особей. В первой главе говорилось о характерной форме молочной железы взрослых крыс-самцов, состоящей из компактной системы протоков, покрытых густыми гроздьями альвеол. В более поздней работе Арэн и Этьенн [55] подтвердили прежние наблюдения Кауи и Фолли (см. первую главу); хотя ранняя кастрация препятствует в течение некоторого времени развитию альвеол, некоторые гроздья альвеол впоследствии все же появляются. Если, как мы полагали, это вызывается действием маммогенных стероидов, выраба-

тываемых корой надпочечников, то наблюдения Арена и Этьенна указывают на то, что этими стероидами являются скорее прогестероны, чем андрогены, ибо эти авторы установили, что в то время как у интактных крыс протоки и альвеолы молочной железы выстланы двумя или тремя слоями клеток, альвеолы, образующиеся после кастрации, имеют простой эпителий, подобный эпителию крыс-самок. Роль тестостерона для роста молочной железы крыс была исследована Аренем [53] и Аренем и Этьенном [55] на гипофизэктомированных и гонадэктомированных животных, получавших тестостерон в сочетании с пролактином, соматотрофином или инсулином. Сведения о деталях гистологического строения молочной железы мужчин читатель может почерпнуть из монографии Дэйбелоу [62].

Инволюция молочной железы. Морфологические исследования инволюции молочной железы хорошо известны, и ссылки на них можно найти в указанных выше обзорах, а также в обзоре Майера и Клейна [88]. В последние годы некоторое внимание привлекли к себе биохимические изменения, происходящие в молочной железе после отъема детенышей. Изучение ферментов в различные фазы деятельности молочной железы в большинстве случаев показало, что после отъема детенышей активность ферментов быстро снижается (исключение составляют катепсин и β -глюкуронидаза). Кроме исследований, касающихся ферментов молочной железы, указанных в дополнениях к главам V и VI, подобные же исследования проводились в отношении аргиназы [67], дегидрогеназы глютаминовой кислоты, трансминазы глютаминовой и аспарагиновой кислот [69] и оксидазы ксантина [82]. Можно было ожидать, что некоторые биохимические изменения, происходящие в ткани молочной железы после отъема детенышей, удастся обнаружить до появления каких-либо морфологических признаков инволюции. На деле это оказалось не так. В лаборатории автора Мак-Нот [86, 87] установила, что биохимические изменения, которые можно было бы принять за признаки инволюции (уменьшение поглощения кислорода, снижение дыхательного коэффициента и поглощения глюкозы при одновременном увеличении гликолиза), удается обнаружить у крыс через 8—12 часов после отъема детенышей на 10-й день лактации. В молочных железах, вытекание молока из которых было предот-

вращено хирургическим путем (отсасывание молока из других, интактных желез продолжалось), указанные биохимические изменения запаздывали, но лишь на несколько часов (рис. 5). Аналогичные в основном результаты

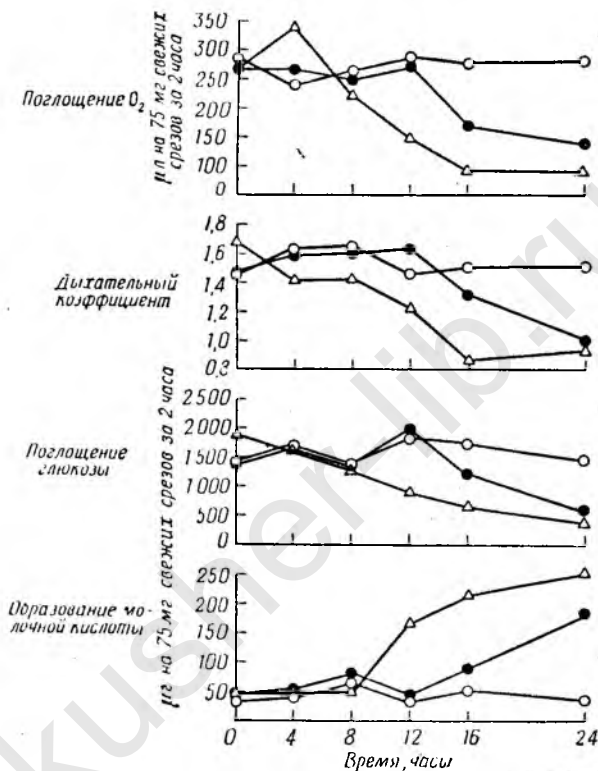


Рис. 5. Поглощение кислорода, дыхательный коэффициент (ДК) и поглощение глюкозы, идущей на образование молочной кислоты (гликолиз) в срезах молочной железы лактирующих крыс. Животные забиты в разное время после отъема детенышей.

Δ — Крысы, у которых детеныши отняты на 10-й день; ● — железы лактирующих крыс (с перевязанными галактофорами); ○ — противоположные контрольные железы лактирующих крыс.

были независимо от нас получены Ота и Йокояма [94] и Мицуно и Чикамуне [91].

Недавно Ванг [105] сообщил, что у крыс уже через 12 часов после отъема детенышей в гомогенатах ткани мо-

лочной железы можно обнаружить увеличение отношения аденозинмонофосфата к аденозиндифосфату плюс аденозинтрифосфат. Он высказал предположение, что это явное усиление дефосфорилирования аденозинтрифосфата может быть вызвано удержанием альвеолярными клетками щелочной фосфатазы, которая в обычных условиях переходит в молоко. Так как аденозиндифосфат и аденозинтрифосфат необходимы для синтеза составных частей молока, указанные выше изменения могут являться механизмом «обратной связи», регулирующим скорость синтеза молока.

Мицуно [90] изучал инволюцию молочной железы у мышей после перевязки млочковыводящих путей при продолжающемся отсасывании молока из желез, расположенных с другой стороны. Инволюцию, судя по данным не только гистологических исследований, но и по дыхательной активности и содержанию нуклеиновой кислоты, можно было несколько замедлить введением пролактина и прогестерона и одновременно вызывая беременность у животных. Наконец интересно отметить установленный Силвер [102] факт, что у крыс, у которых отъем детенышей произведен на ранней стадии лактации, можно снова вызвать лактацию, если сосание возобновится через 4 или 5 дней; после этого срока необратимые изменения в капиллярах препятствовали восстановлению функции молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА¹

1. Astwood E. B., Geschickter C. F., Rausch E. O., Amer. J. Anat., **61**, 373, 1937.
2. Benson G. K., Cowie A. T., Cox C. P., Flux D. S., Folley S. J., J. Endocrin., **13**, 46, 1955.
3. Chamorro A., C. R. Soc. Biol., Paris, **139**, 137, 1945.
4. Chamorro A., C. R. Soc. Biol., Paris, **140**, 499, 1946.
5. Corner G. W., Amer. J. Physiol., **95**, 43, 1930.
6. Cowie A. T., J. Endocrin., **6**, 145, 1949.
7. Cowie A. T., Colloq. Int. C. N. R. S., XXXII, 1950, p. 45, 1951.
8. Cowie A. T., Folley S. J., Endocrinology, **40**, 274, 1947.

¹ Перечень литературных ссылок дополнен автором за счет работ, опубликованных после выхода в свет первого русского издания — *Прим. ред.*

9. Cowie A. T., Folley S. J., Malpress F. H., Richardson K. C., *J. Endocrin.*, **8**, 64, 1952.
10. Flux D. S., *J. Endocrin.*, **11**, 223, 1954.
11. Flux D. S., *J. Endocrin.*, **11**, 238, 1954.
12. Folley S. J., in A. S. Parkes, *Marshall's physiology of reproduction*, Chap. 20, 3rd ed., Longmans, Green & Co., London, 1952.
13. Folley S. J., Guthkelch A. N., Zuckerman S., *Proc. Roy. Soc., B*, **126**, 469, 1939.
14. Folley S. J., Malpress F. H., *J. Endocrin.*, **4**, 1, 1944.
15. Folley S. J., Scott Watson H. M., Bottomley A. C., *J. Physiol.*, **98**, 15, 1940.
16. Folley S. J., Scott Watson H. M., Bottomley A. C., *J. Dairy Res.*, **12**, 241, 1941.
17. Hammond J., Marshall F. H. A., *Proc. Roy. Soc., B*, **105**, 607, 1930.
18. Heuverswyn J. Van, Folley S. J., Gardner W. U., *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, **41**, 389, 1939.
19. Huxley J. S., Teissier G., *Nature, Lond.*, **137**, 780, 1936.
20. Jacobsohn D., *Acta physiol. scand.*, **17**, 423, 1949.
21. Johnston R. F., Smithyors J. F., *Endocrinology*, **43**, 193, 1948.
22. Lewis A. A., Turner C. W., *J. Dairy Sci.*, **24**, 845, 1941.
23. Lewis A. A., Turner C. W., *Endocrinology*, **31**, 520, 1942.
24. Lyons W. R., *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, **51**, 308, 1942.
25. Lyons W. R., *Colloq. Int. C. N. R. S.*, XXXII, 1950, p. 29, 1951.
26. Lyons W. R., Johnson R. E., Cole R. D., Li C. H., in R. W. Smith, O. H. Gaebler, C. N. H. Long, *The Hypophyseal Growth Hormone, Nature and Actions*, Chap. 26, Blakiston, New York, 1955.
27. Lyons W. R., Li C. H., Cole R. D., Johnson R. E., *J. clin. Endocrin. Metab.*, **13**, 836, 1953.
28. Lyons W. R., Li C. H., Johnson R. E., *J. clin. Endocrin. Metab.*, **12**, 937, 1952.
29. Lyons W. R., McGinty D. A., *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, **48**, 83, 1941.
30. Mixner J. P., Turner C. W., *Res. Bull. Mo. agric. Exp. Sta.*, No 378, 1943.
31. Nathanson I. T., Shaw D. T., Franseen C. C., *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, **42**, 652, 1939.
32. Nelson W. O., *Anat. Rec.*, **81**, (Suppl.), 97, 1941.
33. Nelson W. O., *Colloq. Int. C. N. R. S.*, XXXII, 1950, p. 19, 1951.
34. Ray E., Averill S. C., Lyons W. R., Johnson R. E., *Endocrinology*, **56**, 359, 1955.
35. Reece R. P., Leonard S. L., *Endocrinology*, **29**, 297, 1941.

36. Reeder C. F., Leonard S. L., Proc. Soc. exp. Biol., N. Y., 55, 61, 1944.
37. Reineke E. P., Meites J., Cairy C. F., Huffman C. F., Proc. Book. Ann. Meeting Amer. vet. med. Assoc., p. 325, 1952.
38. Richardson K. C., J. Endocrin., 9, 170, 1953.
39. Scharf G., Lyons W. R., Proc. Soc. exp. Biol., N. Y., 48, 86, 1941.
40. Silver M., J. Endocrin., 10, 17, 1953.
41. Silver M., J. Endocrin., 10, 35, 1953.
42. Silver M., J. Endocrin., 10, 95, 1954.
43. Speert H., Johns. Hopk. Hosp. Bull., 67, 189, 1940.
44. Stricker P., C. R. Soc. Biol., Paris, 102, 1076, 1929.
45. Stricker P., Grueter F., C. R. Soc. Biol., Paris, 99, 1978, 1928.
46. Sykes J. F., Wrenn T. R., J. Dairy Sci., 33, 194, 1950.
47. Sykes J. F., Wrenn T. R., J. Dairy Sci., 34, 1174, 1951.
48. Trentin J. J., De Vita J., Gardner W. U., Anat. Rec., 113, 163, 1952.
49. Trentin J. J., Hurst V., Turner C. W., Proc. Soc. exp. Biol., N. Y., 67, 461, 1948.
50. Trentin J. J., Turner C. W., Endocrinology, 41, 127, 1947.
51. Trentin J. J., Turner C. W., Res. Bull. Mo. agric. Exp. Sta., No 418, 1948.
52. Turner C. W., Schultze A. B., Res. Bull. Mo. agric. Exp. Sta., No 157, 1931.
53. Ahrén K., Acta endocr., Copenhagen, 30, 435, 1959.
54. Ahrén K., Etienne M., Acta physiol. scand., 41, 283, 1957.
55. Ahrén K., Etienne M., Acta endocr., Copenhagen, 30, 109, 1959.
56. Арзуманян Е. А., Известия ТСХА, 5, 160, 1960.
57. Benson G. K., Cowie A. T., Cox C. P., Goldzweig S. A., J. Endocrin., 15, 126, 1957.
58. Benson G. K., Cowie A. T., Folley S. J., Tindal J. S., in Recent progress in the endocrinology of reproduction (ed. C. W. Lloyd), p. 457, Academic Press, New York and London, 1959.
59. Brookreson A. D., Turner C. W., Proc. Soc. exp. Biol., N. Y., 102, 744, 1959.
60. Cowie A. T., Folley S. J., in Sex and internal secretions, 3rd ed. (ed. W. C. Young), Chap. 10, Williams and Wilkins, Baltimore, 1961.
61. Cross B. A., Goodwin R. F. W., Silver I. A., J. Endocrin., 17, 63, 1958.
62. Dabelow A., in Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen (ed. W. von Moellendorff and W. Bargmann), vol. 3, p. 277, Springer, Berlin, Göttingen und Heidelberg, 1957.

63. Ebner K. E., Hoover C. R., Hageman E. C., Larson B. L., *Exp. Cell Res.*, **23**, 373, 1961.
64. Elias J. J., *Science*, **126**, 842, 1957.
65. Elias J. J., *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, **101**, 500, 1959.
66. Elias J. J., Rivera E., *Cancer Res.*, **19**, 505, 1959.
67. Folley S. J., Greenbaum A. L., *Biochem. J.*, **41**, 261, 1947.
68. Gerritsen G. C., *Fed. Proc.*, **19**, 384, 1960.
69. Greenbaum A. L., Greenwood F. C., *Biochem. J.*, **56**, 625, 1954.
70. Greenbaum A. L., Slater T. F., *Biochem. J.*, **66**, 155, 1957.
71. Griffith D. R., Turner C. W., *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, **95**, 347, 1957.
72. Hardy M. H., *J. Anat. Lond.*, **84**, 388, 1950.
73. Huggins C., Mainzer K., *J. exp. Med.*, **105**, 485, 1957.
74. Ingleby H., Gershon-Cohen J., *Comparative anatomy, pathology and roentgenology of the breast*, Univ. of Pennsylvania Press, Philadelphia, 1960.
75. Jacobsohn D., *Proc. Roy. Soc. Lond., B*, **149**, 325, 1958.
76. Jacobsohn D., in *Milk: the mammary gland and its secretion* (ed. S. K. Kon and A. T. Cowie), vol. 1, chap. 3, Academic Press, New York and London, 1961.
77. Kirkham W. R., Turner C. W., *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, **83**, 123, 1953.
78. Lasfargues E. Y., *Anat. Rec.*, **127**, 117, 1957.
79. Lasfargues E. Y., *Exp. Cell Res.*, **13**, 553, 1957.
80. Lasfargues E. Y., *C. R. Soc. Biol., Paris*, **154**, 1720, 1960.
81. Lasfargues E. Y., Murray M. R., *Dev. Biol.*, **1**, 413, 1959.
82. Lewin I., *Proc. R. Soc. Med.*, **50**, 563, 1957.
83. Lundahl W. S., Meites J., Wolterink L. F., *Science*, **112**, 599, 1950.
84. Lyons W. R., *Proc. Roy. Soc. Lond., B*, **149**, 303, 1958.
85. Lyons W. R., Li C. H., Johnson R. E., *Recent progress in hormone research*, **14**, 219, 1958.
86. McNaught M. L., in *Rep. nat. Inst. Res. Dairy*, Reading, p. 59, 1956.
87. McNaught M. L., in *Rep. nat. Inst. Res. Dairy*, Reading, p. 58, 1957.
88. Mayer G., Klein M., in *Milk: the mammary gland and its secretion* (ed. S. K. Kon and A. T. Cowie), vol. 1, chap. 2, Academic Press, New York and London, 1961.
89. Meites J., in *Reproduction in domestic animals* (ed. H. H. Cole and P. T. Cupps), chap. 16, Academic Press, New York and London, 1959.
90. Mizuno H., *Endocrinol. Japon.*, **8**, 27, 1961.

91. Mizuno H., Chikamune T., *Endocrinol. Japon.*, **5**, 265, 1958.
92. Nandi S., *J. nat. Cancer Inst.*, **21**, 1039, 1958.
93. Nandi S., *Univ. Calif. Publ. Zool.*, **65**, 1, 1959.
94. Ota K., Yokoyama A., *Nature, Lond.*, **182**, 1509, 1958.
95. Prop F. J. A., *Nature, Lond.*, **184**, 379, 1959.
96. Prop F. J. A., *Exp. Cell Res.*, **20**, 256, 1960.
97. Prop F. J. A., *Path.-Biol.*, **9**, 640, 1961.
98. Rawlinson H. E., Pierce G. B., *Endocrinology*, **46**, 426, 1950.
99. Raynaud A., in *Milk: the mammary gland and its secretion* (ed. S. K. Kon and A. T. Cowie), vol. 1, chap. 1, Academic Press, New York and London, 1961.
100. Швабе А. К., Соловьева В. Н., *Известия ТСХА*, **4**, 214, 1960.
101. Shimizu H., *Tohoku J. agric. Res.*, **7**, 339, 1957.
102. Silver I. A., *J. Physiol.*, **133**, 65p, 1956.
103. Trowell O. A., *Exp. Cell Res.*, **16**, 118, 1959.
104. Turner C. W., *Acta. endocr., Copenhagen*, **35**, suppl. 51, 1143, 1960.
105. Wang D. Y., *Nature, Lond.*, **188**, 1109, 1960

Глава II

НАСТУПЛЕНИЕ СЕКРЕЦИИ МОЛОКА — ЛАКТОГЕНЕЗ

Биохимия лактогенеза. В этой главе рассматривается наступление секреции молока — лактогенез. Поставленные много лет назад опыты, в которых проводилось удаление гипофиза, показали, что для наступления секреции молока необходимо сохранение целостности этой железы (см. Фолли [9]). Другие опыты, в которых применялись экстракты гипофиза, были еще более демонстративными, ибо они показали, что гипофиз оказывает положительное лактогенное действие. Первым исследованием явилась работа Штриккера и Грютера [44], выполненная в лаборатории Буэна в Страсбурге, после чего вскоре было всеми признано, что лактогенные экстракты передней доли гипофиза содержат какой-то специфический гормон; он в состоянии вызывать появление лактации у функционально способной на это ткани молочной железы. Этот гормон в настоящее время называют пролактином, но иногда употребляют и другие его названия — маммотрофин или лютеотрофин. В 1951 г. на конференции по физиологии секреции молока, состоявшейся в Страсбурге, сам Штриккер сделал доклад о наиболее существенных моментах открытия пролактина.

Риддл, Бейтс и Диксхорн [40] довольно скоро и прозорливо идентифицировали лактогенный гормон, содержащийся в экстрактах передней доли гипофиза, с веществом, вызывающим разрастание и секрецию желез зоба голубя. Благодаря этим исследованиям был разработан специфический и удобный метод биологического испытания, существенно важный для достижения дальнейших успехов в химической очистке всякого нового гормона. В отношении пролактина это было сделано

настолько эффективно, что он явился первым белковым гормоном гипофиза, выделенным в виде чистого или почти чистого белка, по крайней мере судя по показателям, имеющимся в настоящее время. Поэтому нет ничего удивительного в том, что на сегодняшний день достигнуты большие успехи в выяснении химической природы пролактина.

Остроумные и изящные опыты Лайонса [21], позднее повторенные Мейтесом и Тэрнером [29], а также обширные исследования Бредли, проведенные в нашей лаборатории (не опубликованы), в которых путем введения малых количеств пролактина в соответствующий сосковый канал вызывалась местная секреция молока в участках молочной железы кролика, причем в соседних, не подвергшихся обработке участках этого не происходило, показывают, что пролактин действует непосредственно на эпителий молочной железы. На фото 10, заимствованном нами у Лайонса [21], показана часть препарата молочной железы одной из крольчих, в один из сосковых каналов которой был инъецирован пролактин. Усиленно секретирующие альвеолы обработанного гормоном участка (показано внизу справа) представляют контраст с нерасширенными альвеолами в левой верхней части фото. Поскольку, однако, использовавшиеся Лайонсом крольчихи не были гипофизэктомированы, не исключена возможность участия в этом эффекте других эндогенного происхождения гормонов гипофиза. Что, кроме пролактина, другие гормоны передней доли гипофиза действительно имеют отношение к лактогенезу, показывают опыты, проведенные много лет назад в лабораториях Нельсона, Гонта и Тэрнера. Эти опыты показали, что, в то время как повторные инъекции не подвергнутых фракционированию экстрактов передней доли гипофиза легко вызывают секрецию молока у гипофизэктомированных животных с достаточно развитой молочной железой, введение частично очищенного пролактина такого действия не оказывает [18, 32]¹. Таким образом, согласно критерию, по которому судят о специфичности ответных реакций на гормоны передней доли гипофиза, а именно, что эти реакции должны иметь место у гипофизэктомированных животных, — лактогенез нельзя считать

¹ См. предисловие редактора, стр. 6.— *Прим. ред.*

специфической реакцией, вызываемой одним только пролактином. Успешное вызывание лактации, осуществленное той же группой исследователей у гипофизэктомированных животных применением частично очищенного

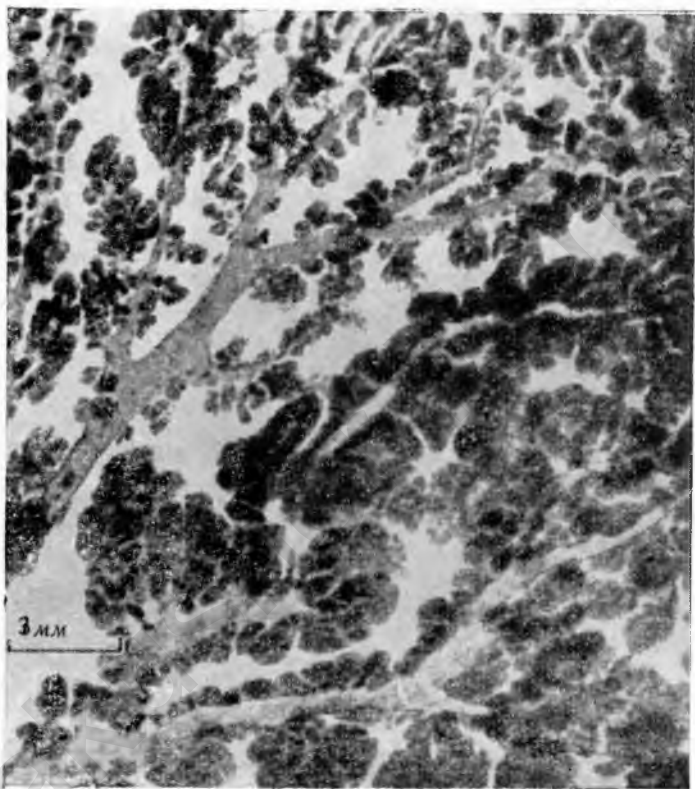


Фото 10. Лактогенный эффект инъекции пролактина в один из сосковых каналов крольчихи [24].

пролактина вместе с АКТГ, экстрактами коры надпочечников или кортизоном (см., например, [33]), показывает, что в лактогенезе принимает участие также гипофизо-адреналовая система. Отсюда становится очевидным, что, пока не появится возможность работать с безусловно чистыми гормонами гипофиза, мы не сможем

быть уверенными в том, что другие гормоны гипофиза не имеют отношения к лактогенезу. Наблюдения Мейтеса, Трентэна и Тэрнера [27], сообщивших, что адреналэктомия полностью не предотвращала наступление лактации у крыс во время родов, скорее подтверждают, чем опровергают это мнение, ибо эти исследователи полагали, что в отсутствие надпочечников секреторная деятельность будет очень слабо выражена.

На основании вышеизложенного, более логично, как это предположили Фолли и Янг [17], рассматривать лактогенез как реакцию молочной железы на совместное действие нескольких гормонов передней доли гипофиза, а не как ответ на действие какого-то одного специфического лактогенного гормона. Иными словами, мы должны иметь в виду комплекс лактогенных гормонов гипофиза. Нельзя, однако, отрицать, что пролактин является лимитирующим фактором в большинстве опытов, в которых используются животные, у которых гипофиз не удален, хотя, как показывают опыты Риса [38] и других авторов, экспериментальное вызывание лактации у крысы с ложной беременностью является случаем, в котором ясно видно участие гипофизо-адреналового механизма в экспериментальном лактогенезе. Как известно, псевдобеременная крыса устойчива к лактогенному действию препаратов пролактина. Однако Рис [38] установил, что у псевдобеременных крыс можно вызвать лактацию путем применения частично очищенного пролактина вместе с экстрактом коры надпочечников. Не так давно Лайонсом, Ли, Коулом и Джонсоном были получены дополнительные данные о гормональных факторах, необходимых для лактогенеза у крысы [23]. Они сообщили об экспериментальном вызывании лактации у девственных крыс с удаленными гипофизом и яичниками, но с достаточно развитой молочной железой путем обработки животных пролактином, соматотрофином и АКТГ или кортизоном (см. также [22], опыты на гипофизэктомированных самках крыс).

Дальнейшие успехи в раскрытии механизма лактогенеза должно принести изучение биохимической стороны этого процесса, и в настоящее время закладываются основы для движения вперед по этому пути. Хотя обильная лактация наступает только во время родов или вскоре после них, имеются многочисленные цитоло-

гические и биохимические данные, свидетельствующие о секреторных изменениях в молочной железе во второй половине беременности. Так, специфический протеин молока, казеин, был обнаружен Катлером и Льюисом [6] при помощи иммунологических методов в молочной железе коров на довольно ранней стадии беременности. Кроме того, на этой стадии молочная железа может синтезировать жирные кислоты из малых молекул. Попьяк и Биккманс [36] выделяли меченые жирные кислоты из молочных желез беременных крольчих, которым давали тяжелую воду или ацетат, меченный C^{14} . Ныне покойному Френчу и мне представилась возможность вместе с Попьяком показать, что эти радиоактивные жирные кислоты содержали специфические летучие низкомолекулярные кислоты, обнаруживаемые только в молочном жире, и что они были более радиоактивны, чем нелетучие высокомолекулярные кислоты [37] (табл. 4).

Таблица 4

Удельная активность жирных кислот глицеридов, полученных из молочной железы и печени крольчих, убитых на 28-й день беременности после обработки $CH_3C^{14}OONa$ [37]

Фракции жирных кислот	Удельная активность жирных кислот $\mu c \times 10^{-4} / \text{мг C}$		
	номера крольчих		
	10	13	15
Летучие, водорастворимые	1,98	0,73	18,45
Летучие, водонерастворимые	1,48	0,72	13,60
Нелетучие	0,12	0,07	0,99
Жирные кислоты печени	0,146	0,183	0,58

Таким образом, нет никакого сомнения, что у этих беременных крольчих молочная железа обладала способностью синтезировать молочный жир. В соответствии

с этим мы затем показали в нашей лаборатории (табл. 6), что если срезы молочной железы от беременных крыс инкубируются с немеченой глюкозой + [карбокси- C^{14}]-ацетатом, то в жирные кислоты, несомненно, включается какое-то количество C^{14} , даже если активность ткани в этом отношении не очень велика [2]. Можно еще упомянуть здесь о поразительном увеличении количества

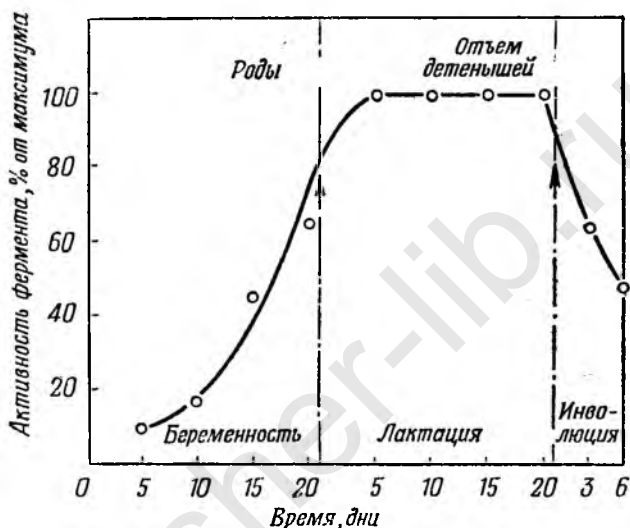


Рис. 6. Содержание щелочной фосфатазы в молочной железе крысы [13].

щелочной фосфатазы в молочной железе крысы в течение второй половины беременности, что показано на графике (рис. 6), построенном на основании данных, полученных Фолли и Гринбаумом [13]. Это явление, однако, не так легко связать с какой-либо специфической синтезирующей деятельностью железы.

Тем не менее, несмотря на эти биохимические данные, свидетельствующие о секреторной деятельности молочной железы беременного животного, измерения тканевого дыхания срезов молочной железы от беременных животных дают картину общего обменного покоя в противоположность более активному дыханию, обнаруживаемому *in vitro* во время лактации. Это положение

иллюстрируется результатами, полученными Фолли и Френчем [11] и подытоженными в табл. 5. Так, тканевое

Таблица 5

Тканевое дыхание срезов молочной железы крыс во время беременности, лактации и инволюции [11]

Период	День	$-Q_{O_2}$		Дыхательный коэффициент	
		глюкоза (0,3%)		глюкоза (0,3%)	
		+	-	+	-
Беременность	20	$1,3 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,05$	$0,83 \pm 0,01$	$0,62 \pm 0,03$
Лактация	1	$4,4 \pm 0,3$	$4,0 \pm 0,3$	$1,00 \pm 0,05$	$0,73 \pm 0,01$
»	8	$7,1 \pm 0,6$	$4,5 \pm 0,5$	$1,62 \pm 0,03$	$0,76 \pm 0,01$
»	15	$10,3 \pm 0,4$	$5,2 \pm 0,4$	$1,60 \pm 0,06$	$0,78 \pm 0,02$
»	22	$9,6 \pm 0,3$	$6,3 \pm 0,2$	$1,53 \pm 0,03$	$0,74 \pm 0,02$
Инволюция	2	$5,5 \pm 0,9$	5,0	$0,76 \pm 0,03$	0,64

дыхание срезов молочной железы крыс в конце беременности является низким, $-Q_{O_2}$ равняется лишь 1,5 и не увеличивается от добавления к среде глюкозы. Кроме того, дыхательный коэффициент ткани на этой стадии меньше единицы, он колеблется в пределах 0,6—0,83 независимо от присутствия или отсутствия глюкозы в среде.

С другой стороны, ткань молочной железы лактирующих крыс обнаруживает *in vitro* значительно большую респираторную активность. Приведенные в табл. 5 данные показывают, что к первому дню после родов ткань приобретает способность использовать глюкозу, в присутствии которой дыхательный коэффициент достигает единицы. К 8-му дню $-Q_{O_2}$ в присутствии глюкозы повышается до 7,1, а дыхательный коэффициент — до 1,62 и на этом уровне остается в течение всей лактации. Дыхательный коэффициент, превышающий единицу на соответствующих субстратах, был установлен также в отношении срезов лактирующей молочной железы мышей, морских свинок, кроликов, коров, коз и овец [10, 12].

Эти данные в общем согласуются с результатами, полученными ранее Петерсеном и Шоу [35] при исследова-

нии артерио-венозной разницы крови вымени коровы, а также с аналогичными исследованиями, проведенными на лактирующих козах Грэхемом, Хаучином, Петерсоном и Тэрнером [19] и опытами Питерса и Массарта с перфузией изолированного вымени коровы [34].

Фактические изменения величины $-Q_{O_2}$, которая обычно выражается в микролитрах кислорода, потребленного на миллиграмм вещества, доведенного до постоянного веса, в час, вероятно, не так велики, как это показывают вышеприведенные данные, ибо ткань молочной железы крыс в конце беременности содержит намного больше метаболически инертного сухого вещества, чем ткань молочной железы лактирующих крыс. Однако дыхательного коэффициента это не касается, так как при его исчислении вес сухого вещества не принимается во внимание. Пытаясь преодолеть трудности нахождения подходящего норматива кислорода, мы попробовали вычислить общие затраты кислорода шести брюшных молочных желез крысы соответственно во время беременности и лактации. Полученные нами величины подтверждают вывод, сделанный из определений Q_{O_2} , а именно, что наступление секреторной активности во время родов действительно связано с несомненным увеличением интенсивности дыхания ткани [11]. Эти данные подтверждаются еще и тем фактом, что отношение дыхания к гликолизу ($-Q_{O_2} / Q_G^{N_2}$) больше у срезов молочной железы лактирующих крыс, чем беременных [11]. С этим выводом согласуется также заметное увеличение ко времени родов концентрации окислительных ферментов, сукциноксидазы и цитохромоксидазы, которое наблюдали Мур и Нельсон [30] при изучении гомогенизированных препаратов молочной железы кролика.

Другим важным приемом, при помощи которого можно показать изменения газообмена в ткани молочной железы крысы в период наступления лактации, является манометрическое определение времени общего газообмена (которое мы называем сложной кривой дыхания) срезов молочной железы, инкубированных в солевом растворе Кребса с содой, насыщенном 95% кислорода и 5% углекислоты и содержащем соответствующие субстраты. На рис. 7 показаны некоторые полученные в нашей лаборатории сложные кривые дыхания

для срезов молочной железы крысы [3]. Из приведенных на рис. 7 кривых видно, что в срезах молочной железы крыс на 20-м дне беременности обмен таков, что он в этих условиях дает медленное падение давления в основном, по-видимому, в связи с тем, что величина

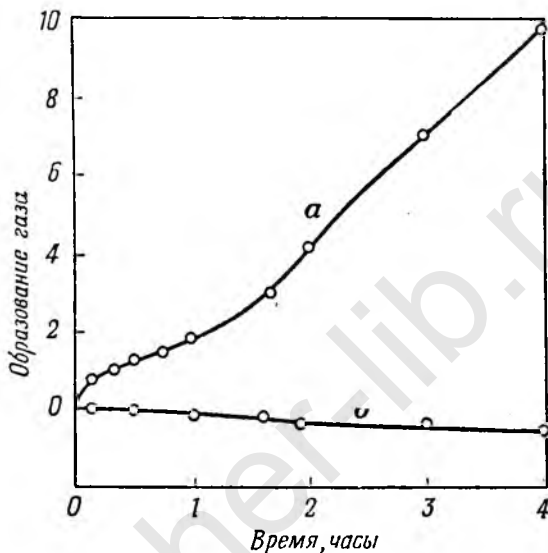


Рис. 7. Газообмен в срезах молочной железы крыс, убитых на 14-й день лактации (а) и на 20-й день беременности (б). На оси ординат — образование газа в мл газа на 1 мг вещества, доведенного до постоянного веса, причем поглощение исчислено по O_2 , а выделение — по CO_2 .

дыхательного коэффициента меньше единицы, поэтому срезы используют кислород быстрее, чем выделяют углекислоту. С другой стороны, срезы молочной железы лактирующих крыс, у которых (срезов) дыхательный коэффициент больше единицы, дают постоянное повышение давления главным образом по той причине, что они отдают углекислоту быстрее, чем потребляют кислород.

Несколько лет тому назад мы истолковали высокий дыхательный коэффициент ткани лактирующей молочной железы, наблюдаемый *in vitro* в присутствии соответствующих субстратов, как доказательство того, что

эта ткань обладает способностью синтезировать чистые жирные кислоты из малых молекул [10—12]. Этот вывод мы позднее подтвердили в опытах с жирными кислотами (с применением изотопов), выделенными из срезов молочной железы, инкубированных с соответствующими мечеными веществами. К аналогичному выводу привели эксперименты, в которых применялась инъекция меченых веществ лактирующим козам, коровам и крольчихам, о чем будет сказано в гл. V. Мы можем поэтому заключить, что изменения газообмена в ткани молочной железы, которые начинаются во время или вскоре после родов, должны наряду с другими являться показателями быстрого ускорения липогенного процесса, который вообще протекает относительно медленно. В подтверждение этого заключения мы показали, что даже с учетом того обстоятельства, что увеличенное содержание жира в ткани молочной железы в конце периода беременности ослабляет эффект действия, в срезах молочной железы крыс, убитых на 1—4-й день после родов, при инкубировании с глюкозой и [карбокси- C^{14}] ацетатом, в жирные кислоты включается значительно больше C^{14} , чем в срезах молочной железы, взятых в конце беременности. Это положение иллюстрируется данными, приведенными в табл. 6 [2]. Эта таблица показывает, что удельная активность смеси жирных кислот, выделенных из срезов молочной железы, взятых от крыс, убитых вскоре после родов, во много раз превышает активность, установленную для ткани молочной железы крыс, убитых в конце беременности. Несомненно также, что подобным же образом к моменту родов резко возрастает синтез тканью молочной железы других специфических составных частей молока, помимо жира. Гринбаум и Гринвуд [20] недавно показали, что концентрация глютаминовой дегидразы и глютамино-аспарагиновой трансминазы в молочной железе крысы сильно увеличивается перед самыми родами и на этом повышенном уровне сохраняется в течение всей лактации, снижаясь только после отъема детенышей. Как полагают, эти ферменты имеют отношение к синтезу протеина в клетке. Если это так, то указанные изменения, вероятно, связаны с началом очень быстрого синтеза протеинов молока, наступающим после появления лактации.

Удельная активность смеси жирных кислот из срезов молочной железы крыс, убитых в конце беременности и в начале лактации. Субстратами служили [карбокси- C^{14}]-ацетат + глюкоза [2]

Номер опыта	Стадия	Время инкубирования при 37°, часы	C^{14} в жирных кислотах, <i>имп/мин/мг С</i>	
			инкубированная ткань	ткань, убитая к началу опыта
1	20-й день беременности . .	5—6	403	25
2	20-й » » . .	5—6	652	7
3	20-й » » . .	5—6	407	7
4	2-й день лактации	7	5 422	14
5	4-й » »	3	16 146	54

Надо сказать, что только что рассмотренные биохимические изменения, наблюдаемые в ткани молочной железы с наступлением лактации, несомненно, вызываются комплексом лактогенных гормонов гипофиза, который (комплекс), вероятно, начинает проявлять свое полное действие к моменту родов. Эти изменения могут оказаться полезными для дальнейшего изучения *in vitro* гормонального механизма лактогенеза. Так, например, непосредственное лактогенное действие пролактина на эпителий молочной железы, так ярко продемонстрированное Лайонсом [21] в опытах на крольчихах, должно быть воспроизводимым *in vitro*, если могут быть воспроизведены другие гормональные воздействия, имеющие место в нормальных условиях в молочной железе *in vivo*. В предварительном опыте, предпринятом для разрешения этой проблемы, в котором изменения хода сложной кривой дыхания использовались в качестве показателя лактогенного действия, Болмейн и мне не удалось, однако, обнаружить какого-либо действия пролактина при его испытании *in vitro* на газообмен срезов молочной железы крыс, находившихся на 20-м дне беременности [3]. Иллюстрацией подобного типичного опыта является рис. 8, показывающий, что добавление пролактина

к инкубационной среде не оказало никакого влияния на ход кривой дыхания. Таким образом, на этой стадии беременности ткань молочной железы крысы, судя по показателям, применявшимся до сих пор, *in vitro* оказалась нечувствительной к действию пролактина. Разумеется, причиной этого может быть и то обстоятельство,

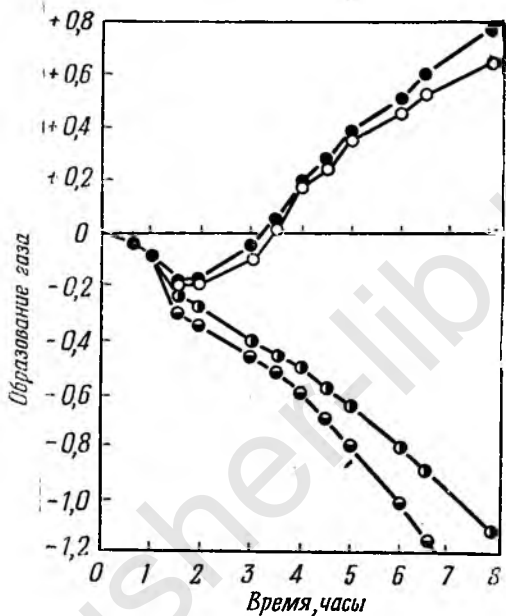


Рис. 8. Действие кортизона (100 $\mu\text{г}/\text{мл}$) и пролактина (11 инт. ед./мл) на газообмен срезов молочной железы крысы в конце периода беременности [3]. На оси ординат образование газа в $\mu\text{л}$ газа на 1 мг вещества, доведенного до постоянного веса.

●—● пролактин + кортизон; ○—○ кортизон; ○●—○● пролактин; ●—● контроль.

что пока еще не установлены точные условия, необходимые для выявления этого действия. С другой стороны, рис. 8 показывает также, что кортизон, который, как этого можно было бы ожидать на основании опытов *in vivo*, вступает в действие в результате участия АКТГ в лактогенезе, при его добавлении к инкубационной среде оказал определенное влияние на кривую дыхания, изме-

нив падение кривой дыхания, обычное для ткани молочной железы беременных крыс, на устойчивое повышение ее, характерное для секретирующей ткани. Это именно такой результат, какого можно было бы ожидать, если бы секреторные изменения в ткани были вызваны этим гормоном, хотя следует заметить, что такой же результат мог бы быть получен, если бы дыхание было угнетено, а гликолиз усилился. Указанные два гормона оказывали вместе не большее действие, чем один кортизон, так что эти опыты не выявили никакого синергизма между пролактином и гипофизо-адреналовой системой, в существовании которого мы были уверены на основании прежних опытов других исследователей, изучавших лактогенез *in vivo*. Тем не менее, поскольку эти данные указывают на какую-то роль коры надпочечников в появлении в ткани молочной железы крысы некоторых биохимических изменений, сходных с изменениями, наблюдаемыми в секретирующей ткани, они согласуются с данными, полученными Рисом [38] и другими авторами у интактных крыс с ложной беременностью. Однако эксперименты, проведенные в нашей лаборатории со срезами молочной железы беременных крыс, инкубированными с мечеными субстратами, дали результаты, которые трудно примирить с только что рассмотренными данными по определению газообмена, так как они указывают, что кортизон в применявшихся дозах скорее тормозит, чем стимулирует липогенез из малых молекул в ткани молочной железы крыс, находящихся на 20-м дне беременности. Поэтому, хотя биохимический подход к проблеме лактогенеза обещает дать хорошие результаты, интерпретация полученных до сих пор данных представляет известные трудности, которые, надо надеяться, будут преодолены в ходе дальнейших исследований.

Гормональная регуляция наступления лактации при родах. Обратимся теперь к рассмотрению некоторых теорий, выдвинутых для объяснения наступления лактации при родах и в особенности срока ее наступления. Хотя общепризнано, что, когда рост молочной железы в собственном смысле этого слова в основном закончен, во второй половине беременности в молочной железе начинается секреторная фаза, тем не менее лактация в смысле обильного выделения нормального молока начинается только к моменту родов или вскоре после них.

Сущность механизма, обуславливающего точное время лактогенеза в указанном смысле этого слова, уже многие годы занимает умы исследователей и до сих пор еще полностью не выяснена. Из различных предложенных теорий здесь за недостатком места будут изложены только две, да и они могут быть рассмотрены лишь вкратце.

По теории, предложенной Нельсоном [31] в отношении морской свинки, эстроген является фактором, обуславливающим задержку лактации в течение второй половины беременности. Он считал, что высокое содержание эстрогена в организме, которое, как известно, имеет место во время беременности, тормозит секрецию пролактина гипофизом, а также оказывает непосредственное тормозящее действие на секреторные изменения в самой молочной железе. Если эту теорию расширить, как предложили Фолли и Молпресс [16], таким образом, чтобы она допускала существование двух порогов концентрации эстрогена, оказывающих два противоположных действия на лактогенную функцию гипофиза, причем низкая концентрация стимулирует эту функцию, а высокая тормозит, то тогда она будет согласовываться с результатами экспериментов, проведенных на других видах животных, кроме морской свинки, на которой проводилось большинство наблюдений Нельсона. Однако в свете новых данных, которые ниже будут рассмотрены более подробно, возможно, что эту теорию необходимо будет подвергнуть дальнейшей модификации, с тем чтобы она предусматривала тормозящее действие прогестерона как синергиста эстрогена.

Более тщательно разработанную теорию предложили Мейтес и Тэрнер [28] на основе проводившихся в лаборатории Тэрнера исследований, в которых изучалось содержание пролактина в гипофизе в разных физиологических и экспериментальных условиях. Последнее определялось по одному из вариантов теста на железах зоба голубей. Коротко говоря, эта теория не признает тормозящей роли эстрогена для лактации. Ее авторы смотрят на эстроген скорее как на лактогенный агент ввиду его, как они заявляют, способности, даже при высоком содержании в крови, вызывать выделение пролактина из гипофиза. Прогестерон же они считают тормозным агентом, действующим во время беременности и способным

сводить к нулю или подавлять действие эстрогена. Предполагается, таким образом, что лактогенез является результатом снижения уровня прогестерона по отношению к уровню эстрогена в организме, что, как полагают авторы этой теории, имеет место во время родов или незадолго до них. В пользу этой теории было приведено много данных в четырех статьях, опубликованных в 1942 г., некоторые положения которых были позднее подвергнуты критике [9]. В одной из более поздних статей [29] эта теория изложена вновь и подкреплена дополнительными экспериментальными данными и их обсуждением. Объем настоящей книги не позволяет подробно анализировать эти данные. Единственное, что можно сделать, это вкратце изложить основные результаты опытов Мейтеса и Тэрнера. Они сводятся к тому, что у различных лабораторных млекопитающих животных обработка эстрогеном даже в нефизиологических (высоких) дозах всегда вызывала повышение, но никогда не вызывала уменьшения содержания пролактина в гипофизе. Если же наряду с инъекцией эстрогена производили инъекции прогестерона, то повышения содержания пролактина в гипофизе не происходило. Кстати, в упомянутой статье Мейтеса и Тэрнера [29] не упоминается о важной статье Аткинсона и Летема, в которой содержатся данные, частично отвечающие на критические замечания, высказанные несколько лет назад Фолли [9] по поводу одного из уязвимых мест теории Мейтеса — Тэрнера, а именно об отсутствии доказательств того, что во время родов в организме происходит снижение уровня прогестерона по отношению к уровню эстрогена. В своих гистологических исследованиях Аткинсон и Летем нашли мало или не нашли совсем фактов, свидетельствующих о действии прогестерона у мышей в день родов, хотя имелись явные доказательства наличия эстрогена.

Однако, несмотря на это обстоятельство, автор настоящей книги не видит оснований изменять свое прежнее мнение [9], хотя эта остроумная теория может, по-видимому, рассматриваться как наиболее успешная попытка, из всех сделанных до сих пор, объяснения механизма наступления лактации во время родов. Имеющиеся данные в ее пользу еще недостаточно убедительны, чтобы считать вопрос окончательно решенным. Необходимость соблюдать осторожность в решении этого вопроса под-

черкивают результаты недавно проведенных опытов Мейтеса и Сгуриса [25], которые трудно примирить с теорией Мейтеса — Тэрнера. У гонадэктомированных крольчих вызывали развитие молочной железы при помощи эстрогена и прогестерона, взятых в надлежащей пропорции. При введении обоих этих гормонов пролактин не вызывал лактации. Те же дозы пролактина оказывали это действие в присутствии одного из этих стероидов. Согласно теории Мейтеса — Тэрнера, пролактин в отношении вызывания лактации должен был бы в присутствии эстрогена и прогестерона быть таким же эффективным, как и в присутствии каждого из этих гормонов в отдельности. Совсем недавно Мейтес и Сгурис [26] в подобных же опытах установили, что появление или непоявление лактации зависит, с одной стороны, от относительного уровня содержания пролактина, а с другой — от соотношения эстрогена и прогестерона. Эти данные указывают на необходимость некоторого упрощения первоначального варианта теории, и Мейтес [24] недавно изложил свои новые взгляды на этот предмет.

Это обстоятельство возвращает нас к вопросу о природе гормонального механизма, сдерживающего лактацию в период беременности. Уже давно считается, что эстрогены обладают способностью тормозить лактацию. На этом представлении Нельсон основал свою теорию механизма наступления лактации, и оно же послужило поводом для широкого клинического применения эстрогенов в целях предупреждения или подавления лактации в послеродовом периоде. Однако некоторые исследователи сомневаются в том, что способность тормозить лактацию является специфическим и непосредственным свойством эстрогена, по крайней мере в физиологических условиях. Те, кто придерживался этого мнения, объясняли явно тормозящее лактацию действие эстрогенов у мелких животных анорексией матери или другими побочными токсическими воздействиями на нее, нарушением рефлекса выведения молока (см. гл. IV) или неблагоприятным влиянием молока на детенышей у таких лабораторных животных, как крысы, скорость роста которых является единственным доступным показателем хода лактации. В отношении предупреждения или прекращения лактации у женщины основным тормозящим фактором считали устранение сосательного стимула, причем

несомненное благотворное действие часто применяемого эстрогена приписывали его способности облегчать болезненное «нагрубание» грудных желез.

Авторы, считающие, что эстрогены не оказывают тормозящего действия на лактацию, по крайней мере в физиологических условиях, указывают в подтверждение своего мнения, что эстрогены совершенно не влияют на лактацию в отсутствие

Таблица 7

Действие прогестерона на лактацию интактных крыс [8]

Введено	Количество крыс	Процент отнятых детенышей в возрасте 21 дня	Средний вес детенышей при отъеме, г
Кунжутное масло (контроль) . . .	4	97	42,9
Прогестерон, 10 мг в сутки	4	94	38,4
Кунжутное масло (контроль) . . .	4	91	40,7
Прогестерон, 15 мг в сутки	3	92	40,7

Примечание. Количество детенышей во всех пометах было при рождении сведено к 8.

яичников. Однако детальный анализ многочисленных опубликованных работ по этому вопросу показывает, что в действительности дело обстоит так, что, хотя в некоторых случаях в отсутствие яичников эстрогены тормозят лактацию при условии применения их в достаточно больших дозах, тем не менее интактные животные, несомненно, более чувствительны к тормозящему действию эстрогена, чем овариэктомированные (см., например, [14]). Это обстоятельство наводит на мысль, что в физиологических условиях прогестерон либо сам по себе может быть истинным агентом, тормозящим лактацию, либо он может действовать совместно с эстрогеном. Однако много лет тому назад Фолли обнаружил, что прогестерон сам по себе как ингибитор лактации не оказывает действия на кастрированных крыс [8]; это видно из приведенных в табл. 7 данных, показывающих, что детеныши крыс, получавших до 15 мг прогестерона в сутки, росли так же быстро, как потомство контрольных крыс.

Поэтому остается вторая возможность, давно предсказанная некоторыми из ранних исследователей, что

прогестерон в сочетании с эстрогеном действует синергически и что это сочетание является значительно более мощным ингибитором лактации, нежели один только эстроген. Первым экспериментально доказал этот факт, по-видимому, Фовé [7], когда он показал, что эстроген и прогестерон, неэффективные каждый в отдельности, взятые вместе эффективно тормозили лактацию у кастрированных самок крыс. После этого неоднократно отмечали способность относительно малых доз эстрогена в комбинации с прогестероном тормозить лактацию в отсутствие яичников, по крайней мере у крыс. Данные, подтверждающие это положение, были получены также у крольчих [25, 26], коз [5] и человека [41].

В связи с разбираемым вопросом теперь интересно рассмотреть некоторые опыты по искусственному вызыванию лактации у сельскохозяйственных животных. В гл. I упоминалось о лактогенном действии, оказываемом эстрогеном при соответствующих условиях. Наиболее наглядно это было показано на сельскохозяйственных животных, у которых развитие молочной железы вызывали введением до определенного предела эстрогена, а лактацию — продолжая в течение еще некоторого времени обрабатывать животных эстрогеном (большими дозами). На рис. 9 показано несколько лактационных кривых коров и нетелей, у которых секреция молока была вызвана подкожной имплантацией таблеток стилбестрола. Как видно из этого рисунка, лучшие из этих животных дали годовой удой, значительно превышающий 3150 л.

Опыты, не так давно проведенные в нашей лаборатории на кастрированных девственных козах [5], показывают, что можно найти такую дозу эстрогена, например 1 мг гексэстрола в сутки, которая будет вызывать рост молочной железы и в то же время тормозить секрецию при условии, что вымя не будет переполняться молоком на последних стадиях обработки эстрогеном, как это часто случается при применении соответствующей небольшой дозы. Сильное лактогенное действие такой малой дозы эстрогена показано на нижних снимках вымени двух овариэктомированных девственных коз (фото 11), у которых рост молочной железы был вызван ежедневным введением 0,25 мг гексэстрола в течение 20 недель. У обеих этих коз вымя набухло от скопившегося

секрета. Дозу в 1 мг гексэстрола, о которой говорилось выше, можно рассматривать как превысившую верхний из двух порогов, существование которых предполагает высказанная Молпрессом и мною теория «двух порогов»,

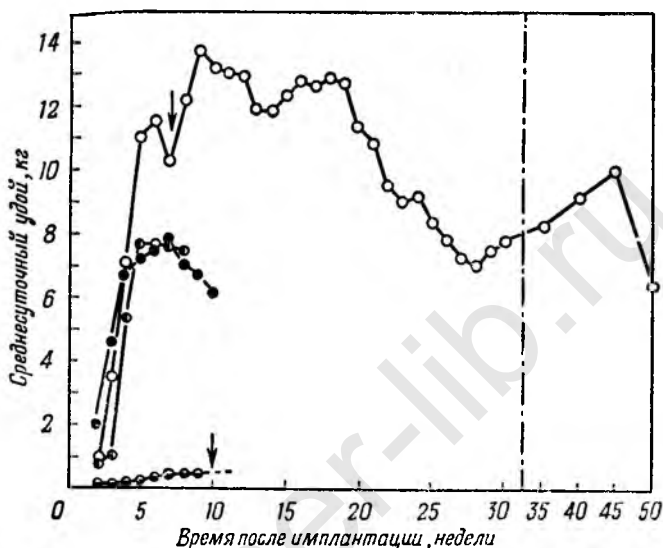


Рис. 9. Лактационные кривые коровы и нетелей, которым были имплантированы таблетки диэтилstilбестрола [15].

- корова № 1: 50 × 50 мг;
- нетель № 1: 50 × 50 мг;
- ◐ нетель № 2: 100 × 50 мг;
- ◑ нетель № 3: 100 × 50 мг;
- ↓ таблетки удалены.

тогда как доза в 0,25 мг в сутки явно находится в пределах «лактогенной» зоны, лежащей между этими двумя порогом. Значительно меньшие размеры вымени на обоих верхних снимках показывают, что лактогенное действие этой последней дозы эстрогена было устранено одновременным введением 100 мг прогестерона в сутки. Эти выводы относительно наступления лактации у наших коз, кстати согласующиеся с данными, полученными Селье [42] на крысах, были сделаны, исходя из внешнего вида вымени у недоенных коз. Доить их начали лишь по окончании обработки, за исключением двух коз, получавших «лактационные» дозы эстрогена; у них вымя так

сильно набухло, что их пришлось начать доить до окончания обработки. Данные, в общем подтверждающие эти выводы, были затем получены в повторных опытах на козах в нашей лаборатории [4].

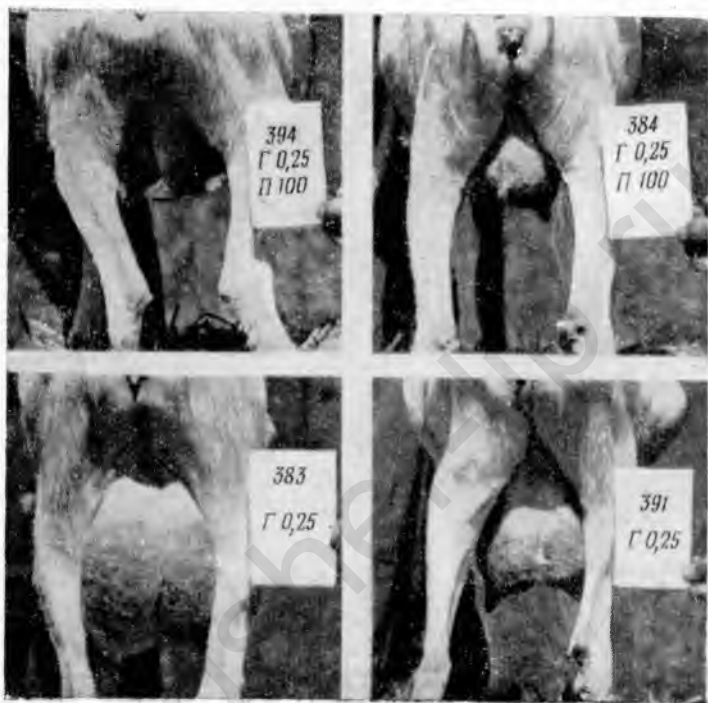


Фото 11. Фотоснимки развившегося под воздействием гексэстрола и прогестерона вымени коз. Надписи на каждом снимке указывают номер козы и суточную дозу гексэстрола (Г) и прогестерона (П) в миллиграммах. Обращает на себя внимание большая величина вымени у коз № 383 и 391 [5].

Рейнеке, Мейтес, Кейри и Хаффмен [39] недавно описали опыты по искусственному вызыванию лактации у коров; у части из них были получены высокие надои молока. Для стимуляции роста вымени была применена обработка эстрогеном и прогестероном путем имплантации таблеток этих препаратов; затем, чтобы вызвать лактацию, животных подвергали заключитель-

ной кратковременной обработке эстрогеном в соответствии с теорией лактогенеза, предложенной Мейтесом и Тэрнером.

В табл. 8, взятой из работы американских авторов [39], приведены общие надои молока и количество молочного жира, полученные за 10 месяцев от 5 подопытных коров. От лучшего животного, яловой коровы фризской породы, был получен максимальный суточный надой 36 л молока, а за 10 месяцев она дала более 5100 л. Другие четыре коровы также дали хорошие удои.

Таблица 8

Лактация коров под влиянием стилбестрола и прогестерона [39]

Животные	Максимальный суточный удой, кг	Общий удой за 10 месяцев, кг	
		молоко	молочный жир
Нетель гернсейской породы (№ 1)	11,5	3029,4	146,4
» » » (№ 2)	11,2	3003,7	150,1
» » » (№ 3)	11,7	2962,9	167,3
Корова голштинской породы (Мейбл)	36,3	5139,3	190,5
Корова голштинской породы (Джулия)	20,4	3519,9	140,1

Учитывая эти замечательные результаты, в нашей лаборатории была предпринята работа по изучению действия заключительной, «пусковой» обработки эстрогенами на характер лактации у кастрированных коз, у которых рост вымени был вызван введением эстрогенов и прогестерона [4]. Полученные нами результаты, представленные в табл. 9, показывают, что, хотя дополнительное применение эстрогена первоначально вызвало несколько более быстрое повышение удоя, оно почти не оказало влияния на общий надой молока за длительный период времени.

Удой за 210 дней показан только по одной половине вымени, так как другая была удалена для гистологического исследования, как только удой достиг максимального уровня.

Таблица 9

Лактация овариэктомированных коз, вызванная гексэстролом и прогестероном. Действие заключительной, «пусковой» обработки гексэстролом [39]

Номер пары	Удой, л			
	все вымя за первые 28 дней		половина вымени за 210 дней	
	А	Б	А	Б
1	25,5	—	134	—
2	31,3	40,9	208	194
3	23,1	21,1	134	136
4	15,9	27,3	114	156
5	25,4	30,6	134	128
6	21,8	18,4	122	129
7	17,6	22,9	92	111
В среднем ...	22,9	26,9	134	142

Примечание. А — 0,5 мг гексэстрола + 70 мг прогестерона ежедневно в течение 150 дней; Б — та же обработка, затем 0,25 мг гексэстрола ежедневно в течение 15 дней.

Эти опыты никак не доказывают того, что кратковременная, «пусковая» обработка эстрогеном, производимая после длительной обработки эстрогеном в сочетании с прогестероном, усиливает последующую лактацию. Не доказывают этого и наши недавние опыты на девственных нетелях, результаты которых представлены в табл. 10 (неопубликованные данные Фолли и Флакса). Животных подвергали обработке, весьма схожей с той, которую применяли Мейтес и его сотрудники, однако, как мы видим, удои не были высокими. Следует отметить сравнительную успешность применения нечастых инъекций кристаллических взвесей препаратов.

Рассматривая результаты этих опытов на сельскохозяйственных животных в связи с теориями лактогенеза, следует указать, что некоторые полученные нами данные согласуются с теорией Мейтеса — Тэрнера, тогда как другие, как и многие прежние результаты, получен-

Таблица 10

Лактация у нетелей, вызванная эстрогеном и прогестероном
(неопубликованные опыты Флакса и Фолли, 1953)

Кличка нетели	Воздействие	Удой за 305 дней, кг	Максимальный суточный удой, кг
Уинсом 31	Инъекция масляных растворов	2629,9	10,8
Петти		1808,4	9,7
Пойс		1519,0	8,4
Динки	Имплантация таблеток	3437,3	17,7
Джойс		1711,4	7,2
Кемпион 27		55,5	1,3
Нелл 7	Инъекция кристаллических взвесей	3532,1	16,1
Маракатория		1690,5	8,8
Примроз		1872,4	9,7

Инъекция масляных растворов: 0,5 мг гексэстрола + 70 мг прогестерона в арахисовом масле ежедневно в течение 120 дней, затем 10 мг гексэстрола в масле ежедневно в течение 16 дней.

Имплантация таблеток: тридцать 100-миллиграммовых таблеток прогестерона + одна 100-миллиграммовая таблетка диэтилстилбестрола в течение 120 дней + пятнадцать 100-миллиграммовых таблеток стилбестрола в течение последних 30 дней.

Инъекция кристаллических взвесей: в течение 120 дней с промежутками в 30 дней 500 мг кристаллического прогестерона, в первый день 100 мг кристаллического эстрадиолмонобензоата и на 90-й день 100 мг масляного раствора эстрадиолмонобензоата.

ные в опытах на коровах и козах, могут быть объяснены на основе нашей теории «двух порогов». Однако установление синергического действия эстрогена и прогестерона в отношении торможения лактации, как и ранее упоминавшиеся опыты Мейтеса и Сгуриса [25, 26] на кроликах, вызывают необходимость пересмотра этих взглядов. Я осмеливаюсь выдвинуть следующую предварительную теорию, в которой сочетаются различные

детали прежних гипотез и которая, кажется, способна согласовать большинство известных фактов, относящихся к наступлению лактации. Новая теория сводится к следующим положениям:

1. Определение содержания пролактина в гипофизе еще не указывает на уровень поступления пролактина в кровь; этим определением лучше пренебречь как мало относящимся к делу.

2. Низкая концентрация эстрогена в крови активизирует лактогенную функцию передней доли гипофиза, тогда как высокая концентрация тормозит лактацию даже в отсутствии яичников, хотя не ясно, где происходит это торможение — в гипофизе или в органе, на который последний действует, т. е. в молочной железе, или же и в гипофизе и в молочной железе.

3. Соответствующие дозы прогестерона могут подавить лактогенное действие «лактационных» доз эстрогена; в этом случае комбинация этих двух гормонов действует как мощный ингибитор лактации. Это и есть то торможение, которое имеет место в нормальных условиях во время беременности.

4. Снижение уровня прогестерона по отношению к эстрогену во время родов, показанное Аткинсоном и Летемом [1] на мышях, устраняет торможение, вместо которого появляется «лактогенное» действие эстрогена, не встречающегося теперь противодействием.

* * *

ДОПОЛНЕНИЕ АВТОРА К ГЛ. II

Материалы о лактогенезе, и в особенности о роли пролактина (лактогенного гормона передней доли гипофиза), можно найти в обзорах, составленных Кауи и Фолли [57, 59], Бенсоном, Кауи, Фолли и Тиндалом [49], Мейтесом [84] и Кауи [56]. В большинстве этих обзоров при анализе последних работ по секреции пролактина неизбежно возникает вопрос о роли нервной системы в лактогенезе. За более подробными сведениями (чем можно было привести во второй главе) о работах по гормональному вызыванию лактации у сельскохозяйственных животных читателю следует обратиться к статье Мейтеса [85].

Биохимия лактогенеза. С тех пор как была написана глава II настоящей книги, попытки показать *in vitro* действие пролактина на обмен веществ в срезах молочной железы не увенчались успехом. После более ранних работ, проводившихся в лаборатории автора, в которых было обнаружено, что пролактин увеличивает наклон составной кривой дыхания срезов молочной железы, полученных от крыс, находящихся на ранней стадии лактации, Брэдли, Фолли, Лендгриб и Митчелл [53] получили данные о том, что это действие обусловлено примесью к пролактину гормона, стимулирующего меланоциты (интермедин, МСГ). Позднее Брэдли и Митчелл [54] показали, что указанное действие можно вызвать очищенными препаратами МСГ, но только в том случае, когда ткань берется от крыс, забитых на ранней стадии лактации. Рид и Мур [93] установили, что у морских свинок введение пролактина непосредственно в молочную железу вскоре после родов вызывает быстрое повышение содержания кофермента А в железе, что может указывать на то, что пролактин стимулирует липогенез, последнее же может рассматриваться как лактогенное действие.

В дальнейших опытах *in vitro* Мак-Лин [82] показал, что пролактин, добавленный к среде для инкубации, увеличивает окисление как С-1, так и С-6 глюкозы срезами молочной железы, полученными от крыс на поздней стадии беременности, но не всегда оказывает такое действие на ткань, взятую от крыс во время лактации. В первом случае этот гормон увеличивал долю углерода глюкозы, включающегося в жирные кислоты через цикл фосфата пентозы. Это действие, имеющее, вероятно, лактогенный характер, было бы более показательным, если бы для того, чтобы его вызвать, не требовались высокие концентрации указанного гормона (3 мг 4,5 мл среды). Заслуживает внимания то обстоятельство, что сходные изменения в картине обмена глюкозы в молочной железе гипопизэктомированных крыс вызывались *in vivo* введением пролактина и кортизона (Абрахам, Кейди и Чайков [45]). Жировая ткань, если говорить о жировой подушке придатка семенника крысы, в отношении реакции на пролактин *in vitro* имеет сходство с тканью молочной железы [105], но и в этом случае опять-таки требовалась высокая, выходящая за пределы физиологической концентрация гормона. С интересом ожидается дальнейшее изучение

действия пролактина *in vitro* и возможной его связи со сходным действием МСГ.

Лактогенез у гипофизэктомированных животных. Начинают поступать сведения о гормональной регуляции лактогенеза в опытах на гипофизэктомированных животных. У крыс, подвергшихся тройной операции (гипофизэктомии, адrenaлэктомии, овариэктомии) и имевших достаточно развитые молочные железы, секрецию молока можно было вызвать введением пролактина и кортикоидов надпочечников (Лайонс и сотр. [60, 77, 78]). Равным образом пролактин и кортикоиды вызывают лактацию и у подвергшихся тройной операции мышей. Интересно отметить, что у некоторых линий мышей одинаково эффективными в этом отношении оказались соматотрофин (бычий) и кортикоиды [89, 90]. В связи с этим возникло новое представление о том, что соматотрофин является лактогенным гормоном по крайней мере у мыши. Если это подтвердится, то открываются новые интересные возможности. Поэтому большое значение имеют сообщения (см. ниже), что соматотрофин, приготовленный из гипофиза человека, оказывает пролактиноподобное действие.

В упомянутых выше опытах Лайонса и его сотрудников лактация вызывалась и поддерживалась без применения окситоцина на уровне 50% от нормы. Это означает, что у крыс линии, использовавшейся Лайонсом (Лонг-Ивенс), гипофизэктомированных на 12-й день беременности, рефлекс молокоотдачи восстанавливается в конце беременности. Бенсон и Кауи [48] показали, что это не относится к крысам той линии (норвежская с хохолком), которая используется в лаборатории автора настоящей книги. В соответствии с этим Кауи и Тиндал [61] установили, что у крыс, подвергшихся удалению только передней доли гипофиза на 12-й день беременности и обработанных затем пролактином и АКТГ, лактация была значительно лучше (около 50% нормальной), чем у крыс, у которых гипофиз был удален целиком. В одном опыте на козе, подвергнутой гипофизэктомии во время беременности, Кауи и Тиндал [62] вызвали лактацию одной половины вымени при помощи местных инъекций пролактина, сопровождаемых систематическим введением соматотрофина и адренокортикотрофина (АКТГ).

Лактогенез в культурах тканей молочной железы. В последние два года начались попытки найти то сочета-

ние гормонов, которое необходимо для того, чтобы вызвать или сохранить секреторную активность у эксплантатов молочной железы. Полученные до сих пор результаты не дают ясной и бесспорной картины, хотя некоторые общие аспекты и начинают вырисовываться. Сходясь в общем с результатами, рассмотренными в предыдущем разделе, данные Элиаса [66] и Элиаса и Ривера [67] указывают на связь между пролактином и кортизолом, применяемыми в достаточно высоких концентрациях, и появлением секреторной активности в тканевых культурах молочной железы. Подобную же роль приписывает этим двум гормонам в сочетании с инсулином Герритсен [70]. В согласии с этими исследованиями Лафарг и Мэррей [73] установили, что кортизол подготавливает эпителиальные клетки эксплантатов молочной железы к секреторной активности. К таким же выводам пришел Проп [91, 92] в отношении кортизола и инсулина.

Регуляция выделения пролактина. В свете последних достижений в области нейроэндокринной регуляции функций передней доли гипофиза, вопрос о механизме, управляющем выделением пролактина, привлекает к себе все возрастающее внимание. Это можно видеть хотя бы из дискуссии, посвященной состоянию данного вопроса. На это указывают обзоры Мейтеса [84], Донована [64] и Кауи и Фолли [59].

Есть основание полагать (см. главу III), что сосательный стимул может вызывать выделение пролактина из передней доли гипофиза и что этот же стимул обуславливает выделение окситоцина из задней доли гипофиза (рефлекс молокоотдачи). Представляется вероятным, что эти две нейроэндокринные рефлекторные дуги могут иметь один общий нервный путь до гипоталамуса. Но в то время как дальнейший путь к задней доле гипофиза ясен, связь гипоталамуса с передней долей железы не совсем понятна и является предметом споров. Тем не менее указанные факты побудили некоторых исследователей считать с возможностью того, что окситоцин может представлять собою нейтрогумор, который, действуя непосредственно на ацидофильные клетки передней доли гипофиза (относительно клеточного происхождения пролактина см. [72]), вызывает выделение пролактина и таким образом создает звено, координирующее две главные фазы лактации — секрецию молока и его удаление.

Данные Бенсона и Фолли [51] (подтвержденные Стутинским [98], Мейтесом и Николлом [87] и Мак-Канном, Макком и Гейлом [81]) о том, что регулярные инъекции окситоцина крысам после отъема детенышей замедляют инволюцию молочной железы, согласуются с этой теорией, но, конечно, не являются окончательным доказательством ее правильности. Подтверждением указанной концепции явились также наблюдения, показывающие, что травматизация матки у крыс после введения окситоцина в период диэструса вызывает реакцию образования децидуомы (Деклен [63]) и что введение окситоцина лактирующим крысам приводит к муцификации влагалища [51, 98]. Однако Ротшилд и Квиллиган [94] в опытах, несколько схожих с опытами Деклена [63], пришли к выводу, что образование децидуомы не связано с введением окситоцина. С вышеупомянутой теорией согласуются опыты, показывающие, что периодическое введение окситоцина коврам во время дойки оказывает истинное галактопоэтическое действие [49, 58].

Хотя, как говорилось выше, эти данные согласуются с теорией, что окситоцин может вызывать выделение пролактина, возможна и другая интерпретация указанных результатов. Первая приходящая на ум возможность заключается в том, что вызванное окситоцином сокращение альвеол молочной железы стимулирует нервные окончания в молочной железе или в сосках, быть может, таким же образом, как при сосании, в результате чего происходит рефлекторное выделение пролактина. Такого рода теория, выдвинутая Тверским [102], предполагала, что происходит стимуляция интерорецепторов в стенках альвеол, а не афферентных нервных окончаний в самих сосках. Однако позднее Тверской [103] пересмотрел свою точку зрения и высказал предположение, что вызываемое окситоцином сокращение альвеол повышает скорость синтеза молока, вследствие чего из крови удаляется больше пролактина, что в свою очередь стимулирует выделение его передней долей гипофиза¹.

Мейтес, Николл и Толуокер [88] высказали также мнение, что замедляющее инволюцию молочной железы действие окситоцина следует приписать непосредственному

¹ См. примечание на стр. 123.— *Прим. ред.*

влиянию этого гормона на молочную железу. Авторы полагают, что молоко, вытесненное из альвеол в результате сокращения миоэпителиальных клеток, легко реабсорбируется из молочных синусов и тканевых пространств, благодаря чему становится возможным дальнейший синтез молока и последующее сохранение структуры молочной железы (см. также работу Мейтеса и Николла [87]). Недавно Мейтес и Гопкинс [86] сообщили, что окситоцин усиливает замедляющее инволюцию молочной железы действие комбинаций пролактина и АКТГ или кортизона у крыс, у которых отъем детенышей и гипофизэктомия произведены на 4-й день лактации. Авторы рассматривают это как дальнейшее доказательство того, что действие окситоцина на молочную железу не может быть связано с гипофизом и поэтому должно быть непосредственным. Однако Бенсон, Фолли и Тиндал [52] показали, что определенное количество валил-окситоцина обладает в отношении замедления инволюции молочной железы у крыс, у которых отняты детеныши, не большей активностью, чем количество окситоцина, оказывающее такое же окситоциновое действие на матку крысы. Так как в каждой единице окситоцинового действия валил-окситоцин, в отношении выведения молока, обладает в пять-шесть раз большей активностью, чем сам окситоцин, то можно было ожидать, что валил-окситоцин в отношении замедления инволюции молочной железы окажется в пять-шесть раз более активным, чем окситоцин, если бы это действие непосредственно вызывало сокращение миоэпителиальных клеток. Эти опыты поэтому абсолютно не доказывают того, что окситоцин непосредственно действует на молочную железу.

Против теории, что окситоцин может, при известных условиях, стимулировать выделение пролактина, говорит тот факт [84], что окситоцин не повышает содержания пролактина в гипофизе животных и не вызывает секреции молока у крольчих с достаточно подготовленной молочной железой. Очевидно, до сих пор отсутствуют безупречные факты для доказательства несомненной способности окситоцина замедлять инволюцию молочной железы; для выяснения этого вопроса потребуются дальнейшие исследования. Следует принять во внимание также и опыты, указывающие на то, что симпатические нервы гипофиза могут иметь отношение к выде-

лению пролактина (Рябушко [95], Тверской [104], Сахаев [100])¹.

Всякая приемлемая теория, касающаяся механизма выделения пролактина, должна учитывать накапливающиеся данные о том, что гипоталамус каким-то образом оказывает тормозящее действие на секрецию этого гормона. Опыты с гипофизом, изолированным от влияния срединного возвышения путем перерезки ножки железы или пересадки ее в отдаленные области (библиографию см. у Бенсона, Кауи и Тиндала [50], Гарриса [71] и Донована [64]), приводят к выводу, что, в то время как секреция гонадотрофина таким гипофизом фактически прекращается (но может быть восстановлена при пересадке железы под срединное возвышение), секреция пролактина (лютеотрофина) продолжается, не уменьшаясь, или даже может усилиться.

С клинической точки зрения представляет интерес сообщение Эклза, Эни и Киршбаума [65] о том, что пере-

¹ В опытах Тверского [104] было показано, что двусторонняя шейная симпатэктомия вызывает сильное и продолжительное торможение молокообразовательного процесса, которое не связано с десимпатизацией нейрогипофиза, щитовидной железы и внутренних паращитовидных желез, а, по-видимому, обусловлено нарушением гормонообразовательной деятельности аденогипофиза оперированных коз. Перерезка ножки гипофиза у коз, как показал этот же автор, вызывает значительное снижение секреции молока, что также связано с нарушением гормонообразовательной деятельности аденогипофиза.

К аналогичным результатам пришел и Сахаев [100]. Дополнительное (к двусторонней шейной симпатэктомии) удаление звездчатых узлов вызывает еще большее торможение молокообразовательного процесса. Перерезка ножки гипофиза в сочетании с двусторонней шейной симпатэктомией вызывает дальнейшее сильное угнетение лактогенной функции аденогипофиза, что выражается в резком снижении и последующем угасании секреции молока. Введение окситоцина козам с перерезанными ножками гипофиза поддерживает у них секрецию молока на довольно высоком уровне и более продолжительное время (по сравнению с животными, которым не вводили указанный гормон). Автор склонен видеть в этом подтверждение теории Бенсона и Фолли [51]. На двух козах с перерезанными ножками гипофиза проводились наблюдения в течение двух лактаций (1960). По второй лактации козы секретировали молоко на довольно высоком уровне, хотя и значительно ниже по сравнению с контрольным периодом. Вскрытие этих коз дало Сахаеву возможность объяснить это явление восстановлением гуморальных связей гипофиза, а также компенсацией некоторых функций нейрогипофиза со стороны гипоталамуса.— *Прим. ред.*

резка ножки гипофиза вызывала у женщин секреторную деятельность молочных желез. Действие успокаивающих лекарственных средств (транквилизаторов) на молочную железу также, видимо, позволяет предполагать, что какой-то центр в головном мозгу может оказывать тормозящее действие на выделение пролактина. Несколько лет назад в клинической литературе стали появляться сообщения о возникновении секреторной активности молочных желез у женщин, подвергавшихся лечению хлорпромазином. Затем появились сообщения, которые показывали, что резерпин вызывает у разных видов животных выделение пролактина. Кроме того, отмечалось, что он вызывает рост молочной железы (см., например, [101]), стимулирует зубные железы голубя [74], замедляет инволюцию молочной железы [47] и вызывает лактацию у псевдобеременных или обработанных эстрогеном крольчих новозеландской белой породы [83, 96, 99], но не вызывает ее у крольчих голландской породы [99]. Устойчивость крольчих этой последней породы можно связать с данными, полученными в лаборатории автора настоящей книги, которые показывают, что у крольчих голландской породы молочная железа слабее реагирует на пролактин, введенный в протоки, чем у крольчих новозеландской белой породы (неопубликованные наблюдения А. Чедвика).

Наконец, новые данные, полученные Сойером, Хонном, Хильярдом и Редфордом [97] на кроликах, показывают, что какой-то центр в базальной туберальной области гипоталамуса обуславливает задержку выделения пролактина (разрушение этого центра вызывало лактогенез). Возможно, что через этот центр резерпин и оказывает свое лактогенное действие (см. также работу Мак-Канна и Фридмана [80]).

Размеры книги позволяют рассмотреть лишь малую часть быстро накапливающихся работ (многие из которых явно противоречивы), посвященных этой сложной и в настоящее время довольно темной области. Можно надеяться, что в близком будущем в ней наступит некоторое прояснение.

Химические и биологические свойства лактогенного гормона (пролактина). Ли [75, 76] подвел итоги исследованиям физических и физико-химических свойств очищенных пролактинов, полученных из овечьего и бычьего

гипофизов. Проанализировав работу своей лаборатории, Ли пришел к выводу, что у обоих пролактинов молекула представляет одну пептидную цепь, состоящую из 211 остатков аминокислот. Концевой N—это треонин—пролин-валин-треонин-пролин, но на другом конце цепи имеется циклическая конфигурация, петля, так что никакого концевого C нельзя обнаружить. Химические различия между пролактинами от указанных двух видов животных незначительны; нужно отметить, что до сих пор не появилось сообщений о биологических различиях между ними. Это не может относиться ко всем видам животных, ибо Фергюсон и Уоллес [68, 69] указывают, что четыре главных компонента, выделенных из очищенного овечьего пролактина путем электрофореза на крахмальном геле, обнаруживают поразительное сходство с главными компонентами соматотрофина человека; кроме того, последние обладают способностью стимулировать зубные железы голубя. Подобные же данные были опубликованы Барреттом, Фризенем и Аствудом [46], а также Чедвиком, Фолли и Гемзеллом [55]. Эти авторы получили довольно неожиданные, требующие дальнейшего подтверждения результаты, показывающие, что, в то время как очищенный гормон роста человека обладает выраженным лактогенным действием при введении его в протоки молочной железы псевдобеременной крольчихи, он оказался неактивным при испытании на зубных железах голубя. Будущим исследователям предстоит решить вопрос, являются ли пролактин и соматотрофин гипофиза человека самостоятельными веществами, как это имеет место у животных, таких, например, как овца и крупный рогатый скот.

ЛИТЕРАТУРА

1. Atkinson W. B., Leathem J. H., *Anat. Rec.*, **95**, 147, 1946.
2. Balmain J. H., Folley S. J., Glascock R. F., *Nature*, Lond., **169**, 447, 1952.
3. Balmain J. H., Folley S. J., *Arch. Biochem. Biophys.*, **39**, 188, 1952.
4. Benson G. K., Cowie A. T., Cox C. P., Flux D. L., Folley S. J., *J. Endocrin.*, **13**, 46, 1955.

5. Cowie A. T., Folley S. J., Malpress F. H., Richardson K. C., *J. Endocrin.*, **8**, 64, 1952.
6. Cutler O. I., Lewis J. H., *Amer. J. Physiol.*, **103**, 643, 1933.
7. Fauvet E., *Arch. Gynäk.*, **171**, 342, 1941.
8. Folley S. J., *Nature, Lond.*, **150**, 266, 1942.
9. Folley S. J., in A. S. Parkes, *Marshall's Physiology of Reproduction*, Chap. 20, 3rd ed., Longmans, Green & Co. London, 1952.
10. Folley S. J., French T. H., *Biochem. J.*, **45**, 117, 1949.
11. Folley S. J., French T. H., *Biochem. J.*, **45**, 270, 1949.
12. Folley S. J., French T. H., *Biochem. J.*, **46**, 465, 1950.
13. Folley S. J., Greenbaum A. L., *Biochem. J.*, **41**, 261, 1947.
14. Folley S. J., Kon S. K., *Proc. Roy. Soc. B*, **124**, 476, 1937.
15. Folley S. J., Malpress F. N., *J. Endocrin.*, **4**, 1, 1944.
16. Folley S. J., Malpress F. H., *Abstr. Commun. XVIIth Int. Physiol. Congr.*, p. 340, 1947.
17. Folley S. J., Young F. G., *Lancet*, **240**, 380, 1941.
18. Gomez E. T., Turner C. W., *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, **34**, 404, 1936.
19. Graham W. R., jr., Houchin O. B., Peterson V. E., Turner C. W., *Amer. J. Physiol.*, **122**, 150, 1938.
20. Greenbaum A. L., Greenwood F. C., *Biochem. J.*, **56**, 625, 1954.
21. Lyons W. R., *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, **51**, 308, 1942.
22. Lyons W. R., Johnson R. E., Cole R. D., Li C. H., in R. W. Smith, O. H. Gaebler, C. N. H. Long, *The Hypophyseal Growth Hormone, Nature and Actions*, Chap. 26, Blakiston, New York, 1955.
23. Lyons W. R., Li C. H., Cole R. D., Johnson R. E., *J. clin. Endocrin, Metab.*, **13**, 836, 1953.
24. Meites J., *Rev. canad. Biol.*, **13**, 359, 1954.
25. Meites J., Sgouris J. T., *Endocrinology*, **53**, 17, 1953.
26. Meites J., Sgouris J. T., *Endocrinology*, **55**, 530, 1954.
27. Meites J., Trentin J. J., Turner C. W., *Endocrinology*, **31**, 607, 1942.
28. Meites J., Turner C. W., *Endocrinology*, **30**, 711, 719, 726; **31**, 340, 1942.
29. Meites J., Turner C. W., *Res. Bull. Mo. agric. Exp. Sta.*, No 415, 1948.
30. Moore R. O., Nelson W. L., *Arch. Biochem. Biophys.*, **36**, 178, 1952.
31. Nelson W. O., *Physiol. Rev.*, **16**, 488, 1936.
32. Nelson W. O., Gaunt R., *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, **34**, 671, 1936.

33. Nelson W. O. Gaunt R., Schweizer M., *Endocrinology*, **33**, 325, 1943.
34. Peeters G., Massart L., *Nature, Lond.*, **169**, 627, 1952.
35. Petersen W. E., Shaw J. G., *J. Dairy Sci.*, **25**, 708, 1942.
36. Popják G., Beeckmans M. L., *Biochem. J.*, **46**, 574, 1950.
37. Popják G., Folley S. J., French T. H., *Arch. Biochem.*, **23**, 509, 1949.
38. Reece R. P., *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, **40**, 25, 1939.
39. Reineke E. P., Meites J., Cairy C. F., Huffman C. F., *Proc. Book. Ann. Meeting Amer. vet. med. Assoc.*, 1952, p. 325, 1952.
40. Riddle O., Bates R. W., Dykshorn S. W., *Amer. J. Physiol.*, **105**, 191, 1933.
41. Romani J., Recht P., *Ann. Endocrin.*, **9**, 247, 1948.
42. Selye H., *Anat. Rec.*, **78**, 253, 1940.
43. Stricker P., *Colloq. Int. C. N. R. S.*, XXXII, 1950, p. 15, 1951.
44. Stricker P., Grueter F., *C. R. Soc. Biol., Paris*, **99**, 1978, 1928.
45. Abraham S., Cady P., Chaikoff I. L., *Endocrinology*, **66**, 280, 1960.
46. Barrett R. J., Friesen H., Astwood E. B., *Fed. Proc.*, **20**, 183, 1961.
47. Benson G. K., *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, **99**, 550, 1958.
48. Benson G. K., Cowie A. T., *J. Endocrin.*, **14**, 54, 1956.
49. Benson G. K., Cowie A. T., Folley S. J., Tindal J. S., in *Recent progress in the endocrinology of reproduction* (ed. C. W. Lloyd), p. 457, Academic Press, New York, and London, 1959.
50. Benson G. K., Cowie A. T., Tindal J. S., *Proc. Roy. Soc. Lond., B*, **149**, 330, 1958.
51. Benson G. K., Folley S. J., *J. Endocrin.*, **16**, 189, 1957.
52. Benson G. K., Folley S. J., Tindal J. S., *J. Endocrin.*, **20**, 106, 1960.
53. Bradley T. R., Folley S. J., Landgrebe F. W., Mitchell G. M., *Biochim. biophys. Acta*, **13**, 449, 1954.
54. Bradley T. R., Mitchell G. M., *J. Endocrin.*, **15**, 366, 1957.
55. Chadwick A., Folley S. J., Gemzell C. A., *Lancet*, 1961.
56. Cowie A. T., in *Milk: the mammary gland and its secretion* (ed. S. K. Kon and A. T. Cowie), vol. 1, chap. 4, Academic Press, New York and London, 1961.
57. Cowie A. T., Folley S. J., in *The hormones* (ed. G. Pincus and K. V. Thimann), vol. 3, p. 309, Academic Press, New York and London, 1955.

58. Cowie A. T., Folley S. J., in *The neurohypophysis* (ed. H. Heller), p. 183, Butterworth and Company, Limited, London, 1957.
59. Cowie A. T., Folley S. J., in *Sex and internal secretions*, 3rd ed. (ed. W. C. Young), chap. 10, Williams and Wilkins, Baltimore, 1961.
60. Cowie A. T., Lyons W. R., *J. Endocrin.*, **19**, 29, 1959.
61. Cowie A. T., Tindal J. S., *J. Endocrin.*, **22**, 403, 1961.
62. Cowie A. T., Tindal J. S., *J. Endocrin.*, **23**, 1961.
63. Desclin L., *C. R. Soc. Biol. Paris*, **150**, 1489, 1956.
64. Donovan B. T., in *Memoirs of the Society for Endocrinology*, No 9 (ed. Fotherby, J. A. Loraine, J. A. Strong and P. Eckstein), Univ. Press, Cambridge, 1960.
65. Eckles N. E., Ehni G., Kirschbaum A., *Anat. Rec.*, **130**, 295, 1958.
66. Elias J. J., *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, **101**, 500, 1959.
67. Elias J. J., Rivera E., *Cancer Res.*, **19**, 505, 1959.
68. Ferguson K. A., Wallace A. L. C., *Nature, Lond.*, **190**, 629, 1961.
69. Ferguson K. A., Wallace A. L. C., *Nature, Lond.*, **190**, 632, 1961.
70. Gerritsen G. C., *Fed. Proc.*, **19**, 384, 1960.
71. Harris G. W., *Acta endocr., Copenhagen*, **34**, Suppl. 50, 15, 1960.
72. Herlant M., Pasteels J. L., *C. R. Acad. Sci., Paris*, **249**, 2625, 1959.
73. Lasfargues E. Y., Murray M. R., *Dev. Biol.*, **1**, 413, 1959.
74. Lefranc G., *C. R. Soc. Biol., Paris.*, **152**, 1495, 1958.
75. Li C. H., in *Symposium on protein structure* (ed. A. Neuberger), chap. 18, p. 302, Methuen, London, 1958.
76. Li C. H., in *Milk: the mammary gland and its secretion* (ed. S. K. Kon and A. T. Cowie), chap. 5, Academic Press, New York and London, 1961.
77. Lyons W. R., *Proc. Roy. Soc. Lond. B.*, **149**, 303, 1958.
78. Bintarnigsih, Lyons W. R., Johnson R. E., Li C. H., *Endocrinology*, **63**, 540, 1958.
79. Lyons W. R., Li C. H., Johnson R. E., *Recent progress in hormone research*, **14**, 219, 1958.
80. McCann S. M., Friedman H. M., *Endocrinology*, **67**, 597, 1960.
81. McCann S. M., Mack R., Gale C., *Endocrinology*, **64**, 870, 1959.
82. McLean P., *Biochim. biophys. Acta*, **42**, 166, 1960.
83. Meites J., *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, **96**, 728, 1957.

84. Meites J., in *Reproduction in domestic animals* (ed. H. H. Cole and P. T. Cupps), vol. 1, chap. 16, Academic Press, New York and London, 1959.
85. Meites J., in *Milk: the mammary gland and its secretion* (ed. S. K. Kon and A. T. Cowie), chap. 8, Academic Press, New York and London, 1961.
86. Meites J., Hopkins T. F., *J. Endocrin.*, **22**, 207, 1961.
87. Meites J., Nicoll C. S., *Endocrinology*, **65**, 572, 1959.
88. Meites J., Nicoll C. S., Talwalker P. K., *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, **103**, 118, 1960.
89. Nandi S., *J. Nat. Cancer Inst.*, **21**, 1039, 1958.
90. Nandi S., *Univ. Calif. Publ. Zool.*, **65**, 1, 1959.
91. Prop F. J. A., *Exp. Cell Res.*, **20**, 256, 1960.
92. Prop F. J. A., *Path. Biol.*, **9**, 640, 1961.
93. Read M. S., Moore R. O., *Arch. Biochem. & Biophys.*, **77**, 1, 1958.
94. Rothchild I., Quilligan E. J., *Endocrinology*, **67**, 122, 1960.
95. Рябушко Е. О., *Проблемы эндокринологии и гормонотерапии*, **3**, 5, 82, 1957.
96. Sawyer C. H., *Anat. Rec.*, **127**, 362, 1957.
97. Sawyer C. H., Haen C. K., Hilliard J., Radford H. M., *Acta endocr., Copenhagen*, **35**, suppl. 51, 1139, 1960.
98. Stutinsky F., *C. R. Acad. Sci. Paris*, **244**, 1537, 1957.
99. Tindal J. S., *J. Endocrin.*, **20**, 78, 1960.
100. Цахаев Г. А., *Вопросы физиологии сельскохозяйственных животных*, том IV, стр. 3, Академия наук Литовской ССР, Институт биологии, Вильнюс — Каунас, 1959.
101. Tuchmann-Duplessis H., Mercier-Pagot L., *C. R. Soc. Biol., Paris*, **151**, 656, 1957.
102. Тверской Г. Б., *Журнал общей биологии*, **14**, 5, 349, 1953.
103. Тверской Г. Б., *Журнал общей биологии*, **18**, 3, 169, 1957.
104. Тверской Г. Б., *Всесоюзное совещание по физиологии и биохимии сельскохозяйственных животных*, Тезисы докладов, стр. 281, Академия наук СССР, Москва и Ленинград, 1959.
105. Winegrad A. I., Shaw W. N., Lukens F. D. W., *Stadie W. C., J. biol. Chem.*, **234**, 3111, 1959.

Глава III

ПОДДЕРЖАНИЕ СЕКРЕЦИИ МОЛОКА — ГАЛАКТОПОЭЗ

Хорошо известно, что целостность гипофиза является необходимым условием как наступления, так и поддержания секреции молока. Это следует из того, что после гипофизэктомии секреция молока неизменно прекращается¹, и из того факта, что, как мы это увидим дальше, экстракты передней доли гипофиза содержат гормоны, способные усиливать секреторный процесс. Иллюстрацией поразительного действия гипофизэктомии на секрецию молока служит рис. 10, на котором показаны результаты (неопубликованные) опыта, поставленного Кауи в нашей лаборатории. На рисунке представлены кривые роста пометов двух групп крыс. Крысы одной группы были гипофизэктомированы на 4-й день лактации, после чего им стали регулярно делать инъекции окситоцина, чтобы крысята могли получать молоко в случае его секреции. Как мы видим, рост сосунов прекратился тотчас после того, как их матери подверглись указанной операции, и вскоре крысята начали погибать от недостатка молока.

Однако пока еще не ясно, является ли группа гормонов, обуславливающих поддержание начавшейся секреции молока, идентичной группе гормонов, имеющих отношение к наступлению секреции. Если эти две группы идентичны, тогда активную секрецию молока можно было бы рассматривать как функциональное состояние морфологически хорошо развитой молочной железы, наступающее всякий раз, когда имеются налицо все необходимые гормоны и им не противодействуют тормозящие факторы. Такое состояние, можно полагать, сохра-

¹ См. стр. 112.— *Прим. ред.*

нялось бы до тех пор, пока продолжалось бы выделение из гипофиза различных гормонов, входящих в этот комплекс, в необходимых количественных соотношениях. С другой стороны, если эти две группы гормонов

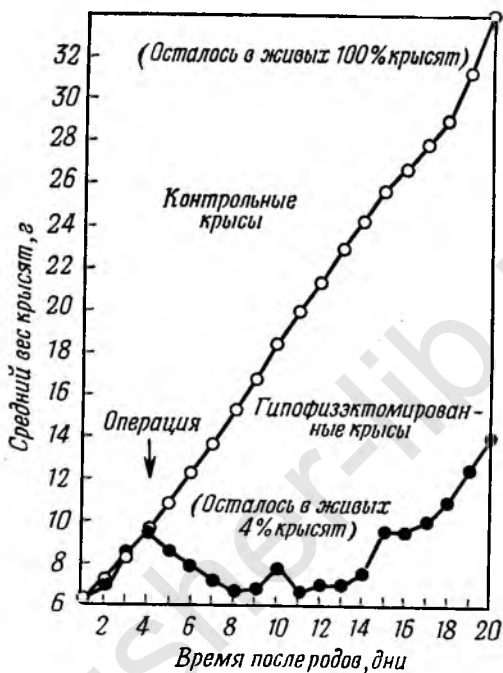


Рис. 10. Влияние гипофизэктомии на лактацию крыс (по неопубликованным опытам Кауи).

гипофиза не идентичны, то необходимо считаться с возможностью того, что пролактин оказывает как бы «пусковое» действие на молочную железу, которое дает эффект только при наличии других влияний со стороны гипофиза, быть может, тех влияний, которые регулируют поступление метаболитов в молочную железу и непрерывное участие которых необходимо для поддержания лактации. В таком случае можно считать, что раз лактация началась, для ее продолжения пролактин уже больше не является необходимым.

В свете современных знаний предпочтение следует, видимо, отдать первой из этих двух возможностей, так как она согласуется с теорией Селье [48], по которой поступление пролактина из гипофиза в кровь регулируется нервной системой. Предполагается при этом, что выделение пролактина передней долей гипофиза происходит рефлекторно, как ответ на сосательные раздражения, регулярное воздействие которых считается существенно необходимым для поддержания лактации. Факты, на которых Селье основал свою теорию, вкратце сводятся к следующему. У лактирующей крысы соски некоторых молочных желез удаляли хирургическим путем или закрывали коллодием, так что эти железы крысята не могли сосать. При условии, что у этого же животного крысята сосали другие, интактные, соски, не подвергавшиеся сосанию молочные железы не претерпевали той инволюции, которая быстро наступает после отъема детенышей, и при вскрытии в них обнаруживали молоко. Кроме того, если у крысы путем перевязки основных молоковыводящих путей исключали возможность выведения молока из молочных желез, то, несмотря на это, инволюция их задерживалась и, если продолжалось активное сосание, молочные железы продолжали секретировать. Теория Селье, доказательства в пользу которой не могут быть рассмотрены здесь более детально, делает, таким образом, упор на отсутствие сосательных стимулов как на главную причину регрессивных изменений в структуре и функции молочной железы, появляющихся после отъема детенышей.

Позднее Вильямс [50] установил, что при помощи пролактина можно воспроизвести поддерживающее действие сосательных стимулов на молочные железы, из которых в результате описанного выше хирургического вмешательства молоко нельзя отсасывать или оно не может выделяться.

Этот факт не только подтверждает теорию Селье, но и указывает, что непрерывное поступление пролактина в кровь является важным фактором наступления и поддержания секреции молока. Конечно, вполне вероятно, что выделение других гормонов гипофиза, которые, как полагают, участвуют в этих двух процессах, также может регулироваться сосательными стимулами. Так, Грегуар [37] приводит данные, показывающие, что при

некоторых обстоятельствах сосание может вызывать поступление в кровь АКТГ¹.

Бергман и Тэрнер [6] и Фолли и Янг [30] одновременно и независимо друг от друга предложили термин «галактопоз» для обозначения экспериментальной стимуляции начавшейся лактации. Изучение галактопоза имеет важное значение, так как участвующие в нем гормональные механизмы близкородственны механизмам, имеющим отношение к поддержанию нормальной секреции молока, и экспериментальное исследование первых, несомненно, будет способствовать лучшему пониманию основных сторон гормональной регуляции нормальной функции молочной железы.

Пролактин и соматотрофин. Нефракционированные экстракты передней доли бычьего гипофиза вызывают у лактирующих коров значительную галактопозическую активность, поскольку даже однократные инъекции их приводят (рис. 11) к несомненному временному увеличению удоя [28]. На рисунке показано увеличение удоя, отмеченное у четырех коров, которым однократно было введено под кожу по 10 мл экстракта передней доли бычьего гипофиза. Ранее полагали, что способность экстрактов передней доли гипофиза увеличивать удои обуславливается главным образом, если не полностью, содержащимся в них пролактином. Однако данные, опубликованные в 1937 г. русскими исследователями Азимовым и Крузе [1], показали, что галактопозическое действие этих экстрактов в количественном отношении нельзя объяснить содержанием в них пролактина. Вскоре после этого Янг и Фолли, изучая ряд экстрактов передней доли гипофиза, обнаружили, что между их галактопозической активностью у лактирующих коров и содержанием в них пролактина, определяемого пробой на зубных железах голубя, существует очень слабая связь [28—30]. И действительно, галактопозическая активность очищенного пролактина весьма мала, особенно при однократном введении его коровам.

В опытах Коутса, Кричтона, Фолли и Янга [12] у коров со снижающейся лактацией, заведомо реагирующих

¹ Гипофиз девственных животных (крыс), соски которых подвергаются раздражению, значительно увеличивается в размерах (показано Орловым в нашей лаборатории, диссертация, 1948).—
Прим. ред.

на нефракционированные экстракты гипофиза, однократное введение около 1000 инт. ед. очищенного пролактина не вызвало сколько-нибудь заметного увеличения удоя (рис. 12)¹. Можно возразить, что применявшаяся в этих опытах доза не была достаточно высокой из расчета на 1 кг живого веса, однако, как мы установили, нефракционированный экстракт передней доли

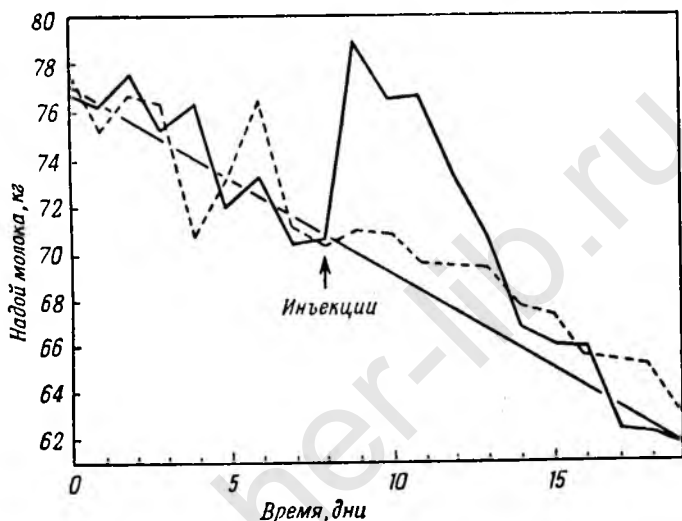


Рис. 11. Влияние на надой молока инъекции коровам солевого экстракта передней доли бычьего гипофиза [28].

— подопытная группа.; — — — контрольная группа.

гипофиза, содержащий значительно меньшее количество пролактина, неизменно оказывал у таких же коров заметное галактопоэтическое действие. Обзор других работ, давших такие же результаты, приведен в работе Фолли [23]. В результате более ранних исследований Янг и Фолли пришли к выводу, что галактопоэтическая активность нефракционированного экстракта бычьего гипофиза, по-видимому, обусловлена действием не одного, а нескольких гормонов, и таким образом установили комплекс галактопоэтических гормонов гипофиза [31].

¹ Эта доза пролактина также не влияет ни на жирность молока, ни на соотношение летучих жирных кислот в рубце (показано Першиком в нашей лаборатории, диссертация, 1961).— Прим. ред.

По мере того как на протяжении ряда лет стали получать все более очищенные препараты гормонов передней доли гипофиза, Янг и Фолли с сотрудниками пытались раскрыть природу гормонов, содержащихся в нефракционированных экстрактах передней доли бычьего гипофиза и обуславливающих галактопоэтическую активность этих экстрактов. В более ранних работах со

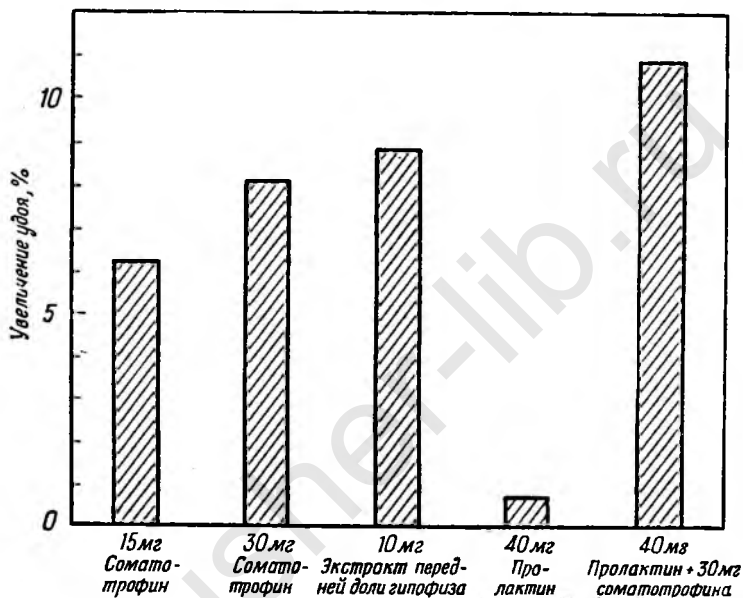


Рис. 12. Влияние инъекций гормонов передней доли гипофиза на удой молока у коров [12].

сравнительно неочищенными экстрактами часто обнаруживалось, что галактопоэтическая активность связана с диабетогенной активностью. Поэтому когда Коутсу, Риду и Янгу [13] удалось показать, что очищенный ростовой гормон гипофиза, соматотрофин, обладает диабетогенным действием, то стало ясно, как важно установить, оказывает ли чистый гормон роста галактопоэтическое действие у лактирующих коров. На рис. 12 представлены некоторые результаты опытов, в которых лактирующим коровам делали однократные инъекции очищенного соматотрофина. Эти опыты были проведены

Коутсом, Кричтоном, Фолли и Янгом [12] на группах коров на двух фермах. Результаты выражены в процентах увеличения удоя, наблюдавшегося в течение двух дней после инъекции, по сравнению с изменением удоя у контрольных коров, которым был введен раствор поваренной соли. Этот рисунок показывает, что, как и можно было ожидать, однократная инъекция 15—30 мг очищенного соматотрофина вызвала заметное временное увеличение удоя молока. Степень реакции на эти однократные инъекции соматотрофина позволяла предполагать, что вся или практически вся галактопоэтическая активность, проявляемая нефракционированными экстрактами передней доли бычьего гипофиза в опытах по однократному его введению, может быть отнесена за счет содержащегося в этих экстрактах гормона роста. Кроме того, не было получено никаких данных, которые указывали бы на синергический эффект от применения гормона роста вместе с пролактином или АКТГ. Возможно, наиболее существенным моментом в изучении галактопоэтической активности гормона роста является предложенный ясный путь исследования этой области, продолженный впоследствии в ряде лабораторий (см. Фолли [23]). При этом подтверждается предсказание Янга [51], который указал, что галактопоз, рост и явления диабета — процессы, связанные с предохранением пищевых веществ от их окисления в организме и зависящие от тесно связанных между собой гормональных регуляторных механизмов.

Данные, свидетельствующие о том, что пролактин оказывает относительно малое галактопоэтическое действие у лактирующих коров, во всяком случае в кратковременных опытах, не следует рассматривать как противоречащее положению, высказанному выше, согласно которому непрерывная секреция пролактина, по-видимому, существенно необходима для поддержания лактации. Хотя пролактин, очевидно, не является лимитирующим фактором у коров в период снижения лактации, он, вероятно, при определенных обстоятельствах может оказаться таким фактором у других видов животных. Ценность его для лечения гипогалактии у женщин, несмотря на положительные результаты, полученные в некоторых случаях, еще далеко не установлена. Однако в этой связи следует заметить, что часто бывает

грудно определить, следует ли гипогалактию рассматривать как нарушение лактогенеза или как нарушение галактопоеза.

Не так давно мы попытались в нашей лаборатории разрешить вопрос о роли пролактина в поддержании секреторного процесса в молочной железе с биохимической точки зрения. У крысы ранняя стадия лактации, с 1-го по 5-й день, является периодом биохимической лабильности, во время которого, как показано в гл. II, дыхательный коэффициент ткани молочной железы *in vitro* повышается и достигает величины больше единицы, а ход сложной кривой дыхания в содовом буферном растворе становится из отрицательного положительным. Отсюда мы заключили, что на этой стадии ткань молочной железы должна быть благоприятной средой для обнаружения галактопоезического действия пролактина *in vitro*. В соответствии с этим Болмейн и Фолли [4] исследовали в предварительных опытах действие пролактина, добавленного к этой среде, на сложную кривую дыхания срезов молочной железы крысы в ранней стадии лактации. Добавление пролактина значительно увеличивало подъем кривой дыхания, полученной при определении обмена в срезах молочной железы крыс, забитых в 1—5-й день после родов. На рис. 13 представлены результаты одного из этих опытов. На нем показаны кривые, отображающие общие изменения давления, вызванные процессами обмена в срезах молочной железы крысы, взятых на 4-й день лактации и инкубированных в солевом растворе Кребса с содой, к которому была добавлена смесь ацетата и глюкозы. Как видно, общее давление прогрессивно повышалось, а добавление пролактина значительно усиливало повышение давления. Действие, наблюдавшееся в этих опытах, пожалуй, есть основание рассматривать больше как галактопоезическое по своему характеру, нежели лактогенное. Однако опыты, поставленные Брэдли в нашей лаборатории, дают основания сомневаться в том, что это действие оказывает сам пролактин [8]. Подобные же результаты Брэдли получил, применяя ряд препаратов пролактина, но довольно неожиданно обнаружил, что, для того чтобы добиться таких результатов, требуется высокая концентрация пролактина. Это обстоятельство, а также тот факт, что очищенные препараты некоторых

других гормонов передней доли гипофиза оказывали подобное же действие на ткань молочной железы лактирующей крысы, наводят на мысль, что результат, получаемый при применении препаратов пролактина, возможно, обуславливается присутствием в них малых количеств какого-то другого активного вещества (например, интермедина). Таким образом, до настоящего

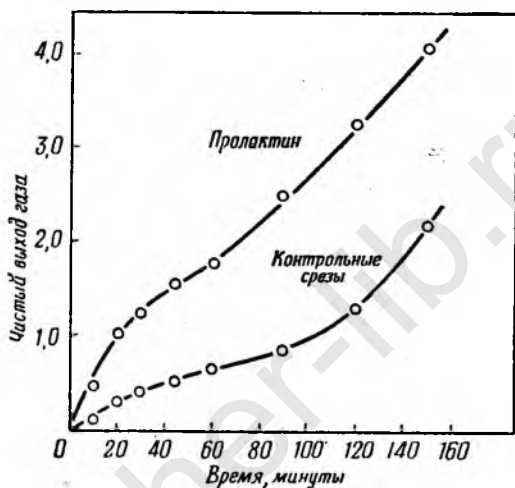


Рис. 13. Действие пролактина (11 инт. ед./мл) *in vitro* на газообмен срезов молочной железы лактирующей крысы [4].
 На оси ординат чистый выход газа в $\mu\text{л CO}_2$ на 1 мг вещества, доведенного до постоянного веса.

времени не удалось обнаружить каких-либо биохимических изменений в срезах лактирующей молочной железы *in vitro*, о которых можно было бы с уверенностью сказать, что они вызваны действием пролактина.

Какова бы ни была роль пролактина, нет никакого сомнения в том, что другие участвующие в обмене гормоны передней доли гипофиза, такие, как АКТГ и тиреотрофин, также имеют отношение к поддержанию лактации. Перейдем теперь к рассмотрению каждого из них.

Гипофизо-адреналовая система. В своих ранних исследованиях Фолли и Янг [28] обнаружили у ряда экстрактов передней доли бычьего гипофиза связь между их галактопоэтическим и антиинсулиновым дей-

ствием. Данное обстоятельство указывало на то, что АКТГ, возможно, относится к числу галактопоэтических гормонов. Однако последующие попытки, предпринятые совместно с Роем, чтобы доказать галактопоэтическое действие АКТГ у коров, дали неопределенные результаты [47]. Позднее опыты, проведенные Коутсом, Кричтоном, Фолли и Янгом [12], показали, что однократное введение АКТГ в виде белкового препарата скорее временно снижает, чем увеличивает удои лактирующих коров. После того как появились весьма активные низкомолекулярные препараты АКТГ, мы смогли вполне определенно показать, что именно так и обстоит дело. На рис. 14 показаны результаты одного из недавно проведенных в нашей лаборатории опытов с препаратом АКТГ длительного действия [20]. На этом рисунке приведены кривые среднесуточных удоев трех групп коров, из которых две группы получали АКТГ, а третья была контрольной. Кривые для групп коров, которым вводили по 100 или 200 инт. ед. АКТГ в указанные стрелками сроки, показывают, что обе дозы гормона вызывали хотя и временное, но заметное снижение удоя.

Хотя у коров никакого галактопоэтического действия АКТГ не наблюдалось, однако опыты по изучению действия адреналэктомии на лактацию у мелких животных показывают, что гипофизо-адреналовая система играет в поддержании лактации такую же решающую роль, какую она играет в лактогенезе. Об этом свидетельствуют многочисленные опыты на мелких лабораторных животных, показавшие, что адреналэктомия вызывает заметное, хотя и неполное подавление лактации. В парных опытах на крысах показано, что упомянутое снижение лактации частично может быть отнесено за счет хронического отсутствия аппетита в результате удаления надпочечников и в определенной, хотя и малой степени — за счет собственно потери надпочечников [16]. Истолкование этих опытов сопряжено с трудностями по той причине, что адреналэктомизированные крысы менее способны поддерживать лактацию за счет продуктов катаболизма тканей организма (равно как и расходовать энергию на самостоятельную деятельность), чем контрольные крысы, входящие в состав пар. Однако поставленные в нашей лаборатории новые опыты [19] показывают, что в частичном сохранении лактации, наблюдаю-

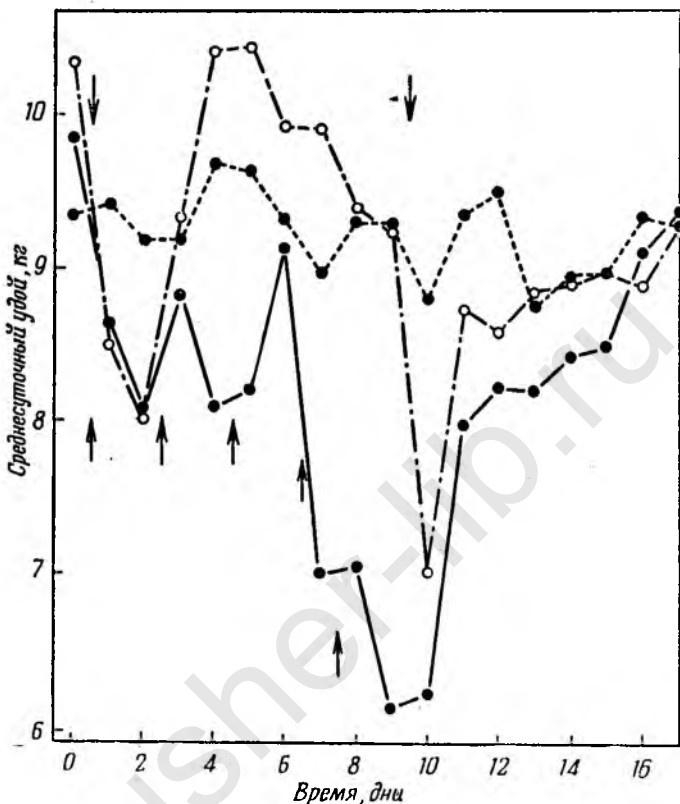


Рис. 14. Влияние адренокортикотрофного гормона (АКТГ) длительного действия на удои коров; каждая точка означает среднюю величину по пяти коровам [20].

↓200 инт. ед. АКТГ; ↑ 100 инт. ед. АКТГ: ● — — — ● контрольная группа коров (физиологический раствор); ● — — — ● коровы, получавшие АКТГ в дозе 100 инт. ед.; ○ — · — · коровы, получавшие АКТГ в дозе 200 инт. ед.

щемся после адреналэктомий, значительную роль играет какой-то инкрет яичника, по всей вероятности прогестерон, так как в тех случаях, когда удалены и яичники и надпочечники, угнетение лактации бывает значительно более сильным, чем тогда, когда удалены только надпочечники. Это можно видеть на рис. 15, на котором приведены кривые роста помётов трех групп крыс: контрольной группы ложнооперированных крыс,

крыс, адrenaлэктомированных на 4-й день лактации, и крыс, у которых на 4-й день лактации были удалены яичники и надпочечники. Судя по приведенным на этом рисунке кривым роста детенышей, ясно, что наиболее сильно лактация была угнетена у крыс последней группы.

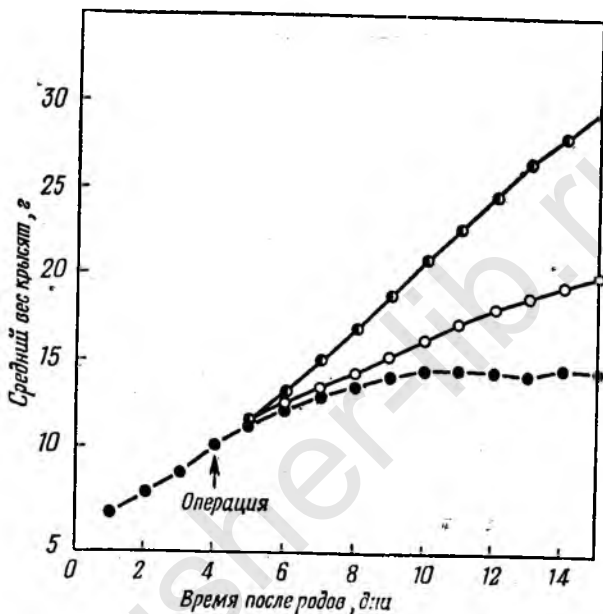


Рис. 15. Сравнение действия адrenaлэктомии и адrenaлэктомии вместе с овариэктомией на лактацию крыс [19].

○—○ ложнооперированные крысы; ○—○ адrenaлэктомированные контрольные крысы; ●—● адrenaлэктомированные и овариэктомированные крысы.

Опыты по восстановлению лактации у лактирующих адrenaлэктомированных крыс с помощью кортикоидов дали несколько разноречивые результаты. Хотя вначале полагали, что действие надпочечников на лактацию осуществляется главным образом через обмен воды и электролитов, Гонт, Эверсол и Кендалл [33] позднее пришли к выводу, что решающим фактором для обеспечения нормального хода лактации является наличие достаточного количества 11-оксистероидов, которые, как тогда

полагали, имеют отношение в основном к углеводному и белковому обмену. К этому выводу указанные авторы пришли в результате того, что у крыс, адреналэктомированных тотчас же после родов, им удавалось полностью сохранять лактацию с помощью 11-оксистероидов, а не дезоксикортикостерона. Напротив, Кауи и Фолли никогда не удавалось добиться полного восстановления лактации у крыс с помощью одних только 11-оксистероидов [14, 15]. В более ранних опытах, когда отсутствие достаточного количества препарата лимитировало дозы 11-оксистероидов, которые мы могли применять, наиболее эффективным стероидом являлся дезоксикортикостерон, хотя даже большие дозы этого вещества не восстанавливали лактацию до нормы. Однако позднее Кауи [14] показал, что в отношении поддержания лактации кортизон в больших дозах так же эффективен, как и дезоксикортикостерон, хотя, как сказано выше, восстановление лактации было неполным.

Мы пытались выяснить причину, почему у Гонта, Эверсола и Кендалла адреналэктомированные крысы, подвергнутые действию кортизона, лактировали нормально, тогда как у наших крыс это было не так. В наших более ранних опытах дезоксикортикостерон сохранял свое превосходство, когда крысам давали богатый белком рацион с целью создания условий, наиболее благоприятных для действия этих глюкокортикоидов [15]. Позднее Кауи [14] установил, что значительные различия в содержании натрия в рационе также не оказывали влияния на поддержание лактации. Таким образом, несмотря на то что, по данным Нагареда и Гонта [43], на способность дезоксикортикостерона поддерживать лактацию у адреналэктомированных крыс влияли очень большие изменения в содержании натрия и калия в рационе, вряд ли можно считать вероятным, чтобы различия между кормовыми рационами, имевшие место в соответствующих лабораториях, были настолько большими, чтобы ими можно было объяснить указанные выше расхождения. Поскольку, как это показано на рис. 16, Кауи [14] теперь добился фактически полного сохранения лактации у наших крыс путем одновременного применения кортизона и дезоксикортикостерона, то возможно, что объяснение этих расхождений следует искать в характере упоминавшейся выше роли яични-

ков в зависимости от расовых различий. На рис. 16 приведены кривые роста пометов группы крыс, у которых надпочечники были удалены на 4-й день лактации и которым после этого были имплантированы таблетки кортизона и дезоксикортикостерона. Из приведенных

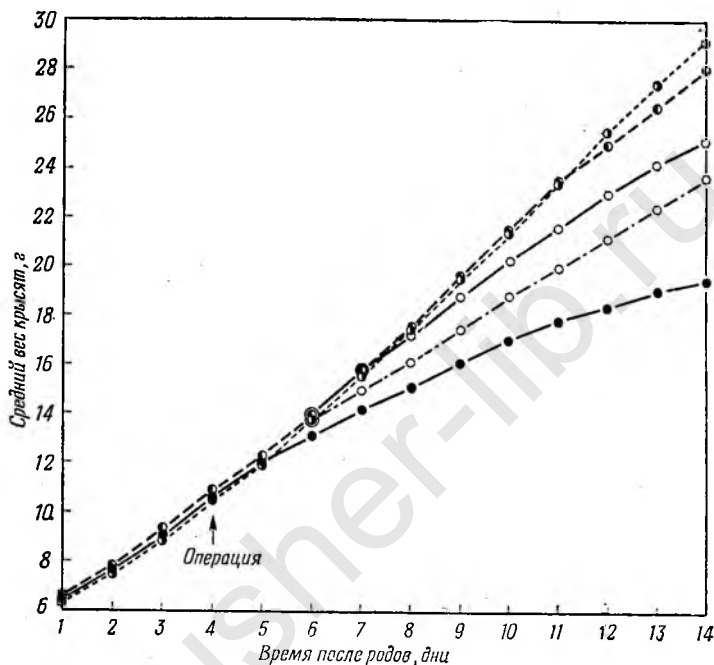


Рис. 16. Поддержание лактации у адреналэктомированных крыс при помощи кортикоидов [14].

● — — ● ложнооперированные крысы; ● — — ● адреналэктомированные крысы, которым имплантированы таблетки кортизона (2 таблетки до 11 мг) и ацетата дезоксикортикостерона (1 таблетка 50 мг); ○ — — ○ адреналэктомированные крысы, которым имплантированы таблетки кортизона; ○ — — ○ адреналэктомированные крысы, которым имплантированы таблетки ацетата дезоксикортикостерона.

кривых видно, что потомство этих крыс росло так же быстро, как потомство ложнооперированных контрольных крыс. С открытием нового адреналэктоидов, алдостерона, возник вопрос, не является ли это вещество особенно эффективным в отношении поддержания лактации у адреналэктомированных крыс. Кауи и Тиндал [17]

обнаружили, что альдостерон уже в дозе 50 $\mu\text{г}$ в день оказывает определенный эффект, но еще более замечательным было установление ими того факта, что ежедневное применение 100 $\mu\text{г}$ 9- α -хлоргидрокортизона приводит к почти полному сохранению лактации.

В результате биохимических исследований начинают появляться кое-какие данные о том, каким путем кортикоиды надпочечников могут принимать участие в регуляции нормальной функции молочной железы, хотя

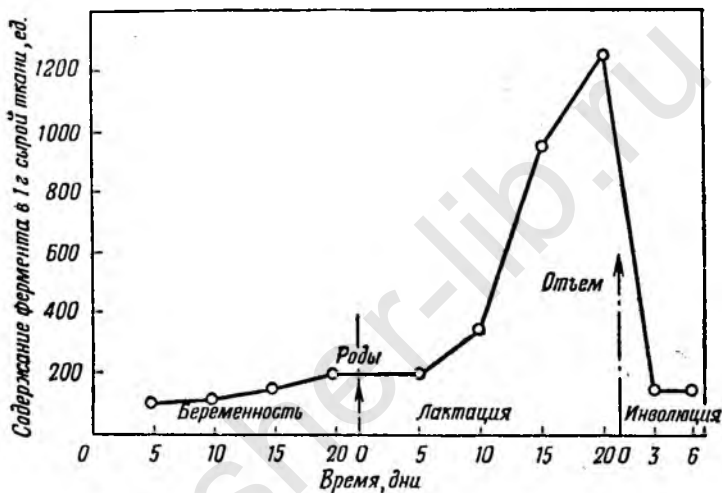


Рис. 17. Содержание аргиназы в молочной железе крысы во время беременности и лактации [24].

в этом направлении пока еще делаются только первые шаги. Изучение аргиназы молочной железы (фермента, который в печени считается тесно связанным либо с анаболической, либо с катаболической, или же, возможно, с обеими этими фазами белкового обмена) одно время, казалось, обещало принести успех, однако самые последние результаты этой работы привели к положению, в котором не так легко разобраться. На рис. 17 показаны некоторые результаты определения активности аргиназы ткани молочной железы крыс, проведенного несколько лет тому назад Фолли и Гринбаумом [24]. Из этого рисунка видно, что активность аргиназы ткани

молочной железы во время беременности и в течение нескольких дней после родов остается на относительно низком уровне. Примерно на 5-й день после родов содержание этого фермента начинает быстро повышаться и к 20-му дню достигает уровня, который почти в 5—6 раз превышает уровень, имевший место во время родов, а после отъема детенышей опять резко снижается.

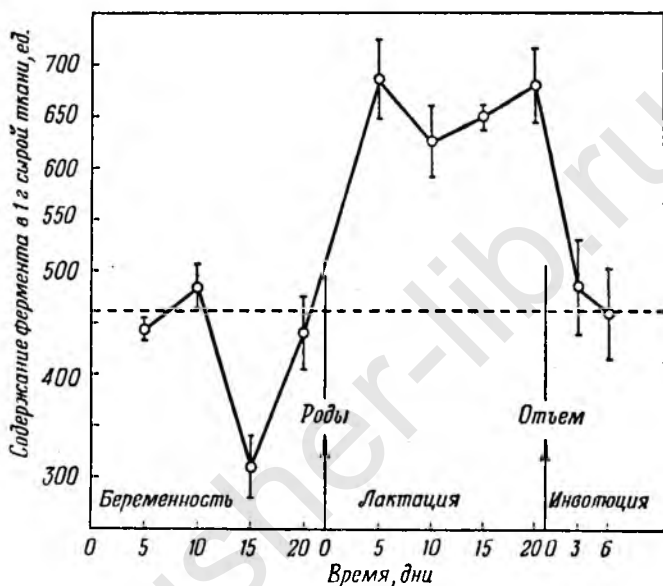


Рис. 18. Содержание аргиназы в печени крыс во время беременности и лактации [24].

У крысы в период наивысшей лактации содержание аргиназы в молочной железе довольно значительное; как источник аргиназы в организме, ткань молочной железы занимает следующее после печени место и на нее приходится одна девятая активности аргиназы. Хотя биологическая роль аргиназы в молочной железе точно не известна, эти данные, как мы увидим, указывают на близкую связь ее с секреторным процессом. Это же относится к молочной железе мыши, так как содержание аргиназы в ее железе также увеличивается с развитием лактации и может сравниваться с содер-

жанием аргиназы в молочной железе крысы [22]. Адреналэктомия, произведенная на 4-й день лактации, в значительной степени препятствует увеличению содержания аргиназы в молочной железе по мере течения лактации, ибо, как это видно из табл. 11, в молочной

Таблица 11

Влияние адреналэктомии на содержание аргиназы в молочной железе лактирующих крыс [22, 25]

	Количество животных	Содержание аргиназы в молочной железе, $\mu\text{d/g}$ ткани, «свободной» от молока
Ложнооперированные (получавшие корм вволю)	8	162 \pm 9
Ложнооперированные (получавшие корм парно наравне с подопытными)	9	147 \pm 10
Адреналэктомированные на 4-й день лактации (получавшие корм вволю)	9	20 \pm 2,3

железе адреналэктомированных крыс, убитых на 17-й день лактации, содержится значительно меньше аргиназы, чем в молочной железе контрольных крыс, получавших одинаковый с ними рацион [25]. Лактация, по-видимому, требует также повышения содержания аргиназы в печени, по крайней мере у крыс. Как видно из кривых на рис. 18, содержание аргиназы в печени повышается приблизительно на 50% тотчас же после родов и фактически остается на этом высоком уровне на протяжении всего периода лактации, снова снижаясь лишь после отъема детенышей [24]. Здесь так же, как это первоначально установили Френкель-Конрат, Симпсон и Ивенс [32] в отношении печени

нелактирующих крыс, адреналэктомия, произведенная на 4-й день, снижает содержание аргиназы до одной трети ее уровня у контрольных крыс, получающих одинаковый с подопытными животными рацион.

Аргиназу печени считают компонентом некоей сложной ферментной системы, имеющей отношение к дезаминированию аминокислот. Поэтому увеличение содержания аргиназы в печени, наблюдающееся у крыс незадолго до родов, будет логичным истолковывать в том смысле, что оно является отражением увеличения степени глюконеогенеза в печени. Вероятно, это является результатом возросшей потребности в дезаминированных остатках, которые могут переноситься с кровью в молочную железу и там превращаться в лактозу или молочный жир или же использоваться для выработки энергии. Этот взгляд основан на предположении, что изменения в содержании аргиназы отражают изменения в степени глюконеогенеза из протеинов. Фолли и Гринбаум [24] также объясняли изменения в содержании аргиназы в молочной железе крысы во время лактации и после отъема как доказательство того, что аргиназа молочной железы играет в ней подобную же роль. Это положение представлялось тем более вероятным, что Грэхем, Хоучин и Тэрнер [36] на основании исследования артерио-венозной разницы молочной железы еще раньше сообщали, что вымя лактирующей козы вырабатывает мочевину. Таким образом, резонно было предполагать, что, по мере того как у крысы прогрессивно увеличивается выработка молока, печень оказывается не в состоянии удовлетворить все возрастающую потребность молочных желез в безазотистых предшественниках молока. Поэтому ткань молочной железы в возрастающей степени (на что указывает присутствие аргиназы) осуществляет глюконеогенез из протеинов. По этой концепции неблагоприятное действие адреналэктомии на лактацию объясняется происходящим в результате адреналэктомии подавлением глюконеогенеза как в печени, так и в самой молочной железе, поскольку считается, что кора надпочечников через глюкокортикоиды стимулирует глюконеогенез.

Однако определение количества аргиназы в лактирующей молочной железе у жвачных и других травоядных показало, что у этих видов животных по сравне-

нию с крысой и мышью в ткани молочной железы содержится очень мало этого фермента. Это видно из некоторых полученных Фолли совместно с Гринбаумом [22] и приведенных в табл. 12 неопубликованных данных о содержании аргиназы в ткани молочной железы у разных видов животных.

Таблица 12

Содержание аргиназы в молочной железе у разных видов животных в период лактации [22]

Животные	Стадия лактации, дни	Количество животных	Количество единиц аргиназы на 1 г сырой ткани	
			абсолютное	относительное
Крыса	17	5	144,7	100
Мышь	5	5	51,0	35
Мышь	15	6	89,2	62
Морская свинка . . .	5	5	7,8	5
Морская свинка . . .	10	6	10,0	7
Кролик	7	6	1,9	1
Кролик	28	5	4,0	3
Овца	Ранняя	3	3,9	3
Коза	Более поздняя	6	3,2	2
Корова	То же	10	2,0	1

Учитывая эти данные, по-видимому, следует считать сомнительным, чтобы у травоядных животных глюконеогенез в молочной железе играл значительную роль в лактации, несмотря на утверждение Грэхема и его сотрудников, что лактирующее вымя козы вырабатывает мочевину. В этой связи интересно было бы знать, насколько тяжело отражается адреналэктомия на лактации жвачных животных. Кроме того, поскольку это касается крысы, мы обнаружили, что относительная способность кортизона и дезоксикортикостерона сохранять концентрацию аргиназы у лактирующих крыс после адреналэктомии несколько отличается от их относительной способности сохранять лактацию у этих же животных [26]. Отсюда следует, что даже у мыши и кры-

сы, единственных животных, у которых до сих пор установлены заметные концентрации аргиназы в молочной железе, биологическая роль аргиназы в этом органе еще далеко не ясна.

Другие проведенные нами биохимические исследования показали, что кора надпочечников, возможно, имеет отношение также к регуляции процесса, в котором молочная железа принимает активное участие, а именно процесса липогенеза. Если лактирующим крысам сделать инъекцию [карбокси- C^{14}]-ацетата, то выделенные из молочной железы у вскрытых вскоре после этого животных кислоты являются весьма радиоактивными, причем низкомолекулярные кислоты (летучие) обладают большей удельной активностью, чем высокомолекулярные кислоты (нелетучие). Неопубликованные исследования, проведенные Гласкокком и Данкомбом в нашей лаборатории, показали, что после адреналэктомии соотношение удельной активности летучих и нелетучих фракций, выделенных из ткани молочной железы крыс, получавших радиоактивный ацетат, было более высоким, чем соотношение активностей этих же фракций, выделенных из молочной железы интактных контрольных крыс. Это наводит на мысль, что адреналэктомия каким-то путем вызвала нарушение механизма липогенеза из низкомолекулярных соединений в молочной железе. Результаты изучения действия кортикоидов на липогенез в срезах молочной железы *in vitro* согласуются с этим предположением, но здесь мы их больше касаться не будем, так как липогенез в молочной железе подробно рассматривается в гл. V.

Гипофизо-тиреоидная система. Обратимся теперь к роли гипофизо-тиреоидной системы в секреции молока. Ранние работы по изучению роли щитовидной железы в процессе секреции молока привели к заключению, что хотя гормон щитовидной железы не является существенно необходимым для функции молочной железы, тем не менее система «гипофиз — щитовидная железа» может рассматриваться как важный регулятор уровня секреции молока. Это заключение вытекает из того факта, что, с одной стороны, тиреоидэктомия уменьшает, но не прекращает полностью секрецию молока, а с другой, применение гормона щитовидной железы оказывает при соответствующих условиях галактопоэти-

ческое действие. Это действие, впервые описанное Хертогом [40] шестьдесят пять лет назад в отношении коровы, было подтверждено в последние годы и подверглось тщательному изучению (см. подробный обзор Блэкстера [7]). Недавно оно было установлено у крыс Декленом [18] и у женщин Романи, Плокком и Рехтом [46] и Рошем, Жиро, Лелонгом, Лиардэ и Куанье [44]. У коров галактопоэтический эффект был получен Фолли и Янгом [28, 29] в результате инъекции экстрактов гипофиза с большим содержанием тиреотрофина, но фактически не содержавших пролактина. Это указывает на важное значение гипофизо-тиреоидной системы как регулятора лактации и согласуется с мощным галактопоэтическим действием гормона щитовидной железы, которое будет рассмотрено ниже.

Возможность широкого применения тиреоидоактивных веществ для увеличения удоев у коров в период снижения лактационной кривой вызвала в последние десять лет многочисленные эксперименты, направленные на изучение различных сторон галактопоэтического действия гормона щитовидной железы. Первоначальная работа Хертога оставалась забытой до 1934 г., когда описанный им феномен был заново открыт Грэхемом [34, 35], который не только получил галактопоэтический эффект у коров путем скармливания им высушенной щитовидной железы, но и показал, что такой же результат давало впрыскивание синтетического тироксина. Вскоре после этого мы подтвердили и расширили в нашей лаборатории опыты Грэхема, показав, что ежедневное впрыскивание тироксина не только вызывало значительное временное увеличение удоя, но и приводило к повышению процента жира и обезжиренного сухого вещества в молоке [27]. Некоторые из полученных нами результатов представлены на рис. 19, на котором показаны средние данные по надоям молока от группы коров, которым вводили подкожно по 10 мг *DL*-тироксина, в сравнении с данными по контрольной группе коров, которым вводили солевой раствор. Мы нашли также, что в период введения животным гормона концентрация щелочной фосфатазы в молоке резко снизилась (рис. 20). Указанное снижение содержания щелочной фосфатазы в молоке является специфической и чувствительной реакцией на гормон щитовидной железы, реак-

цией, которая, как мы позднее установили, весьма полезна для испытания тиреоидоактивных препаратов на галактопоэтическую активность у коров. Значение этой реакции с точки зрения механизма взаимодействия между гормоном щитовидной железы и молочной железой неизвестно и заслуживает дальнейшего изучения.

Проводившееся во многих лабораториях изучение действия тиреоидоактивных веществ на состав молока привело к выводу, что единственными изменениями

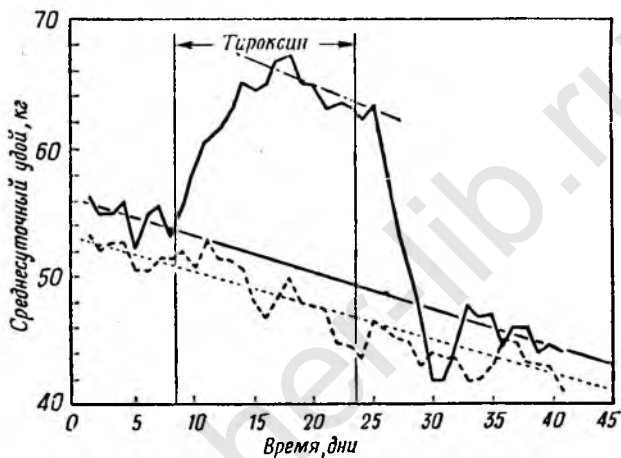


Рис. 19. Увеличение удоя у четырех коров, которым вводили под кожу натриевую соль DL-тироксина (10 мг в день) [27].

— животные, подвергавшиеся обработке;
 - - - контрольные животные.

этого состава, помимо уже упоминавшихся, являются уменьшение содержания аскорбиновой кислоты и, как показали Чанда и Оуэн [11], увеличение содержания органически связанного фосфата. Экспериментами Чанда, Мак-Нот и Оуэна [10], а также опытами Бейли, Бартлетта, Фолли, Роуланда и Томпсона [3] в нашем институте установлено, что в период обработки гормоном щитовидной железы та часть содержащегося в молоке витамина В₁, которая находится в нем в виде ко-карбоксилата, т. е. в фосфорилированной форме, увеличивается вместе с уменьшением содержания щелочной фосфатазы. На рис. 21 приведены некоторые наши данные,

иллюстрирующие это положение. Эти данные были получены на группе коров, которым давали *L*-тироксин per os. На рисунке ясно видны противоположные изменения в содержании щелочной фосфатазы и в отношении фосфорилированного тиамин к свободному витамину в молоке. Можно было бы сделать заключение, что нефосфорилированный тиамин молока возникает путем дефосфорилирования тиаминфосфата во время нахождения молока в вымени. Однако, так как тиаминфосфат представляет собой пиррофосфат, то для его дефосфорилирования, надо полагать, требовалось бы последовательное действие какой-то специфической пиррофосфатазы и щелочной фосфатазы. Хотя некоторые и утверждают, что в коровьем молоке содержится какая-то пиррофосфатаза, это утверждение пока еще как следует не доказано. Кроме того, щелочная фосфатаза, для которой оптимум рН равняется примерно 9—10, вероятно, не очень активна при рН молока. Таким образом, эта заманчивая гипотеза, для того чтобы быть принятой, требует дальнейших доказательств.

В ранних опытах по изучению галактопоэтического действия гормона щитовидной железы применялось главным образом скормливание йодказеина (см. обзор Блэкстера [7]), который, хотя его и можно легко и дешево приготовить в большом количестве, на практике имеет ряд недостатков. Так, его приходится стандарти-

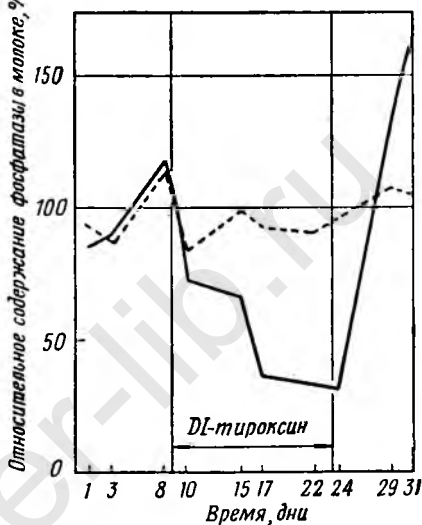


Рис. 20. Снижение содержания щелочной фосфатазы в молоке коров после инъекций натриевой соли *DL*-тироксина в процентах к среднему исходному содержанию этого фермента [27].

— животные, подвергавшиеся обработке; — — — контрольные животные. В подопытной и контрольной группе по 4 коровы.

зировать при помощи биологических методов, что является хлопотливым и ненадежным делом, а некоторые препараты имеют столь неприятный вкус и запах, что не все коровы их поедают. Кроме того, их применение сопряжено с потреблением значительного количества не входящего в тироксин йода, что может оказать неблагоприятное действие. Йодказеин широко применяли

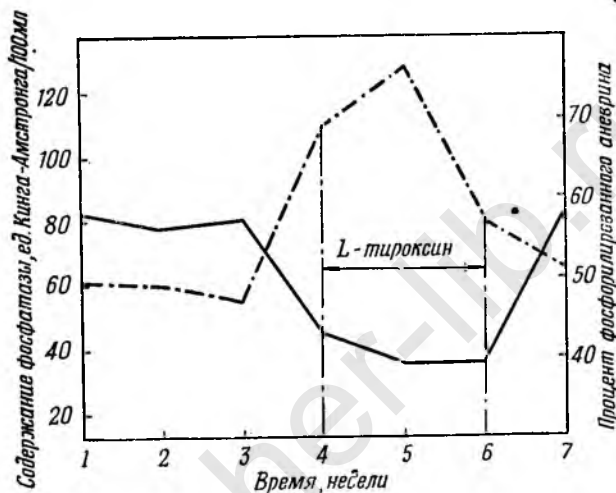


Рис. 21. Влияние скормливания коровам *L*-тироксина (по 100 мг в день) на содержание щелочной фосфатазы в молоке и на отношение фосфорилированного аневрина к свободному аневрину (по неопубликованным данным Бейли, Бартлетта, Фолли, Роуланда и Томпсона, цитированным Фолли, 1951).

— фосфатаза; — · — связанный аневрин.

главным образом в связи с тем, что до недавнего времени синтетического тироксина было мало, он был дорог и, кроме того, считали, что у коров при введении *per os* он относительно неактивен. Однако несколько лет назад Чалмерс, Диксон, Элкс и Хемс [9] описали новый, усовершенствованный способ синтеза *L*-тироксина, который позволяет сделать этот гормон доступным в большом количестве и по цене, которая будет соперничать с ценой йодказеина. Это замечательное достижение побудило нас изучить галактопоэтическое действие *L*-тироксина при даче его лактирующим коровам с кор-

мом. Мы установили, что его активность при этом способе применения значительно выше, чем это предполагалось [2]. Полученные нами результаты представлены на рис. 22, на котором показаны лактационные кривые по группам коров, получавших с кормом различные суточные дозы синтетического *L*-тироксина. Как видно из рисунка, *L*-тироксин, скармливавшийся в дозе 100 мг

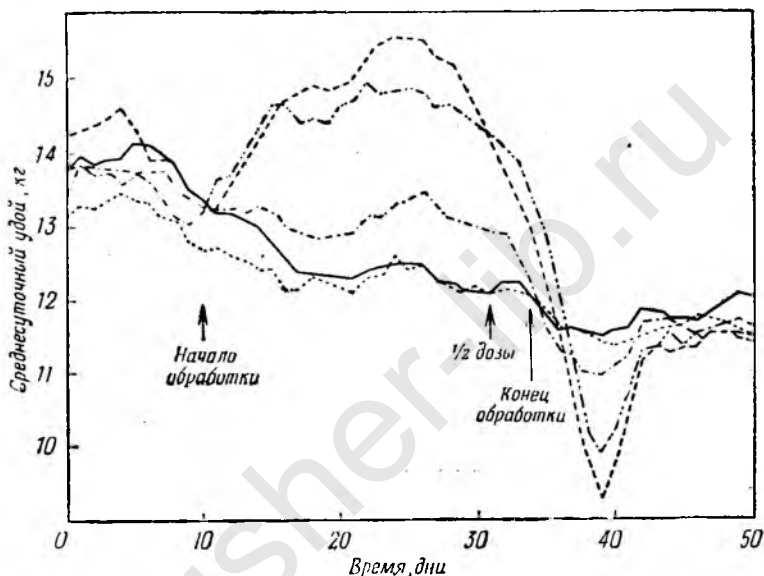


Рис. 22. Влияние (на удой) ежедневного скармливания коровам различных доз *L*-тироксина [2].

— контроль; — — — 25 мг; — · — 50 мг; · · · · 100 мг; · · · · · 150 мг.

в день, вызвал значительное временное увеличение удоя, которое, кстати сказать, оказалось несколько большим, чем эффект, полученный от скармливания нашей стандартной дозы йодказеина, 20 г в день. *L*-тироксину следует отдать предпочтение перед йодказеином для всех целей, для которых использовали или предполагали использовать йодказеин. Основанием к этому служат следующие обстоятельства. Тироксин не имеет запаха и по существу безвкусен. Его чистота может быть проверена химическими методами, вследствие чего отпадает необ-

ходимость в трудоемких методах его биологического испытания. При применении тироксина вводится относительно мало йода, так что опасность йодизма фактически устраняется.

В настоящее время можно считать, что йодказеин представляет лишь академический интерес. Следует отметить, что Лич и Бейли [41] получили еще раз убедительные результаты в одном широком опыте, в котором изучалось влияние на здоровье и воспроизводительную

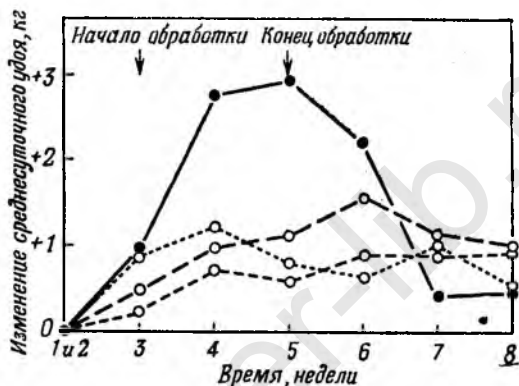


Рис. 23. Влияние на удой ежедневного скармливания коровам различных доз L-трийодтиронина [5].

○ — — — ○ 16 мг трийодтиронина в сутки;
 ○ — — — ○ 32 » » »
 ○ ○ 64 » » »
 ● — — — ● 75 » L-тироксина.

способность коров L-тироксина в течение трех следующих одна за другой лактаций.

Недавно Рош, Лисицкий и Мишель [45] и Гросс и Питт-Райверс [38] независимо друг от друга выделили из щитовидной железы одно биологически активное вещество, определенное как 3, 5, 3'-трийод-L-тиронин. Имеются сообщения, что это вещество, которое по своему химическому составу отличается от тироксина только тем, что в его молекуле содержится на один атом йода меньше, чем в тироксине, обладает в 5—7 раз большей активностью при испытании на мелких лабораторных животных, а также на человеке [39, 42, 49]. Так как 3, 5, 3'-трийод-L-тиронин синтезируется почти так

же легко, как тироксин, то нам представлялось важным испытать его активность по галактопозитическому эффекту у коров, ибо если бы он в этом отношении оказался в несколько раз активнее тироксина, то стоимость обработки животных можно было бы значительно снизить. Однако в опытах на лактирующих коровах, в которых эффективность трех разных доз 3, 5, 3'-трийод-L-тиронина сравнивали с эффективностью дачи 75 мг синтетического L-тироксина в день, мы обнаружили, что даже высшая доза первого препарата (64 мг в день) оказала очень малое действие на лактацию [5]. Это видно из рис. 23 показывающего относительную величину удоев у различных групп коров, использованных в этом опыте. Каждая кривая показывает увеличение удоя по группе коров против среднего удоя по этой группе до начала скармливания препаратов с поправками на изменение удоя, происшедшее у неподвергавшихся обработке контрольных коров. К аналогичным выводам привело изучение влияния указанных препаратов на содержание фосфатазы в молоке.

Полученные результаты указывают на три возможности: а) что 3, 5, 3'-трийод-L-тиронин по своей природе обладает слабым галактопозитическим действием, б) что он плохо всасывается в пищеварительном тракте коровы или в) что он легче инактивируется в рубце, нежели тироксин. Первая возможность была изучена в опыте, в котором у лактирующих коров сравнивалось галактопозитическое действие равных доз, 5 мг в день, обоих препаратов, введенных под кожу [5]. При подкожном

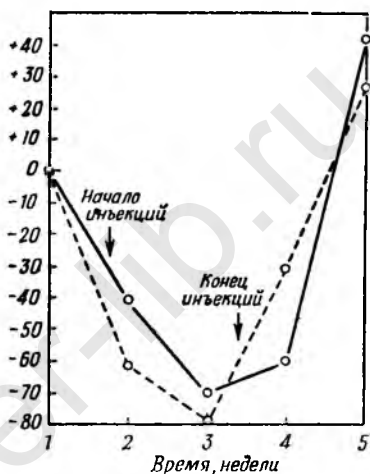


Рис. 24. Изменение содержания фосфатазы в молоке после подкожных инъекций корове L-трийодтиронина в процентах [5].

○ — ○ 5 мг L-тироксина в сутки; ○ — — ○ 5 мг трийодтиронина в сутки.

применении 3, 5, 3'-трийод-*L*-тиронин оказался несколько активнее тироксина по всем показателям — по увеличению удоя, повышению процента жира и обезжиренного сухого вещества молока, по уменьшению содержания щелочной фосфатазы в молоке и по усилению сердечной деятельности, хотя его активность превышала активность тироксина самое большое лишь вдвое.

Для иллюстрации этих результатов приводится действие обоих гормонов на содержание фосфатазы в молоке (рис 24). Кривые этой диаграммы показывают выраженные в процентах изменения содержания фосфатазы в молоке, вызванные обработкой гормонами. Из них видно, что подкожное введение 5 мг 3, 5, 3'-трийод-*L*-тиронина вызвало несколько большее снижение концентрации фосфатазы, чем применение такого же количества *L*-тироксина. Однако ввиду относительно незначительной активности 3, 5, 3'-трийод-*L*-тиронина при даче его коровам с кормом (единственно пригодный в практике способ применения) становится ясным, что этот препарат не найдет практического применения для крупного рогатого скота из-за быстрой инактивации его микроорганизмами рубца.

* * *

ДОПОЛНЕНИЕ АВТОРА К ГЛ. III

Новые обзоры по вопросу поддержания секреции молока были составлены Бенсоном, Кауи и Тиндалом [54], Бенсоном, Кауи, Фолли и Тиндалом [53], Мейтесом [76, 77], Кауи [57] и Кауи и Фолли [58]. В работе Мейтеса особое внимание уделено галактопозу у сельскохозяйственных животных.

Поддержание секреции молока у гипофизэктомированных животных. В последние годы изучался вопрос о гормонах, необходимых для поддержания секреции молока. Кауи [56] установил, что пролактин (овечий) сам по себе неэффективен у крыс, гипофизэктомированных в период лактации, но в сочетании с адренкортикотрофным гормоном (АКТГ) в значительной степени поддерживает лактацию. Добавление бычьего соматотрофина (СТ) не усиливало этого эффекта, что оказалось довольно неожиданным. Равным образом результаты, полученные Бинтарнингси, Лайонсом, Джонсоном и Ли [74], пока-

зали, что наилучшей комбинацией гормонов для поддержания лактации у крыс, гипофизэктомированных во время беременности, являются пролактин и кортикоиды надпочечников. С этими результатами в общем согласуются данные Кауи, Тиндала и Бенсона [62], установивших, что у крыс, гипофизэктомированных на 4-й день

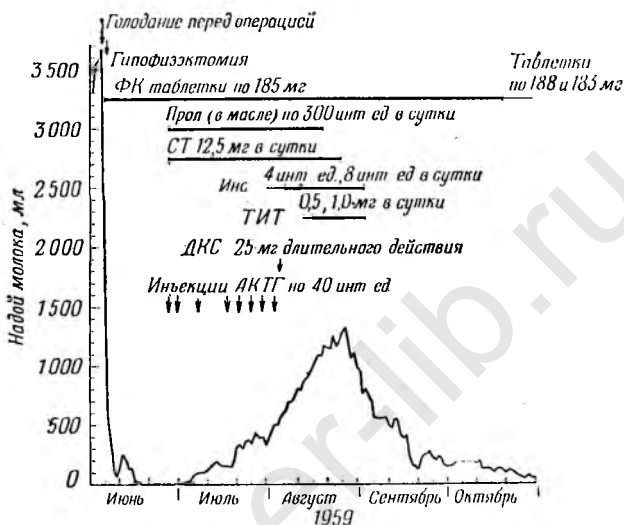


Рис. 25. Влияние гипофизэктомии и гормональной терапии на надой молока у лактирующей козы № 558 [61]. ФК — 9 α -фторкортизол; инс. — инсулин; ТИТ — 3, 5, 3'-три-йодтиронин; АКТГ — адренокортикотрофный гормон; прол. — пролактин (очищенный, овечий); СТ — соматотрофин (очищенный, бычий); ДКС — 11-дезоксикортикостерон.

после родов, пересадка гипофиза под капсулу почек приводила лишь к незначительному временному поддержанию лактации, но при добавлении АКТГ лактация сохранялась на значительном уровне и на более длительное время. Это согласуется с результатами предыдущих работ, показывающими, что такие трансплантаты продолжают выделять пролактин (см. дополнение к главе II) и подтверждают более ранние данные о том, что пролактин сам по себе не поддерживает лактации у крыс после гипофизэктомии. Животным, на которых экспериментировали Кауи [56], а также Кауи, Тиндал и Бенсон [62], для того чтобы вызвать у них выведение

молока, регулярно вводили окситоцин, однако в последующих опытах было установлено, что лактация улучшалась и достигала примерно 50% нормального уровня, если удаляли лишь переднюю долю гипофиза.

Кауи и Тиндал [61] опубликовали предварительные данные о потребности в гормонах для поддержания лактации после гипофизэктомии лактирующих коз. Как и у других видов животных, гипофизэктомия снижает удой молока у козы до очень низкого уровня (см. рис. 25). Ни пролактин, ни СТ, ни АКТГ, каждый в отдельности,

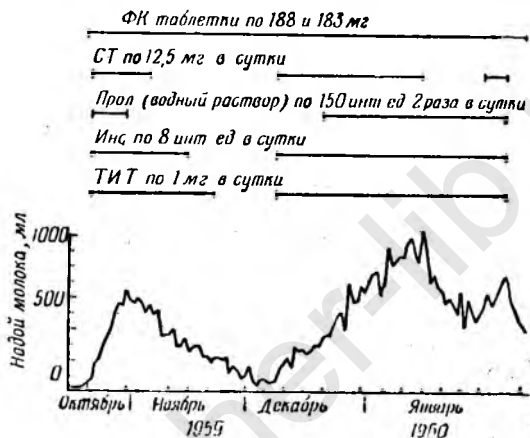


Рис. 26. Влияние гормонов на надой молока у гипофизэктомизированной лактирующей козы [61].
 ФК — 9 α -фторкортизол; инс. — инсулин; ТИТ — 3, 5, 3'-трийодтиронин; прол. — пролактин (очищенный, овечий);
 СТ — соматотрофин (очищенный бычий).

не восстанавливали лактации в сколько-нибудь заметной степени. Комбинации же пролактина и СТ с кортикоидами надпочечников были значительно более эффективными, и их действие усиливалось при применении инсулина длительного действия и трийодтиронина (рис. 25). В наиболее удачных опытах удои достигали более 50% дооперационного уровня. Некоторые опыты показали, что у гипофизэктомизированных коз можно было поддерживать лактацию в заметных размерах посредством комбинации гормонов, в которую входил СТ, а не пролактин (рис. 26). Этот довольно неожиданный результат, а также другие аспекты этих предварительных данных

подвергаются дальнейшему изучению в лаборатории автора настоящей книги.

Следует заметить, что в опытах на крысах и на козах восстановленная лактация достигала немного более 50% нормального уровня. Однако в отношении крыс не было получено никаких данных, которые показывали бы, что у этого вида животных существенную роль играет СТ, являющийся основным фактором для поддержания лактации у коз. В этой связи нельзя не обратить внимания на видовую специфичность при рассмотрении биологического действия гормонов гипофиза.

Галактопоз. Галактопозитическое действие СТ у коров еще раз подтвердили Тэрнер, Ямамото и Рупперт [80] и Хаттон [70]. Последний автор, изучая действие однократных инъекций СТ, обнаружил линейную зависимость между логарифмом дозы и реакцией на дозы свыше 6,5—200 мг очищенного СТ. Полученные им результаты показали, что СТ повышает эффективность превращения питательных веществ в составные части молока. Крыса, по-видимому, отличается от коровы в том отношении, что бычий СТ не оказывает на крысу галактопозитического действия (Мейтес [75]); это согласуется с упомянутыми выше данными Кауи [56].

Механизм хорошо известного галактопозитического действия тиреоидных гормонов (или тиреотрофина, ТСГ) у коров изучал Азимов [52]. Он установил, что увеличение содержания жира в молоке в результате обработки коров тиреотрофином сопровождалось повышением молярного процента уксусной кислоты в содержимом рубца. И наоборот, если коровам давали вызывающее зоб вещество, такое, как метил-тиоурацил, в рубце повышались молярные проценты пропионовой и масляной кислот, тогда как молярный процент уксусной кислоты снижался. Роль ацетата в обмене веществ в вымени и особенно в биосинтезе молока рассматривается в главе V и дополнении к ней.

Галактопозитическое действие, оказываемое на коров введением им эстрогенов, было описано автором настоящей книги четверть века назад [65]. Не так давно Тэрнер, Ямамото и Рупперт [80] опубликовали данные о том, что скормливание стилбестрола молодым коровам во время падения лактационной кривой уменьшало скорость этого падения. Галактопозитическое действие эстро-

гена у коров изучалось затем в лаборатории автора Хаттоном [71]. Однократные инъекции бензоат эстрадиола вызывали длительное увеличение содержания в молоке жира и обезжиренного сухого вещества, при условии если доза препарата не была слишком высокой. Дозы, в пределах которых галактопоэтическое действие преобладало над тормозящим, варьировали у разных пород и зависели от стадии беременности. Полученные результаты показали, что изменения состава молока, происходящие в процессе беременности, вызываются повышением уровня эстрогенов в крови.

Недостаток сведений о влиянии адrenaлэктомии на лактацию у жвачных, о чем говорилось в предыдущей главе, был восполнен Кауи и Тиндалом [59]. Они показали, что у лактирующих коз адrenaлэктомия вызывает, как и у других животных, быстрое снижение надоя молока. Поддержать секрецию молока и предотвратить смерть животных можно было путем имплантации таблеток кортизона и дезоксикортикостерона. Из этих двух препаратов последний оказался более эффективным для поддержания секреции молока.

Нервная система и поддержание лактации. При анализе (в дополнении к главе II) новых представлений о механизме выделения пролактина особое значение, как мы отмечали, придают роли сосательного стимула, на что впервые применительно к крысе и мыши указал Селье [78] более 25 лет назад. Хотя, как полагал автор настоящей книги [58], сосательный стимул может иметь отношение к выделению передней долей гипофиза других галактопоэтических гормонов, последние исследования в этой области были сосредоточены на пролактине. Силу сосательного стимула в этом отношении хорошо иллюстрируют новые данные, полученные Брюсом [55], которому удавалось путем периодической подсадки активно сосущих детенышей не только продлить лактацию, но и возобновить ее у матерей, у которых она отсутствовала в течение нескольких недель. Гросвенор и Тэрнер [66] привели данные о том, что 30-минутный период сосания после разлучения на 10 часов матери и детенышей вызывал заметное снижение содержания пролактина в гипофизе лактирующей крысы, которое не восстанавливалось даже через несколько часов до уровня, на котором оно находилось до сосания. Позднее эти

авторы высказали положение о существовании адренергических и холинергических звеньев в нервном механизме, регулирующем выделение пролактина, поскольку у крыс, обработанных блокирующими веществами — дибенамином или атропином, сосание не вызывало никакого снижения уровня пролактина в гипофизе (Гросвенор и Тэрнер [67]). Однако сомнения, возникающие относительно изменений содержания пролактина в гипофизе, все же не разрешаются и дальнейшими данными этих исследователей [68]. Они показали, что снижение содержания пролактина в гипофизе, вызванное сосанием, было минимальным тогда, когда секреция молока была максимальной (на 21 день).

Как бы ни был важен сосательный стимул для поддержания секреции молока у некоторых видов животных, новые исследования показывают, что он может и не иметь существенного значения у жвачных. Тверской¹ [81, 82], Цахаев [79] и Денамюр и Мартинэ [63, 64] опубликовали опыты на овцах и козах, у которых отключение от центральной нервной системы всего вымени или одной его половины не оказывало сколько-нибудь существенного влияния на последующую интенсивность лактации. В этих опытах, помимо перерезки спинного мозга и поясничной симпатэктомии, часто производились

¹ Тверской считает, что теория Селье не может быть использована для объяснения механизма регуляции секреции молока у коз. Представления Тверского сводятся к следующему. На основании своих опытов с деафферентацией молочной железы, а также других экспериментов Тверской сформулировал в 1957 г. новую теорию поддержания установившейся лактации у жвачных животных. Согласно этой теории, стимулы доения вызывают рефлекс молокоотдачи и опорожнение альвеолярного отдела железы от молока. Опорожнение альвеол стимулирует синтетическую деятельность секреторных клеток молочной железы. Секреторные клетки в ходе синтетической деятельности поглощают из крови гормоны аденогипофиза, а следовательно, и гормоны других желез внутренней секреции. Их концентрация в крови падает, что стимулирует образование новых количеств гормонов. Уровень концентрации гормонов в крови может восприниматься как самим гипофизом, так и гипоталамусом (подбугорьем) головного мозга, оказывающим регулирующее влияние на гормонообразовательную деятельность аденогипофиза как путем прямых нервных влияний, так и с помощью нейрогуморов, достигающих аденогипофиза по гипофизарным портальным сосудам. Этот гуморальный путь влияний с молочной железы на гормонообразовательную деятельность аденогипофиза, стимулирующую секрецию молока, является у коз, по мнению Тверского, основным. — *Прим. ред.*

обширные операции (денервация) на самом вымени. Единственная оговорка, которую можно было бы сделать в отношении этих операций денервации, это та, что симпатические волокна, проходящие вдоль сохранившихся кровеносных сосудов, возможно, не были полностью разрушены¹. Линзелл [72] отчетливо показал, что вымя козы может продолжать функционировать более или менее нормально при отсутствии нервных связей. Он пересаживал половину козьего вымени под кожу в область груди и показал, что она развивалась и функционировала почти так же хорошо, как контрольная половина вымени, оставшаяся на своем месте. Кроме того, Хардвик и Линзелл [69] разработали хороший метод перфузии изолированного козьего вымени и установили, что при благоприятных условиях оно в течение нескольких часов дает около 50% нормального количества молока. При такой краткой продолжительности опыта не может быть и речи о каком-либо влиянии центральной нервной системы.

Несмотря на эти интересные результаты, показывающие, что у жвачных вымя может функционировать более или менее нормально, будучи отключено от нервной системы, работа Зотиковой [83] поднимает важный вопрос о том, иннервируется ли, по крайней мере у некоторых видов животных, молочная железа секреторными волокнами. Зотикова разработала метод микроскопического изучения живой ткани молочной железы мыши в проходящем свете² и установила, что сги-

¹ Тверской (Журн. общ. биол., 18, 169, 1957) указывает, что во время денервации вымени особое внимание уделялось денервации сосудов. С этой целью с сосудов на протяжении 3—5 см снималась наружная оболочка и их стенки тщательно протирались 5-процентным водным и спиртовым раствором карболовой кислоты. О полноте денервации вымени свидетельствовало отсутствие после операции болевой, температурной и тактильной чувствительности кожи сосков и вымени и отсутствие интероцептивной чувствительности желез. Полнота денервации была подтверждена также нейростологическим анализом ткани молочной железы. Полное отсутствие чувствительности вымени, а также отрицательные результаты нейростологического анализа делают маловероятной возможность сохранения нервных волокон в стенках сосудов после их денервации.— *Прим. ред.*

² Эта методика была впервые разработана в нашей лаборатории Е. И. Глебиной в 1938 г.— (Бюлл. экспер. биол. и мед., т. VI, вып. 1, 1938).— *Прим. ред.*

муляция перерезанного семенного нерва вызывает затемнение содержимого альвеол, что было истолковано как результат перехода капелек секрета из клеток альвеол в их просвет. Дальнейшие исследования в этом направлении¹ представляют большой интерес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азимов Г. И., Крузе Н. К., *J. Dairy Sci.*, **20**, 289, 1937.
2. Bailey G. L., Bartlett S., Folley S. J., *Nature, Lond.*, **163**, 800, 1949.
3. Bailey G. L., Bartlett S., Folley S. J., Rowland S. J., Thompson S. Y., неопубликованные данные, цитированные Фолли, *Colloq. Int. C. N. R. S.*, XXXII, 1950, p. 81, 1951.
4. Balmain J. H., Folley S. J., *Arch. Biochem. Biophys.*, **39**, 188, 1952.
5. Bartlett S., Burt A. W. A., Folley S. J., Rowland S. J., *J. Endocrin.*, **10**, 193, 1954.
6. Bergman A. J., Turner C. W., *J. Dairy Sci.*, **23**, 1229, 1940.
7. Blaxter K. L., *Vitam. and Horm.*, **10**, 217, 1952.
8. Bradley T. R., Folley S. J., Landgrebe F. W., Mitchell C. M., *Biochem. Biophys. Acta*, **13**, 449, 1954.
9. Chalmers J. R., Dickson G. T., Elks J., Hems B. A., *J. chem. Soc.*, p. 3424, 1949.
10. Chanda R., McNaught M. L., Owen E. C., *Biochem. J.*, **51**, 543, 1952.

¹ Производя дополнительный анализ физиологического механизма наблюдаемых оптических явлений в цитоплазме железистых клеток, Зотикова установила, что «после раздражения периферического конца семенного нерва в железистых клетках, богатых секретом, происходят значительные перемещения включений в апикальном направлении: образуется как бы цепочка жировых шариков, готовых к выходу из клеток в полость альвеол. При этом выхода жира, по крайней мере крупных жировых шариков, из цитоплазмы клеток в полость альвеол не происходит... В клетках, недавно выделивших свой секрет, эфферентные нервные влияния сопровождаются образованием мелких жировых включений». Зотикова не считает возможным приписывать эфферентным нервам секреторную функцию в смысле выведения секрета в полость альвеол. «Нервные влияния скорее следует рассматривать как трофические, ускоряющие формирование секрета». Анализируя сорбционные свойства протоплазмы секреторных клеток, Зотикова приходит к выводу, что «эффекторная нервная система оказывает адаптационно-трофическое влияние на секреторную деятельность молочной железы» (из выступления Зотиковой на I Симпозиуме по физиологии и биохимии лактации 6—10 июня 1961 г.).— *Прим. ред.*

11. Chanda R., Owen E. C., *Biochem. J.*, **50**, 100, 1951.
12. Cotes P. M., Crichton J. A., Folley S. J., Young F. G., *Nature, Lond.*, **164**, 992, 1949.
13. Cotes P. M., Reid E., Young F. G., *Nature, Lond.*, **164**, 209, 1949.
14. Cowie A. T., *Endocrinology*, **51**, 217, 1952.
15. Cowie A. T., Folley S. J. *Endocrin.*, **5**, 24, 1947.
16. Cowie A. T., Folley S. J., *J. Endocrin.*, **5**, 282, 1948.
17. Cowie A. T., Tindal J. S., *Endocrinology*, **56**, 612, 1955.
18. Desclin L., *C. R. Soc. Biol., Paris*, **143**, 1156, 1949.
19. Flux D. S., *J. Endocrin.*, **12**, 57, 1955.
20. Flux D. S., Folley S. J., Rowland S. J., *J. Endocrin.*, **10**, 333, 1954.
21. Folley S. J., *Brit. med. Bull.*, **5**, 142, 1947.
22. Folley S. J., *Biol. Rev.*, **24**, 316, 1949.
23. Folley S. J., in R. W. Smith, O. H. Gaebler and C. N. H. Long, *The Hypophyseal Growth Hormone, Nature and Actions*, Chap. 27, Blakiston, New York, 1955.
24. Folley S. J., Greenbaum A. L., *Biochem. J.*, **41**, 261, 1947.
25. Folley S. J., Greenbaum A. L., *Biochem. J.*, **43**, 581, 1948.
26. Folley S. J., Watson S. C., *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, **78**, 473, 1951.
27. Folley S. J., White P., *Proc. Roy. Soc. B*, **120**, 346, 1936.
28. Folley S. J., Young F. G., *Proc. Roy. Soc. B*, **126**, 45, 1938.
29. Folley S. J., Young F. G., *Biochem. J.*, **33**, 192, 1939.
30. Folley S. J., Young F. G., *J. Endocrin.*, **2**, 226, 1940.
31. Folley S. J., Young F. G., *Lancet*, **240**, 380, 1941.
32. Fraenke-Conrat H., Simpson M. E., Evans H. M., *J. biol. Chem.*, **147**, 99, 1943.
33. Gaunt R., Eversole W. J., Kendall E. C., *Endocrinology*, **31**, 84, 1942.
34. Graham W. R., jr., *J. Nutr.*, **7**, 407, 1934a.
35. Graham W. R., jr., *Biochem. J.*, **28**, 1368, 1934b.
36. Graham W. R., jr., Houchin O. B., Turner C. W., *J. biol. Chem.*, **120**, 29, 1937.
37. Grégoire C., *J. Endocrin.*, **5**, 68, 1947.
38. Gross J., Pitt-Rivers R., *Biochem. J.*, **53**, 645, 1953.
39. Gross J., Pitt-Rivers R., *Biochem. J.*, **53**, 652, 1953.
40. Hertoghe E., *Bull. Acad. Méd. Belg. (4^{em} serie)*, **10**, 381, 1896.
41. Leech F. B., Bailey G. L., *J. agric. Sci.*, **43**, 236, 1953.
42. Lerman J., *J. clin. Endocrinol. Metab.*, **13**, 1341, 1953.
43. Nagareda C. S., Gaunt R., *Anat. Rec.*, **101**, 723, 1948.

44. Roche J., Giraud P., Lelong M., Liardet J., Coignet J., Bull. Acad. Méd., Paris, **134**, 190, 1950.
45. Roche J., Lissitzky S., Michel R., C. R. Acad. Sci., Paris, **234**, 997, 1228, 1952.
46. Romani J. D., Plocq G., Recht P., Rev. Sci. Méd., Paris, **2**, 16, 1949.
47. Roy A., Ph. D. Thesis, University of London, 1947.
48. Selye H., Amer. J. Physiol., **107**, 535, 1934.
49. Tomich E. G., Wollett E. A., Lancet, **264**, 726, 1953.
50. Williams W. L., Anat. Rec., **93**, 171, 1945.
51. Young F. G., Brit. med. Bull., **5**, 155, 1947.
52. Азимов Г. И., Вестник сельскохозяйственной науки, **3**, 58, 1961.
53. Benson G. K., Cowie A. T., Folley S. J., Tindal J. S., in Recent progress in the endocrinology of reproduction, (ed. C. W. Lloyd), p. 457, Academic Press, New York and London, 1959.
54. Benson G. K., Cowie A. T., Tindal J. S., Proc. Roy. Soc. Lond. B, **149**, 330, 1958.
55. Bruce H. M., J. Reprod. Fertil., **2**, 17, 1961.
56. Cowie A. T., J. Endocrin., **16**, 135, 1957.
57. Cowie A. T., in Milk: the mammary gland and its secretion (ed. S. K. Kon and A. T. Cowie), vol. 1, chap. 4, Academic Press; New York and London, 1961.
58. Cowie A. T., Folley S. J., in Sex and internal secretions, 3rd ed. (ed. W. C. Young), chap. 10, Williams and Wilkins, Baltimore, 1961.
59. Cowie A. T., Tindal J. S., J. Endocrin., **16**, 403, 1958.
60. Cowie A. T., Tindal J. S., J. Endocrin., **22**, 403, 1961.
61. Cowie A. T., Tindal J. S., J. Endocrin., **23**, 1961.
62. Cowie A. T., Tindal J. S., Benson G. K., J. Endocrin., **21**, 115, 1960.
63. Denamur R., Martinet J., Arch. Sci. physiol., **13**, 271, 1959.
64. Denamur R., Martinet J., Nature, Lond., **185**, 252, 1960.
65. Folley S. J., Biochem. J., **30**, 2262, 1936.
66. Grosvenor C. E., Turner C. W., Proc. Soc. exp. Biol., N. Y., **96**, 723, 1957.
67. Grosvenor C. E., Turner C. W., Proc. Soc. exp. Biol., N. Y., **97**, 463, 1958a.
68. Grosvenor C. E., Turner C. W., Endocrinology, **63**, 535, 1958.
69. Hardwick D. C., Linzell J. L., J. Physiol., **154**, 547, 1960.
70. Hutton J. B., J. Endocrin., **16**, 115, 1957.
71. Hutton J. B., J. Endocrin., **17**, 121, 1958.

72. Linzell J. L., Nature, Lond., 188, 596, 1960.
73. Lloyd C. W., Recent Progress in the Endocrinology of Reproduction, New York, London, Academic Press, p. 457—496, 1959
74. Bintarnigsih, Lyons W. R., Johnson R. E., Li C. H., Endocrinology, 63, 540, 1958.
75. Meites J., Proc. Soc. exp. Biol., N. Y., 96, 730, 1957
76. Meites J., in Reproduction in domestic animals (ed. H. H. Cole and P. T. Cupps), vol. 1, chap. 16, Academic Press, New York and London, 1959.
77. Meites J., in Milk: the mammary gland and its secretion (ed. S. K. Kon and A. T. Cowie), vol. 1, chap. 8, Academic Press, New York and London, 1961.
78. Selye H., Amer. J. Physiol., 107, 535, 1934.
79. Цахаев Г. А., Академия наук Литовской ССР, Труды института биологии, 3, 229, 1958.
80. Turner C. W., Yamamoto H., Ruppert H. L., Jr., J. Dairy Sci., 40, 37, 1957.
81. Тверской Г. Б., Журнал общей биологии, 18, 169, 1958.
82. Тверской Г. Б., Доклады Академии наук СССР, 123, 1137, 1959.
83. Зотикова И. Н., Тр. инст. физиол. им. И. П. Павлова АН СССР, 4, 63, 1955.

Глава IV

ФИЗИОЛОГИЯ ДОЕНИЯ И СОСАНИЯ

Рефлекс молокоотдачи. Давно известно, что извлечение молока из молочной железы сосущим детенышем, руками доильщика или доильной машиной требует активного участия в этом процессе лактирующего животного, а не пассивного его состояния. Говоря об активном участии матери, я не имею в виду характер ее поведения в отношении облегчения детенышу доступа к ее соскам, что мы могли бы назвать поведением животного при вскармливании детенышей¹. Слово «участие» я употребил в узком смысле для обозначения роли животного в содействии вытеканию молока из тканей молочной железы — роли, которая является совершенно бессознательной.

Большая часть молока, имеющегося в наполненной молочной железе, которое в основном составляет содержимое альвеол и мельчайших протоков, может выйти через соски наружу только будучи с силой выжато из альвеол в крупные протоки рефлекторным сокращением эффекторных сократимых клеток, образующих сплетение на поверхности альвеол. Этот рефлекс, существование которого допускали и раньше (см. обзор Фолли [17]), проявляется в виде внезапного увеличения давления молока в молочной железе в результате раздражения окончаний чувствительных нервов соска при сосании или доении. Это внезапное рефлекторное повышение давления внутри молочной железы показано на рис. 27. На этом рисунке, взятом из работы Ттетгеля [39], пока-

¹ Кауи, Фолли, Кросс, Харрис, Якобсон и Ричардсон [5] предложили свою терминологию для использования в физиологии лактации. Эта терминология применяется в данной главе (см. также [6]).

зана кривая повышения давления молока в цистерне вымени коровы в период между двумя дойками. Мы видим, что два последовательных воздействия доильного стимула, примененные в сроки, обозначенные стрелками, вызвали внезапное временное повышение давления молока в цистерне молочной железы, которое скоро упало, хотя молоко из вымени не извлекалось. Именно в рефлекс

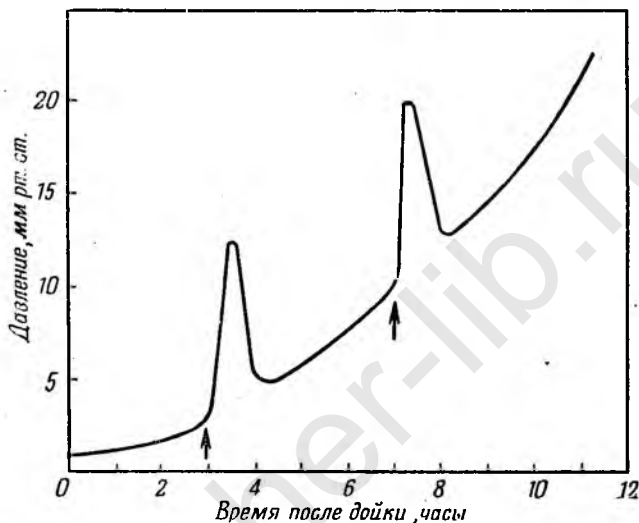


Рис. 27. Давление молока в вымени коровы в период между двумя дойками: реакция на доильный стимул [39].

молокоотдачи и заключается активное, но бессознательное участие лактирующей матери в акте вскармливания детеныша, которое совершенно необходимо для получения детенышем всего имеющегося в вымени молока.

Значение этого рефлекса для всего феномена лактации очевидно. Если рефлекс молокоотдачи отсутствует, то конечный результат будет таким же, каким он был бы при прекращении самой секреции молока. Именно по этой причине довольно трудно истолковать многие опыты, в которых изучалось влияние на лактацию перерезки афферентных нервов, отходящих от молочной железы. Часто ссылаются на интересные опыты Ингельбрехта [22]. Он денервировал брюшные молочные железы лакти-

рующих крыс и показал, что крысята погибали от недостатка молока, если они, имея доступ к соскам брюшных желез, были лишены возможности сосать грудные соски. Если же крысятам давали сосать хотя бы две грудных железы, они могли получать молоко и из брюшных желез и весь помет прекрасно развивался. Следует сказать, что имеются данные, свидетельствующие о том, что сосательный стимул не только вызывает рефлекс молокоотдачи, но и рефлекторно возбуждает выделение из передней доли гипофиза лактогенных гормонов, которые поддерживают секреторную деятельность тканей молочной железы.

Поэтому не ясно, имел ли Ингельбрехт дело с отсутствием секреции молока, или с нарушением механизма его выведения, или и с тем и другим. Частичное нарушение рефлекса молокоотдачи вследствие неправильной подготовки животного к дойке может иметь практически важное значение. Если это нарушение становится обычным явлением, то оно может привести не только к недостаточному питанию сосунов, но и к укорочению лактационного периода по причине ускорения инволюции альвеолярной ткани молочной железы вследствие задержания ненормально больших количеств секрета. В этой связи следует отметить, что дойка не ведет к полному освобождению альвеол от секрета. Это доказывается тем хорошо известным теперь фактом, что впрыскивание экстракта задней доли гипофиза сейчас же после дойки позволяет получить дополнительно еще какое-то количество молока, притом особенно богатого жиром.

Подобно другим рефлексам, рефлекс молокоотдачи может быть условным. Общеизвестно, что у коровы он легко становится условным по отношению к разным слуховым и зрительным стимулам, например к стуку молочной посуды, подмыванию вымени и пр. В известной книге Уоллера [44] приводятся примеры выработки условного рефлекса молокоотдачи у лактирующих женщин. Одна женщина привыкла перед дачей груди ребенку выпивать стакан воды; вскоре одного лишь наливания воды в стакан стало достаточным, чтобы вызвать этот рефлекс. Подобно другим условным рефлексам, он может тормозиться неприятными, эмоционально беспокоящими стимулами; это экспериментально показали Эли и Петерсен [16] и Уиттлстон [45] у коров, Ньютон и Ньютон [27] у жен-

щин и Кросс [10] у крольчих¹. Это торможение является, по-видимому, в большинстве случаев центральным, хотя в иных случаях оно может быть в основном периферическим [10].

Как показали Эли и Петерсен [16], Кросс [8, 9] и другие, на вероятность того, что указанное торможение может часто обуславливаться активированием симпатико-адреналовой системы, указывает тот факт, что адреналин блокирует нормальный рефлекс. Как мы увидим дальше, молокоотдачу можно вызвать различными экспериментальными способами, как, например, инъекцией окситоцина и электрическим раздражением супраоптико-гипофизарного тракта. Инъекция адреналина препятствует и в этих случаях появлению ответных реакций. Так, например, Брауде и Митчелл [3] показали, что у лактирующей свиньи выведение молока в ответ на инъекцию окситоцина (которое, как некоторые считают, в данном случае особенно ярко проявляется) может быть почти полностью заблокировано предварительной инъекцией адреналина. Кросс [8, 9] показал, что у крольчих адреналин блокирует молокоотдачу как в ответ на введение окситоцина, так и на раздражение супраоптикогипофизарного тракта. Эти наблюдения указывают, пожалуй, на то, что тормозящее действие адреналина является периферическим, т. е. что он устраняет действие гормона молокоотдачи в самой молочной железе. Действительно, Кросс [9] полагает, что тормозящее действие центральной нервной системы на рефлекс молокоотдачи может зависеть от сужения кровеносных сосудов молочной железы, препятствующего доступу окситоцина к ее тканям. С этим положением согласуется факт, установленный Линзеллом [26], что у мышей в опытах с прижизненной микроскопией адреналин не снижал сокращения

¹ Условнорефлекторная регуляция молокоотдачи и молоковыведения была подробно изучена Грачевым (ДАН СССР, 78, 1951 и 86, 1952; *Журн. общей биол.*, 14, 1953). Торможение условных рефлексов молокоотдачи исследовали Воскресенский (*Русский физиолог. журн.*, Л., 1917) и Сюсюкин (*Журн. общей биол.*, 17, 1956).— *Прим. ред.*

² Зотикова (Труды Института физиологии им. И. П. Павлова, IV, 1955) установила, что адреналин, нанесенный на распластанную молочную железу мыши, а также раздражение эфферентных нервов железы вызывают сужение устьев молочных протоков.— *Прим. ред.*

альвеол молочной железы, вызванного местным применением окситоцина. Далее, Кросс [8, 9] показал, что эндогенный адреналин, поступление которого в кровь вызвано электрическим раздражением симпатических центров в задней части гипоталамуса, также тормозит отделение молока, вызываемое окситоцином. Ввиду всех этих данных мы можем заключить, что активирование симпатико-адреналовой системы может тормозить рефлекс молокоотдачи и что это торможение является, хотя и не всегда, периферическим. Этот механизм осуществляется не во всех случаях торможения, так как последнее может вызываться такими стимулами, как, например, беспокойство [27], которые, вероятно, не активируют симпатико-адреналовую систему. Опыты Кросса [10] на кроликах привели его к выводу, что главную роль в торможении, вызываемом эмоциональным моментом, играет нарушение поступления в кровь окситоцина из задней доли гипофиза¹.

Данные, свидетельствующие о нейроэндокринной регуляции выведения молока. Перейдем теперь к рассмотрению данных, говорящих о том, что рефлекс молокоотдачи является по своей природе нейроэндокринным. Одно время полагали, что этот рефлекс осуществляется только нервной дугой. Однако в настоящее время этого мнения больше не придерживаются, ибо, как будет показано дальше, имеются многочисленные доказательства того, что эта дуга является нейрогормональной. Эфферентным компонентом этой дуги является поступление из нейрогипофиза в кровь какого-то вещества, которое, как мы увидим позднее, вероятно, представляет собой окситоцин и которое, как полагают, вызывает сокращение упоминавшейся выше эффекторной ткани, анатомически

¹ Дюсембин («Вопросы физиологии сельскохозяйственных животных», сборник, 1957) установил, что торможение перехода молока из вышележащих отделов емкостной системы вымени козы в нижележащие в период между доениями осуществляется с помощью двух рефлекторных механизмов. Эфферентное звено первого рефлекса представлено эфферентными нервами молочной железы. Конечная часть эфферентного звена второго рефлекса представлена адреналином, рефлекторно освобождаемым надпочечниками. В торможении рефлекса молокоотдачи наряду с указанными рефлекторными реакциями существенное значение, по-видимому, имеет торможение освобождения окситоцина из нейрогипофиза.— *Прим. ред.*

связанной с альвеолами молочной железы. Ни одно из доказательств, приводимых в пользу этой теории, не является само по себе совершенно убедительным, однако в настоящее время имеется такое множество последовательных, совпадающих и согласующихся данных о различных сторонах этого вопроса, которые позволяют считать, что нейроэндокринная теория молокоотдачи является в принципе хорошо обоснованной. Тем не менее требуется еще изучить отдельные моменты, касающиеся эфферентных путей, точной химической природы гормонального компонента и той ткани в молочной железе, на которую он действует¹.

Уже более сорока лет, со времени появления первой работы Отта и Скотта [28], за которой несколько позднее последовало исследование Шефера [35], известно, что рефлекс молокоотдачи может быть воспроизведен путем инъекции экстракта задней доли гипофиза. На фото 12, взятом из работы Узуэлли и Пиана [41], показано, что инъекция окситоцина лактирующей корове, у которой в соски вставлены катетеры, вызывает вытекание молока. Вот уже сорок лет, как Гейнес [19] описал интересные опыты, которые в настоящее время могли бы рассматриваться как неоспоримо доказывающие физиологическую роль нейрогипофиза в молокоотдаче. Помимо других интересных данных, он показал, что у собаки рефлекс молокоотдачи может быть заторможен эфирным наркозом и что это торможение может быть снято инъекцией экстракта задней доли гипофиза. Эти данные иллюстрирует взятый из работы Гейнеса [19] рис. 28, на котором показаны кривые выведения молока у лактирующей суки, полученные путем взвешивания ее щенят, когда те сосали мать. Из приведенных на рисунке кривых видно, что после наркоза матери щенята сначала могли получать молоко, но скоро выведение его прекратилось. Молоко, находящееся в крупных синусах, подобно молоку, содержащемуся в цистернах коровьего вымени, может быть извлечено без посредства рефлекса молокоотдачи (пассивное извлечение, см. [5]). Если после прекращения

¹ Аfferентные пути рефлекса молокоотдачи в спинном мозгу у коз изучались Цахаевым (ДАН СССР, 93, 1953) и др. Они установили, что у коз эти аfferентные пути проходят в дорзальных и частично боковых столбах белого вещества одноименной стороны спинного мозга.— *Прим. ред.*

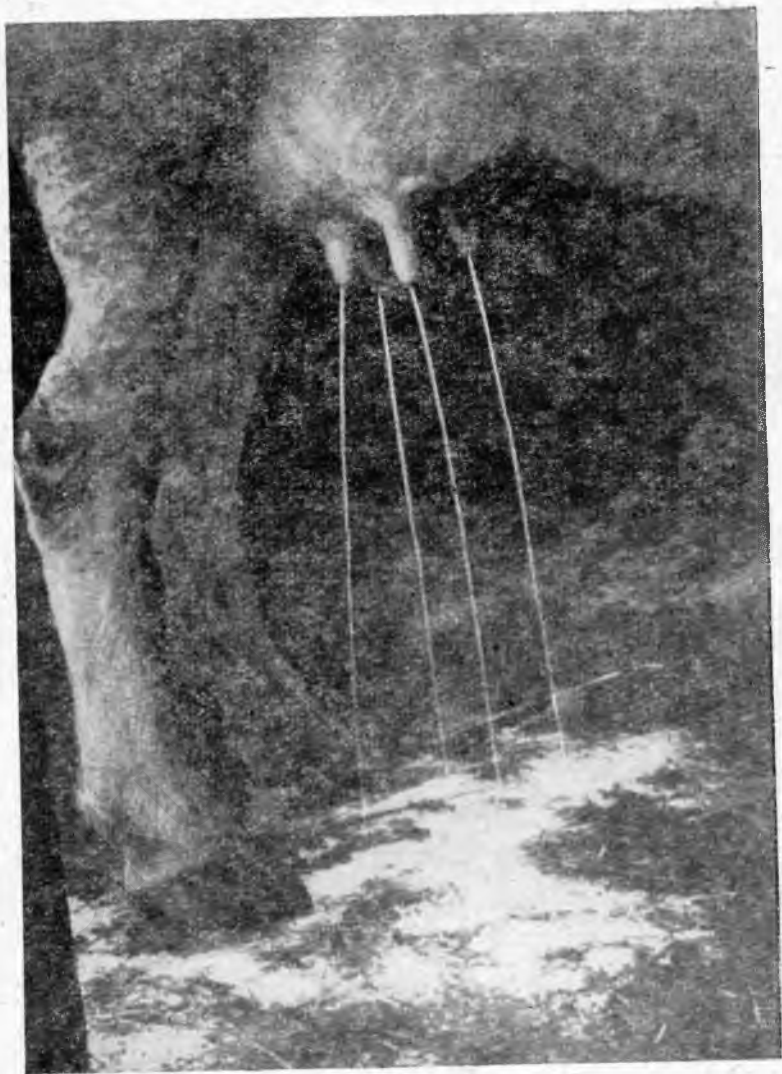


Фото 12. Струйки молока, бьющие из вымени коровы после внутривенного введения 180 инт. ед. окситоцина. В соски вставлены катетеры [41].

первоначального выведения молока суке внутривенно вводили экстракт задней доли гипофиза, то молоко снова начинало вытекать и щенята могли полностью высосать его из молочных желез. Такие же, по существу, данные были получены спустя сорок лет Кроссом [10]. Несмотря на полученные им четкие и важные результаты, Гейнес рассматривал рефлекс молокоотдачи как рефлекс, осуществляемый только через нервную дугу. Это

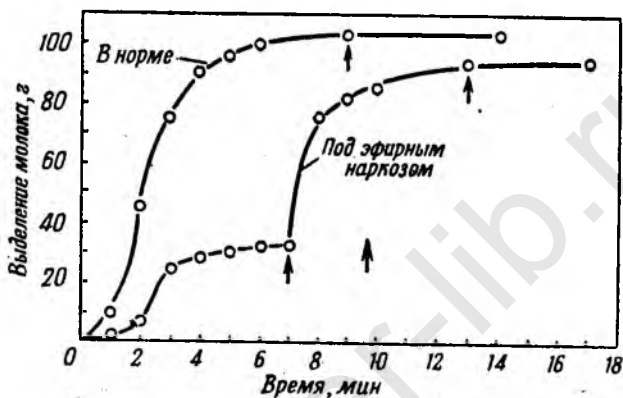


Рис. 28. Выделение молока у собаки, кормящей щенят [19].
 ↑ инъекция экстракта задней доли гипофиза.

обстоятельство объясняется, вероятно, тем, что в то время едва ли что-нибудь было известно о нейроэндокринных связях в организме, отсутствовали данные, которые побудили бы подумать о физиологической роли задней доли гипофиза в описываемом явлении. Положение, по существу, оставалось без изменений примерно до 1940 г., когда Эли и Петерсен [16] провели опыты, давшие им возможность впервые выдвинуть теорию, что сосательный или доильный стимул вызывает рефлекторное выделение из задней доли гипофиза гормона, по их мнению, окситоцина, который вызывает сокращение эффекторной ткани, способное выжать молоко из альвеол молочной железы. Эли и Петерсен [16], между прочим, показали, что после перерезки двух нервов, включающих, как полагают, все двигательные волокна одной половины вымени коровы, можно было вызвать выведение молока

при помощи доильного стимула или инъекции окситоцина как из нормальной, так и из денервированной половины вымени. Кроме того, рефлекторную реакцию на доильный стимул можно было затормозить в обеих половинах адреналином или испугом, вызванным внезапным громким шумом. Если быть уверенным в том, что при операции действительно были перерезаны все идущие к вымени двигательные нервные волокна и ни одно из них ко времени опыта не регенерировало, то эти данные говорят против двигательной иннервации эффекторной сократимой ткани вымени и указывают на то, что конечное эфферентное звено рефлекса по своей природе является гормональным.

Позднее были получены более прямые доказательства того, что доильный стимул вызывает поступление в кровь гормона, обуславливающего выведение молока. Эти данные были получены в опытах, в которых было показано, что если кровь, взятую от коровы тотчас же после применения доильного стимула, пропускать через изолированное коровье вымя со вставленными в соски катетерами, то молоко из него вытекает быстрее и в большем количестве, чем при использовании для этой цели крови от коровы, не подвергавшейся стимуляции.

Таблица 13

Выведение молока из двух половин вымени коровы, через которые пропускали соответственно кровь от одной и той же коровы до и после применения доильного стимула [30]

Номер опыта	Количество молока, извлеченного из ткани вскоре после установления кровообращения, <i>мл</i>	
	левая половина, через которую пропускали кровь, взятую до применения доильного стимула	правая половина, через которую пропускали кровь, взятую после применения доильного стимула
1	160	360
2	270	520
3	215	345
4	390	500

В табл. 13 приведены некоторые данные, полученные Питерсом, Массартом и Коуссенсом [30] при помощи метода перфузии, позволяющего одновременно осуществлять перфузию отдельно взятых обеих половин изолированного вымени коровы. Из половины вымени, через которую пропускали кровь, взятую от коровы, подвергавшейся стимуляции на выведение молока, всегда вытекало молока больше, чем из контрольной половины вымени, через которую пропускали кровь от коровы, не подвергавшейся стимуляции. Эти результаты весьма похожи на ранее полученные данные Петерсена и Ладвика [31].

В ряде опытов получены данные, показывающие, что рефлекс молокоотдачи связан с активацией задней доли гипофиза. Это видно из того, что при «водной нагрузке» лактирующего животного применение сосательного или доильного стимула вскоре вызывает антидиуретический эффект такого же типа, какой вызывается задней долей гипофиза. Такие результаты получили у крольчих — Кросс [7], у собак — Каллиала, Карвонен и Леппенен [24], у коров — Питерс и Коуссенс [29] и у женщин — Каллиала и Карвонен [23]. Здесь следует сказать, что многие исследования, преимущественно биологические, но особенно химические исследования д-ра Виньо, который со своими сотрудниками синтезировал два биологически активных высокоочищенных полипептида задней доли гипофиза [42], дают основание полагать, что антидиуретическое и вазопрессорное вещества задней доли гипофиза идентичны. Кроме того, Питерс и Коуссенс [29] обнаружили, что у коров легкий испуг во время дойки подавлял антидиуретическую реакцию, не влияя на рефлекс молокоотдачи. Поэтому мы можем заключить, что, хотя опыты, о которых мы упоминали, доказывают, что доильный стимул активирует функцию задней доли гипофиза, все же маловероятно, чтобы вазопрессин был естественным гормоном молокоотдачи, несмотря на то что вазопрессорные фракции задней доли гипофиза, несомненно, обладают некоторой активностью в отношении молокоотдачи.

Мы полагали, что было бы интересно подойти к этой проблеме с другой стороны. Возможно, что доильный стимул может вызвать какое-то заметное уменьшение содержания окситоцина или вазопрессина в задней доле гипофиза. В соответствии с этим Додд провела в нашей

лаборатории тщательное определение содержания этих двух веществ в задней доле гипофиза у коз, из которых одни были убиты и вскрыты тотчас после дойки, а другие оставались недоенными в течение нескольких часов до забоя (неопубликованная работа Додд, 1951, цитированная Фолли [18]). Однако никакого уменьшения содержания указанных веществ в результате дойки отмечено не было. Как видно из данных, приведенных в табл. 14, количества окситоцина и вазопрессина, содержащиеся в задней доле гипофиза у коз, забитых тотчас же после обычной дойки, были такими же, как у коз, не доившихся в течение 24 час. до забоя. Более того, эти количества у небольшого числа сухостойных коз были такими же, как и у лактирующих животных. Во всех случаях, кроме одного, концентрации обоих активных начал при определении их в интернациональных единицах были одинаковыми. Определения производились так, как принято обращаться по международному стандарту с порошками, изготовленными из задней доли бычьего гипофиза. Таким образом, доильный стимул не вызвал какого-либо заметного изменения в концентрации вазопрессина и окситоцина в задней доле гипофиза.

Уиттлстон, Бассетт и Тэрнер [47], исследуя заднюю долю гипофиза коров на содержание в ней активного вещества, необходимого для выведения молока (авторы применили при этом особый метод, основанный на стимуляции выведения молока у свиноматки), не смогли получить никаких достоверных данных, которые доказывали бы, что содержание этого вещества в нейрогипофизе в результате обычной дойки уменьшается. Возможно, что количества инкретов задней доли гипофиза, поступающих в кровь в ответ на доильный стимул, слишком малы по сравнению с запасом гормонов, содержащихся в этой доле, чтобы эту разницу можно было обнаружить имеющимися в настоящее время методами исследования. В нашей лаборатории Кауи установил, что инъектирование находящейся под наркозом козе 1 инт. ед. окситоцина вызывает такое выведение молока, которое по величине и продолжительности близко к выведению молока, имеющему место при обычной дойке (неопубликованная работа Кауи, 1951, цитированная Фолли [18]). Полученные им данные приведены на рис. 29. Кимограмма показывает повышение давления в цистерне молочной железы,

Таблица 14

Содержание окситоцина и вазопрессина
в задней доле гипофиза у козы

(неопубликованная работа Додд,
цитированная Фолли [18])

Номер козы	Пол	Возраст	Вазопрессин, инт. ед. на 1 мг сухой ткани	Окситоцин, инт. ед. на 1 мг сухой ткани
<i>Нелактирующие козы</i>				
393	♀	6 мес.	0,7—0,8	0,8
385	♀	8 »	1,8	1,8
342	♂	2,5 года	0,5	0,6
<i>Лактирующие козы, не доившиеся в течение 24 час. до забоя</i>				
316	♀	2 года	0,6	0,8
326	♀	2 »	0,6	0,6
338	♀	2 »	0,8	0,7
100	♀	6,5 лет	0,8	0,8
<i>Лактирующие козы, забитые тотчас после дойки</i>				
79	♀	8 лет	0,7	0,65
127	♀	6 »	0,6	1,0
165	♀	5 »	0,8	0,8—1,0
291	♀	3 года	0,6	0,8
232	♀	4 »	0,8	0,8—1,0
222	♀	4 »	0,6	1,0
226	♀	4 »	0,28 (?)	0,7

вызванное внутривенным введением различных доз окситоцина наркотизированной козе, у которой в сосок был вставлен катетер, соединенный с прибором, регистрирующим давление. В задней доле гипофиза козы содержится 10—15 инт. ед. окситоцина (личное сообщение Додд), так что доильный стимул может вызвать выделение в кровь лишь до 10% того количества гормона, которое содержится в нейрогипофизе. Согласно же данным, недавно опубликованным Денамюром и Мартинэ [14],

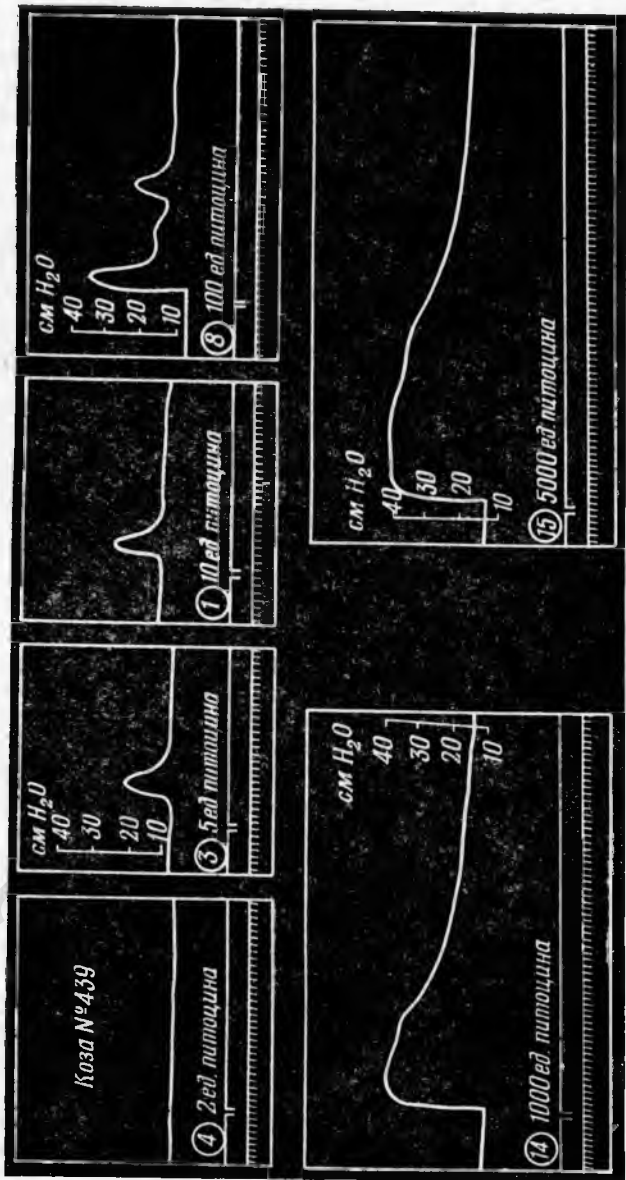


Рис. 29. Изменения давления в цистерне молочной железы козы после внутривенного введения окситоцина (по неопубликованным данным Кауи, цитированным Фолли [18]).

количество выделяемого в кровь окситоцина может быть даже еще значительно меньшим. Эти авторы получали хорошее выведение молока у наркотизированных коз при внутривенном введении 1 милли ед. окситоцина. Максимальное выведение молока наблюдалось при инъекции 10 милли ед., а у некоторых животных заметное действие оказывала даже 0,1 милли ед.

Самые последние и наиболее убедительные доказательства участия какого-то гормона нейрогипофиза в рефлекс молокаотдачи получены в опытах с электрической стимуляцией гипоталамуса. Кросс и Гаррис [11, 12] показали, что у наркотизированных крольчих электрическая стимуляция супраоптикогипофизарного тракта вызывала выведение молока из соска, в который был вставлен катетер. Подобный же эффект, определяемый при помощи манометра и кимографа, можно было вызвать внутривенным введением 200 милли ед. экстракта задней доли гипофиза. У крольчих, у которых предварительно были вызваны электролитические поражения супраоптикогипофизарного тракта, так что часть нейрогипофиза, расположенная дистально от очага поражения, по-видимому, подверглась дегенерации, рефлекс молокаотдачи в ответ на электрическую стимуляцию этого тракта отсутствовал, а при подсаживании к ним крольчат-сосунов последние не могли получить молоко в значительных количествах. У этих крольчих сосуны могли извлечь молоко только тогда, когда матерям непосредственно перед началом сосания вводили внутривенно 30—200 милли ед. экстракта задней доли гипофиза. В тех случаях, когда последующее гистологическое исследование показывало, что поражение гипоталамуса не затронуло супраоптикогипофизарный тракт, сосание детенышами или электрическая стимуляция этого тракта вызывали нормальный рефлекс молокаотдачи. Длительный латентный период, продолжавшийся дольше, чем действует стимул, и сохранение эффекта, вызванного стимулом, после его прекращения являются хорошим доказательством того, что Кросс и Гаррис имели дело с нейроэндокринным механизмом, в котором участвовал нейрогипофиз.

Подобным же образом Андерссон [1] вызывал реакцию молокаотдачи у ненаркотизированных овец и коз путем электрической стимуляции центров гипоталамуса

в супраоптических ядрах или вблизи них. Андерссон пришел к выводу, что эта реакция, вне всякого сомнения, осуществляется через посредство гормонов, ибо ее можно было вызвать при помощи сакральной анестезии, а также в денервированных половинах вымени. Кроме того, он показал, что кровь, взятая от козы тотчас после электрической стимуляции, при внутривенном введении ее другому лактирующему животному вызывала у него быстрое истечение молока из сосков через вставленные в них катетеры. Этот факт указывает, что стимуляция вызывала поступление в кровь какого-то гормона, необходимого для выведения молока. Опыты Андерссона проводились по методике Гесса; на фото 13 приведен рентгеновский снимок, показывающий положение электродов в головном мозге овцы.

Опыты с перерезкой ножки гипофиза мало дали для понимания рефлекса молокоотдачи. В тех случаях, когда оказывалось, что животные с перерезанной ножкой могли выкармливать свое потомство, гормон молокоотдачи, возможно, поступал из той части нейрогипофиза, которая была расположена проксимально к месту перерезки¹. Этим можно объяснить, почему животные с удаленным нейрогипофизом, описанные много лет назад Смитом [36] и Хуссэй [21], могли рожать и выкармливать своих детенышей. Однако в нашей лаборатории Кауи установил, что крысы с удаленной задней долей гипофиза, у которых имелась функционирующая ткань передней доли, так что секреция молока сохранилась, не могли выкармливать своих детенышей, если у матерей не вызывали выведение молока инъекциями окситоцина два или три раза в день (неопубликованная работа Кауи, 1951, цитированная Фолли [18]). Эти данные приведены на рис. 30. Черные точки представляют кривую роста детенышей контрольных крыс, а белые кружки — кривую роста потомства крысы, у которой нейрогипофиз был удален на 4-й день лактации и которой после этого вводили три раза в сутки окситоцин. Вертикальные линии

¹ Тверской (ДАН СССР, 131, 1960) установил, что после перерезки ножки гипофиза у коз рефлекс молокоотдачи исчезает, но появляется вновь через 7—11 дней. Однако в течение нескольких недель он выражен недостаточно четко, наблюдается удлинение латентного периода рефлекса и некоторое увеличение объема остаточного молока.— *Прим. ред.*

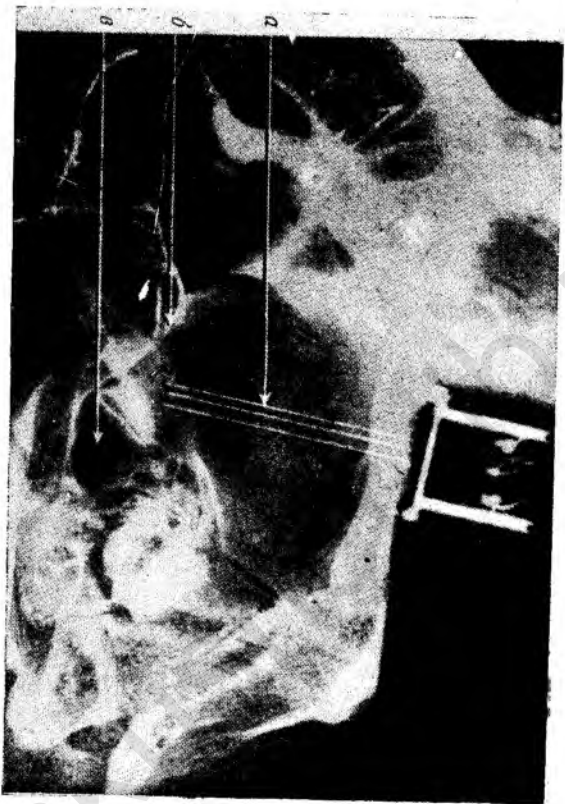
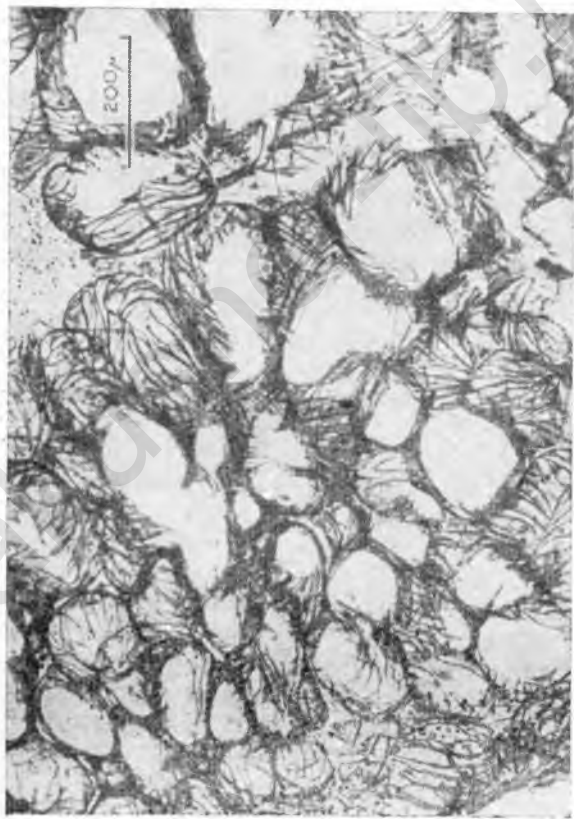


Фото 13. Рентгено снимок головы козы, на котором показано положение электродов, введенных в гипоталамус (фото любезно предоставлено Д-ром Андерссоном):
а — электроды; б — перекрест зрительных нервов; в — гипофиз.

Фото 14. Толстый срез (75 μ) части дольки козьей молочной железы, зафиксированной в растянутом состоянии. Видны миоэпителиальные клетки, окрашенные серебром [32].



показывают количество молока, ежедневно получаемого потомством после первой инъекции окситоцина. Из кривых, приведенных на рисунке, видно, что скорость роста потомства крысы с удаленным нейрогипофизом была почти нормальной. Важным моментом, заслуживающим внимания, является временное, но немедленное прекращение роста крысят, после того как матери на 9-й день

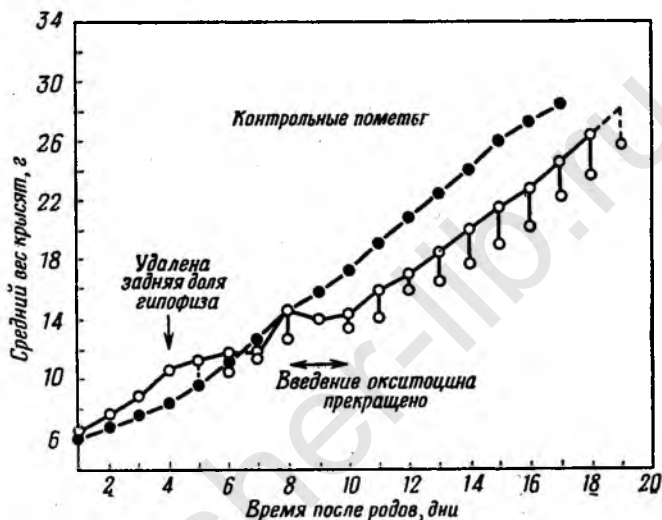


Рис. 30. Кривая роста помета крысы, у которой на 4-й день лактации был удален нейрогипофиз и которой три раза в сутки инъекцировали окситоцин (по неопубликованным данным Кауи, цитированным Фолли [18]).

перестали вводить окситоцин. Интересные опыты Гарриса и Якобсон [20] также являются поучительными в отношении действия перерезки ножки гипофиза на выведение молока. Они показали, что у гипофизэктомированных крыс с пересаженной передней долей гипофиза, функционировавшей в организме в результате восстановления в ней портального и гипофизарного кровообращения, молоко в молочной железе имелось. Однако эти животные могли вскармливать своих детенышей только в том случае, если им регулярно делали инъекции экстракта задней доли гипофиза.

Из всего сказанного ясно, что данные в пользу нейроэндокринной регуляции молокоотдачи через посредство задней доли гипофиза достаточно многочисленны и в целом убедительны.

Природа гормона молокоотдачи. Перейдем теперь к рассмотрению природы гормона молокоотдачи.

Хотя как окситоциновая, так и вазопрессорная фракции экстрактов задней доли гипофиза обладают активностью в отношении выведения молока, было установлено, что окситоциновая фракция в этом отношении намного активнее, нежели вазопрессорная. Это обстоятельство явилось основанием для утверждения, принятого теперь большинством специалистов, работающих в данной области, что окситоцин является естественным гормоном молокоотдачи. Однако, по данным Тэрнера и Купера [40], Кросса и Гарриса [12] и Андерссона [2], активность вазопрессорного препарата «питрессина» равна примерно 20% активности окситоцинового препарата «питоцина», что намного больше, чем можно было бы отнести за счет примеси окситоцина, которая, по заявлению фирмы, производящей эти препараты (Парк, Дэвис и К^о), составляет не более 5%.

Для объяснения полученных ими результатов Тэрнер и Купер [40] выдвинули следующие альтернативные положения: либо активность в отношении выведения молока является свойством, присущим как окситоцину, так и вазопрессину, либо гормон молокоотдачи является особым и отдельным веществом задней доли гипофиза. Однако Андерссон [2] пытается объяснить указанное расхождение, допуская, что небольшая степень окситоциновой активности присуща самому вазопрессину и что окситоциновое действие и способность вызывать выведение молока являются биологическими свойствами одного и того же гормона задней доли гипофиза. Он высказал предположение, что если после инъекции окситоцина или вазопрессина из крови за определенное время исчезают равные количества того и другого, то потеря небольшой способности вызывать выведение молока, связанной с относительно большим количеством вазопрессина, будет пропорционально меньшей, чем потеря этой способности, связанной с относительно малым количеством окситоцина. Согласно этому взгляду, указанное

расхождение объясняется тем, что окситоциновую активность обычно определяют *in vitro* (окситоцин вызывает сокращение отрезков рога матки), тогда как активность в отношении молокоотдачи определяют *in vivo* по реакции определенных систем организма. Уиттлстон [46] установил, что способность различных окситоциновых препаратов вызывать выведение молока пропорциональна их окситоциновой активности, препараты же вазопрессина, включая полученный дю Виньо высокоочищенный полипептид вазопрессина, обнаруживают более высокую способность вызывать молокоотдачу, чем можно объяснить их окситоциновой активностью. Эти результаты наводят на мысль, что некоторая способность вызывать молокоотдачу присуща молекуле вазопрессина. Подобный же вывод вытекает из работы Кросса и ван Дайка [13], которые изучали способность полученных дю Виньо высокоочищенных полипептидов окситоцина и вазопрессина вызывать выведение молока у крольчих.

Я полагаю, что различию между способностью препаратов вазопрессина вызывать выведение молока и их окситоциновой активностью не следует придавать чрезмерного значения по следующей причине. Кун [4] описал метод определения окситоциновой активности по снижению кровяного давления у наркотизированной курицы. При испытании по этому методу экстрактов задней доли гипофиза, в которых преобладает вазопрессин, получают более высокие показатели окситоциновой активности, чем при применении стандартного метода определения этой активности по сокращению мышцы матки *in vitro*. Так, по сообщению дю Виньо [42], окситоциновая активность очищенного вазопрессинового полипептида при испытании по кровяному давлению у курицы оказалась в три раза большей, чем при испытании по сокращению мышцы матки. Кун допускал возможность того, что вазопрессин при наличии его в избытке может ослаблять реакцию мышцы матки *in vitro*, так что в этом случае окситоциновая активность занижается. С другой стороны, результаты, полученные Стрехеном и Уорингом [37], показывают, что при испытании по методу определения кровяного давления у курицы окситоциновая активность может при некоторых обстоятельствах оказаться завышенной. Все дело в том, что имеющиеся в настоящее время методы определения окситоцина ненадежны.

В этой связи представляют интерес показатели для высокоочищенных полипептидов окситоцина и адиуретина-вазопрессина, приводимые ван Дайком, Адамсонсом и Энгелем [15] в их табл. 1, ибо в отношении адиуретина-вазопрессина определения, сделанные по выведению молока у крольчих и по снижению кровяного давления у курицы, дали совпадающие результаты, тогда как испытание на матке крысы дало значительно более низкие показатели. При испытании же окситоцина все три метода дали одинаковые результаты.

Наиболее приемлемое объяснение полученных данных заключается, по-видимому, в том, что способность вызывать молокоотдачу и окситоциновая активность являются проявлениями одной и той же биологической активности, характерной для окситоцинового полипептида, и что обоими этими свойствами в какой-то мере обладает также и вазопрессинный полипептид. Маловероятно, чтобы вазопрессин являлся естественным гормоном молокоотдачи, так как Питерс и Коуссенс [29] у коров, а Кросс [7] у крольчих установили, что у лактирующих животных антидиуретическая реакция может быть вызвана такими количествами экстракта задней доли гипофиза, которые слишком малы, чтобы вызвать выведение молока. Кроме того, как указывалось выше, у лактирующих коров легкий испуг подавляет антидиуретические явления, наступающие при сосании, не тормозя при этом рефлекса молокоотдачи [29]. Наконец в связи с этим обстоятельством следует отметить, что дю Виньо и сотр. [43] описали синтез одного полипептида, обладающего как окситоциновым действием, так и способностью вызывать выведение молока.

Эффекторная сократимая ткань молочной железы. В заключение кратко рассмотрим природу эффекторной сократимой ткани молочной железы. Эта сторона рефлекса молокоотдачи в результате новых работ основательно изучена. Еще совсем недавно многие авторы рассматривали гладкую мышечную ткань как единственный способный к сокращению элемент. На основании довольно шатких данных предполагали, что эта ткань в молочной железе тесно связана с альвеолами и имеется в достаточно большом количестве, чтобы играть эффективную физиологическую роль в выжимании молока из альвеол. Однако в 1949 г. Ричардсон [32], тщательно изучив

гистологическое строение молочной железы козы, установил, что количество гладкой мышечной ткани, окружающей дольки, недостаточно для того, чтобы вызывать сокращение отдельных альвеол или целых долек.

Раньше гистологи принимали миоэпителиальные, или «корзинчатые», клетки, тесно связанные с альвеолами молочной железы, за клетки эктодермального происхождения и предполагали, по аналогии с клетками гладкой мышечной ткани, что они обладают способностью сокращаться. Однако впоследствии стали с некоторой неохотой признавать эти клетки эффекторной сократимой тканью, так как, до тех пор пока Ричардсон [32] не разработал способ их изучения при помощи импрегнации серебром, их морфологические свойства, количественное распределение и концентрация в определенных местах были не ясны. Исследования Ричардсона, проведенные сначала на молочной железе козы [32], а затем женщины, показали со всей убедительностью, что миоэпителиальные клетки повсюду в молочной железе теснейшим образом связаны с эпителием протоков и альвеол. Они лежат на эпителиальной стороне базальной мембраны, а их разветвляющиеся отростки образуют сетку на стороне, обращенной к строме альвеолярной поверхности, откуда и произошло это удачное название «корзинчатые» клетки. На фото 14, за которое, как и за остальные рисунки этой главы, мы весьма признательны Ричардсону, изображен толстый срез альвеолярной ткани вымени козы. Толстые срезы лучше всего подходят для изучения миоэпителия, так как можно выбрать такие поля, в которых части стенок альвеол видны с поверхности. На этом фото хорошо видны отростки миоэпителиальных клеток, черные от серебра. На фото 15 показана часть поверхности одной альвеолы при большом увеличении, где вблизи центра поля отлично видна миоэпителиальная сетка с ядром в одной из миоэпителиальных клеток. На фото видно, что эти клетки имеются в достаточно большом количестве, намного большем, чем предполагали раньше, чтобы признать за ними роль эффекторного органа в рефлексе молокоотдачи. Данные Ричардсона о наличии миоэпителия в молочной железе козы и женщины были затем подтверждены Линзеллом [25] у кошек и других видов животных. Представляется вероятным, что клетки «гладкой мускулатуры», описанные Суонсоном и Тэрне-

ром [38] двадцать лет назад в тонких срезах альвеолярной ткани молочной железы, в действительности были миоэпителиальными клетками Ричардсона, которые, как

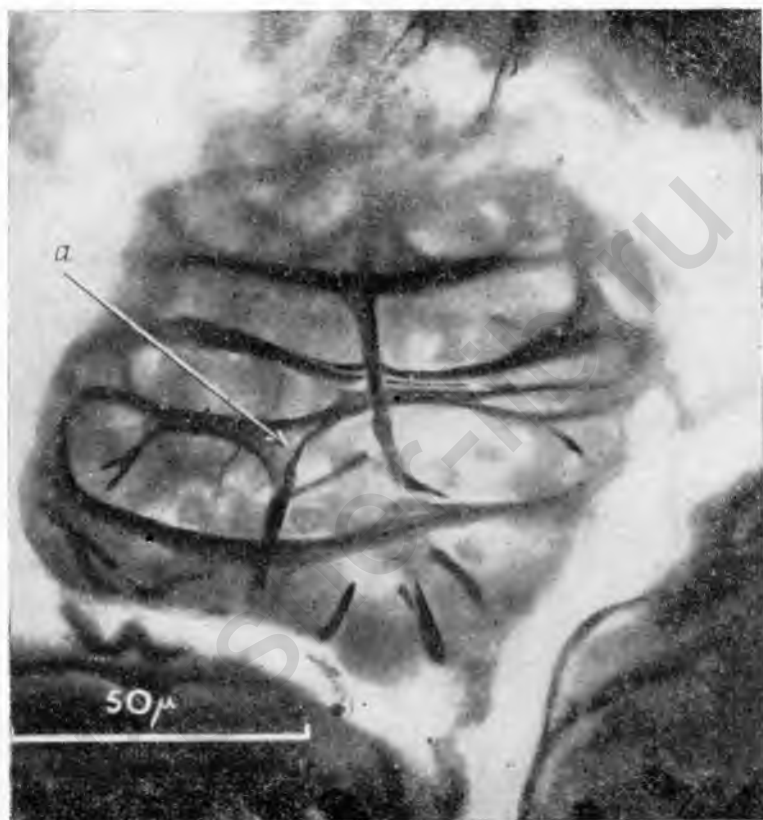


Фото 15. Фотоснимок части поверхности небольшой сократившейся альвеолы (козы). Видна миоэпителиальная клетка с ядром (а) и разветвляющимися отростками [32].

указывалось, лучше всего могут быть изучены в толстых срезах. В тонких срезах, как показано на фото 16, можно видеть в поперечном разрезе только разветвляющиеся отростки миоэпителиальных клеток.

Что касается возможной роли этих клеток в рефлексе молокоотдачи, то Ричардсон [32] показал, что их конфигурация изменяется, когда альвеолы после дойки спадаются (фото 17). На двух верхних снимках (фото 17) показаны срезы альвеолярной ткани обеих половин козьего вымени, причем на левом снимке показан срез из половины вымени, зафиксированной в состоянии растяжения перед дойкой, а на правом — из половины вымени, зафиксированной в спавшемся состоянии тотчас после дойки. Изменение формы и ориентации миоэпителиальных клеток после дойки хорошо видно на соответствующих нижних микрофотографиях. В результате тщательного изучения этих морфологических изменений Ричардсон [32] пришел к выводу, что ориентация миоэпителиальных клеток зависит от складок альвеолярного эпителия в молочной железе, «спавшейся» после дойки. Это положение больше согласуется со взглядом, что сморщивание альвеолярной стенки обуславливается активным сокращением миоэпителиальных клеток, чем с представлением, что эти клетки пассивно приспособляются к очертаниям альвеол, когда последние спадаются. Миоэпителиальные клетки встречаются также в большом количестве вблизи обращенной к строме поверхности эпителия протоков; здесь их сокращение приводит к расширению и укорочению протоков, уменьшая таким образом сопротивление прохождению молока и облегчая его выход из альвеолярной ткани. На фото 18 показан толстый срез молочной железы козы, в котором имеются части наружной стенки молочного протока, видимые с поверхности.

Вряд ли можно сомневаться в том, что эффекторной сократимой тканью молочной железы является миоэпителий, который, очевидно, играет важную роль в активном изгнании молока из альвеолярной ткани, хотя возможно, что известную роль в этом могут играть вазомоторные влияния. Хотя имеющиеся данные об этой роли миоэпителия и основательны, это все же косвенные данные, и вопрос нельзя считать окончательно решенным до тех пор, пока не будет разработан метод, позволяющий наблюдать непосредственно, в живой ткани молочной железы, экспериментально вызванные сокращения миоэпителия. Шаг на пути к этой желанной цели был недавно сделан Линзеллом [26], который наблюдал под микро-

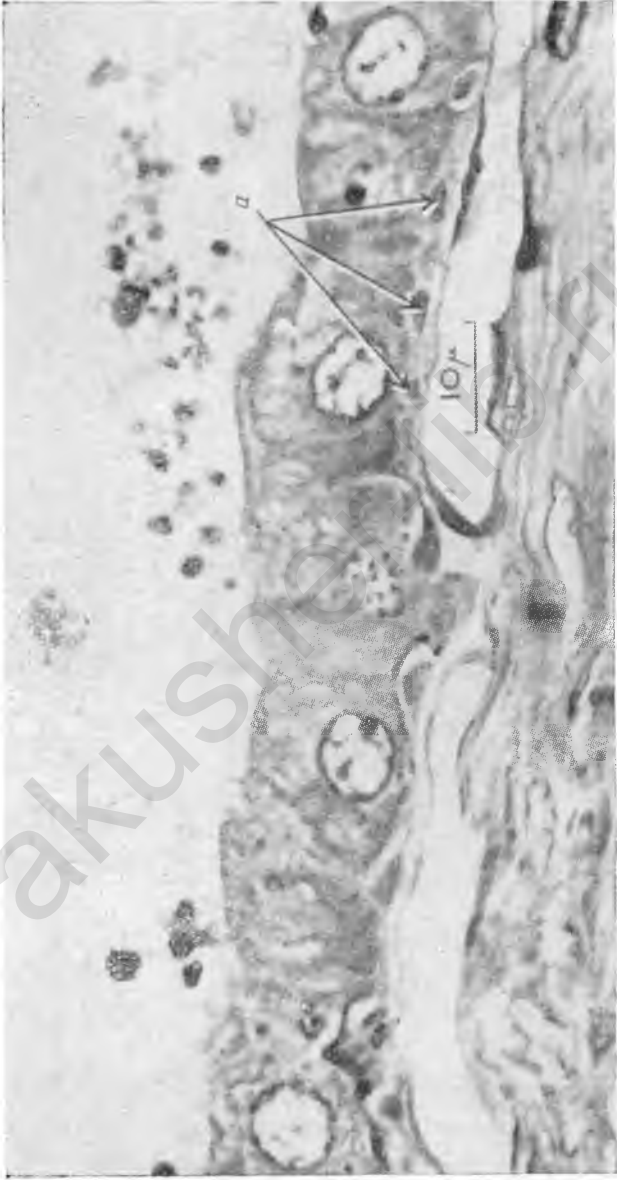


Фото 16. Тонкий срез вымени козы. Видны отростки миоэпителиальных клеток, разрезанные поперек и имеющие вид овальных или треугольных тел (а) [32].

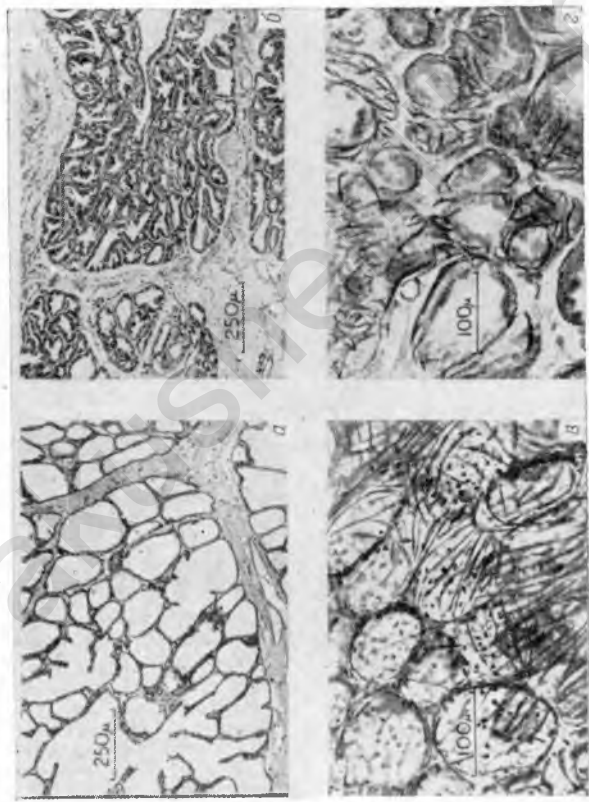


Фото 17. Срезы растянутой и спавшейся молочных желез козы.

а — часть долики из левой молочной железы, зафиксированной, когда она была растянута молоком; *б* — правая половина молочной железы, которая перед вскрытием была выдожена, насколько это возможно, полностью; обращают на себя внимание сократившиеся долики со спавшимися альвеолами и протоками, выстланными толстым складчатым эпителием; *в* — миозитидий на поверхности растянутого альвеол; срез сделан из той же левой половины железы, что указана выше (*а*); *г* — миозитидий на сократившихся альвеолах; срез сделан из той же правой половины железы, что показана выше (*б*) [32].

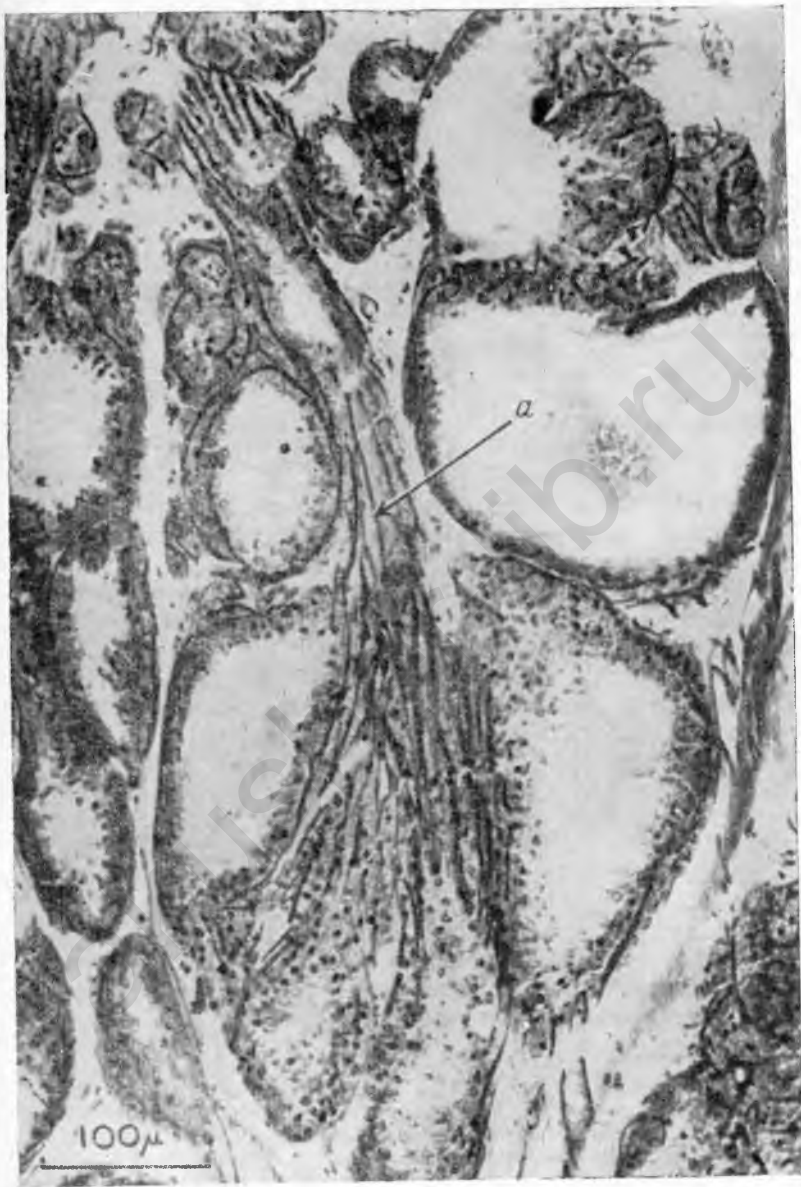


Фото 18. Продольное расположение миоэпителия во внутридольковом протоке (а), соединенном с несколькими растянутыми альвеолами [32].

скопом у живой мыши сокращение альвеол молочной железы, вызванное местным применением окситоцина и вазопрессина¹. Ричардсон [33] указал, что до тех пор, пока не станут лучше известны их реакция на фармакологические вещества, иннервация и другие свойства, желательно рассматривать миоэпителиальные клетки и гладкую мускулатуру молочной железы как отдельные физиологические элементы.

* * *

ДОПОЛНЕНИЕ АВТОРА К ГЛ. IV

Новые обзоры по вопросам физиологии сосания и доения и в особенности рефлекса молокоотдачи читатель найдет у Кауи и Фолли [53], Гарриса [66], Закса [86], Кауи и Фолли [54] и Кросса [55]. Более широкие аспекты относительно связи между нервной системой и молочной железой рассмотрены Барышниковым [49], Денамюром и Мартинэ [58] и Линзеллом [74].

Участие сегментарного рефлекса в выведении молока. Исследования, проведенные за последние годы в СССР, показывают, что в выведении молока из молочной железы, возможно, участвуют два рефлекса. Работы по этому вопросу слишком многочисленны, чтобы их можно было подробно обсудить здесь, но хороший обзор их сделан Барышниковым [49], а особенно детально — Заком [86], к прекрасной монографии которого читателю следует обратиться за дополнительными сведениями. Первый из двух упомянутых выше рефлексов, имеющий латентный период длительностью около 5 сек., является, как полагают, чисто нервным сегментарным рефлексом, вызывающим эвакуацию молока из широких молочных протоков путем двигательного воздействия на их стенки, чем облегчается действие второго, нейрогуморального рефлекса, вызывающего выведение молока из альвеол и

¹ Левицкая и Зотикова (Труды Института физиологии им. И. П. Павлова, IV, 1955) в опытах с витальной микроскопией молочной железы мыши изучили влияние ацетилхолина, адреналина и питуитрина на сократительные элементы альвеол и протоков. Они установили, что ацетилхолин и питуитрин вызывают сокращение альвеол и, возможно, активное расширение протоков, в то время как адреналин вызывает сужение протоков и их устьев, не оказывая заметного влияния на альвеолы. — *Прим. ред.*

мелких протоков. Полагают также, что рефлекторное сокращение гладкой мускулатуры происходит в ответ на стимулы, возникающие в железе между дойками, помогая, таким образом, перераспределению молока в вымени. Указанные выше исследования придают особо важное значение рефлекторным изменениям тонуса волокон гладких мышц в стенках цистерн, что позволяет последним вмещать значительные количества молока без существенного увеличения внутривыменного давления, которое могло бы задержать секрецию. В этом отношении вымя жвачного животного является весьма специализированным органом. Прежде чем покончить с вопросом о контроле молочной железы со стороны нервной системы, нужно указать, что условные рефлексы, связанные с сосанием и доением, являются предметом многочисленных исследований, проводившихся Грачевым [64, 65]. За дополнительными данными по этому вопросу следует обратиться к монографии Закса [86].

Экспериментальное изучение афферентных путей рефлекса молокоотдачи. В четвертой главе указывалось, что сосательный или доильный стимул оказывает антидиуретическое действие, равно как и вызывает выведение молока. Полагают, что выделение нейрогипофизом адиуретина (АДГ) — вазопрессина вызывается стимуляцией осморецепторов в гипоталамусе. Интересно поэтому отметить, что прежние данные, полученные Андерссоном [1], показавшие, что интраартериальная инъекция гипертонического раствора соли вызывает выведение молока у козы, не так давно были подтверждены Холландом, Кроссом и Сойером [72, 73] у крольчих и Пикфордом [79] — у сук.

Отделение молока может происходить и во время спаривания. Физиологические основы прежних наблюдений (Кауи и Фолли [54]) недавно изучали Дебакер и Питерс [56]. Они нашли, что раздражение влагалища растянутым баллоном вызывает отделение молока. Точно также массаж семенных пузырьков и ампул у барана вызывал выделение окситоцина из задней доли гипофиза. Кровь из яремной вены этого барана вводили лактирующей козе, которая реагировала на это выделением молока [57].

Недавние опыты (см. дополнение к гл. III) показали, что у овцы и козы вымя функционирует более или менее

нормально и после прекращения всех его связей с центральной нервной системой. Возникает вопрос, не существует ли различия между видами животных в отношении важности для лактации рефлекса молокоотдачи? Можно было бы сказать, что у жвачных условные раздражители могут особенно легко заменять сосательный или доильный стимул, если бы не тот факт, что некоторые из указанных опытов денервации были проведены на животных во время их первой беременности, что исключает всякую возможность выработки у животных условного рефлекса¹. Представляется вероятным, что у жвачных сокращение миоэпителиальных клеток может быть вызвано тщательным массажем вымени, необходимым для выведения молока.

Содержание окситоцина в нейрогипофизе в связи с лактацией. В главе IV упоминались эксперименты, показавшие, что доильный стимул или даже само состояние лактации не влияет на содержание гормонов в задней доле гипофиза у козы или у коровы. Однако новые работы, подтверждающие ранние наблюдения Диккера и Тайлера [60], показывают, что у мелких животных дело может обстоять иначе. Так, Ашер и Фромажо [48] сообщили, что у крыс до и во время родов содержится одинаковое количество АДГ — вазопрессина и окситоцина в задней доле гипофиза (по международному стандарту это имеет место в порошке, получаемом из задней доли гипофиза); через 24 часа после родов количество первого гормона увеличивается примерно в 3 раза и остается на этом уровне в течение всего лактационного периода. Это изменение приписывали снижению количества окситоцина в задней доле гипофиза. С другой стороны, данные, полученные Геллером [71] у крыс, совпадали с этими результатами, поскольку он также наблюдал уменьшение количества окситоцина в период лактации. Но количество АДГ — вазопрессина в задней доле гипофиза уменьшалось в такой же степени, и отношение количества АДГ — вазопрессина к количеству окситоцина, таким образом, не изменялось.

В последние годы систематически накаплиются данные, ведущие к отождествлению окситоцинового и АДГ-вазопрессорного действия с положительным нейро-

¹ Этот опыт был осуществлен Тверским.— *Прим. ред.*

секреторным веществом, по Гомори, содержащимся в аксонах супраоптикогипофизарного тракта. Современный взгляд сводится, по существу, к тому, что это нейро-секреторное вещество может служить связующим звеном для гормонов нейрогипофиза. Такому представлению способствует обнаружение связи между нейросекреторным веществом и лактацией. Опыты Брайтмена [52] на мышах, Стутинского [83] и Маландра [76] на крысах и Ракадо [80] на кошках, видимо, указывают на уменьшение количества нейросекреторного вещества во время лактации, по крайней мере на ранней стадии ее. Ряд цитологических изменений в нейрогипофизе описал Маландра [76]. С другой стороны, Драгер и Реннелс [61] не смогли найти никаких фактов, подтверждающих существенные изменения в связи с лактацией количества положительного вещества, по Гомори, в нейрогипофизе крысы.

Наличие в крови веществ, активных в отношении молокоотдачи. Если, как теперь полагают, рефлекс молокоотдачи представляет собою нейроэндокринную дугу, связанную с поступлением в кровь окситоцина, то в таком случае становится возможным обнаружить повышенное содержание окситоцина в крови после применения сосательного или доильного стимула. Однако недавние исследования, предпринятые для изучения содержания окситоцина в крови в связи с лактацией, дали результаты, трудно поддающиеся истолкованию.

По данным Хокера и Робертсона [69], в крови женщин, особенно во время беременности, содержится, кроме самого окситоцина, еще одно окситоциновое вещество, отличающееся от окситоцина тем, что оно не инактивируется тиагликолатом. Считалось, что источником этого второго окситоцинового вещества является гипоталамус, так как это вещество находили в крови женщин во время кормления грудью в больших количествах, чем окситоцин [70]. При исследовании лактирующих коров содержание обоих веществ в крови перед дойкой было таким же высоким, как во время дойки [69]. Через три часа после дойки в крови обнаруживали очень мало окситоцина, если только животные находились вдали от доильных помещений. Для объяснения этих фактов было высказано предположение, что условные стимулы, связанные с процессом доения, вызывают выделение обоих

веществ еще до начала доения. У лактирующих коз, однако, уровень окситоцина несколько повышался во время доения. Менее понятные результаты были получены в наблюдениях на лактирующих женщинах [67]. Общая окситоциновая активность крови, взятой перед самым кормлением грудью, существенно не отличалась от активности крови, взятой во время кормления грудью или между кормлениями. Кроме того, окситоциновая активность крови была у лактирующих женщин фактически такой же, как у нелактирующих. Исходя из этих результатов, автор настоящей книги был вынужден прийти к выводу, что, по крайней мере у женщин, ни окситоцин, ни второе окситоциновое вещество не имеют отношения к процессу выведения молока.

Ясно, что необходимы дополнительные исследования относительно содержания окситоцина в крови и его связи с сосательным или доильным стимулом. В первую очередь должны применяться более специфические методы исследования и, пожалуй, желательно, чтобы одним из описанных ниже методов определялась активность самой молокоотдачи, а не окситоциновая активность.

Изучение рефлекса молокоотдачи у женщин. В последнее время были разработаны способы изучения давления в молочной железе у женщин, которые позволяют исследовать влияние сосательного стимула и введения окситоцина различными путями. Гинецинский, Васильева, Закс, Соколова и Соо [63] избегают вставлять канюлю в сосок, а определяют упругость (эластичность) груди. Этот метод, при помощи которого можно получить такие же данные, как путем определения давления внутри молочной железы, применялся для изучения скорости накопления молока между кормлениями, а также для различных аспектов рефлекса молокоотдачи. Сика-Бланко, Мендец-Бауэр, Сала, Кабо и Кальдейро-Барсиа [81] разработали метод, при котором применяется вставление канюли в сосок и электронное измерение давления внутри молочной железы. Эти авторы изучали ответную реакцию молочной железы женщины на введение окситоцина на разных стадиях беременности и лактации.

Опыты с веществами, участвующими в выведении молока. Ван Дайк, Адамсонс и Энгель [62], Берде и Черлетти [51] и Мендец-Бауэр и Карбалло [78] описали методы

испытания веществ, участвующих в выведении молока, основанные на определении изменений давления внутри грудной железы у крольчихи после внутривенного введения испытуемого раствора. В лаборатории автора настоящей книги Тиндал и Йокаяма добиваются высокой чувствительности этого метода, используя морскую свинку и инъецируя испытуемый раствор непосредственно в артерию, снабжающую кровью молочную железу, в которую вставлена канюля.

Мендец-Бауэр, Кабо и Кальдейро-Барсиа [77] описали метод испытания *in vitro* окситоцина, измеряя величину сокращения кусочков молочной железы от лактирующих крольчих. Несколько сходный метод с применением кусочков молочной железы лактирующих крыс был позднее описан Смитом [82], который отметил, что хотя этот метод не особенно чувствителен (порог — 2—4 м. е.), он имеет то преимущество перед методами, применяемыми *in vivo*, что более специфичен для окситоцина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andersson B., Acta physiol. scand., 23, 1, 8, 1951.
2. Andersson B., Acta physiol. scand., 23, 24, 1951.
3. Braude R., Mitchell K. G., J. Endocrin., 8, 238, 1952.
4. Coon J. M., Arch. Int. Pharmacodyn., 62, 79, 1939.
5. Cowie A. T., Folley S. J., Cross B. A., Harris G. W., Jacobsohn D., Richardson K. C., Nature, Lond., 168, 421, 1951.
6. Cowie A. T., Folley S. J., Richardson K. C., Lancet, 267, 601, 1954.
7. Cross B. A., Nature, Lond., 166, 612, 1950.
8. Cross B. A., J. Endocrin., 9, 7, 1953.
9. Cross B. A., J. Endocrin., 12, 15, 1955.
10. Cross B. A., J. Endocrin., 12, 29, 1955.
11. Cross B. A., Harris G. W., J. Physiol., 113, 35P, 1951.
12. Cross B. A., Harris G. W., J. Endocrin., 8, 148, 1952.
13. Cross B. A., Dyke H. B. van, J. Endocrin., 9, 232, 1953.
14. Denamur R., Martinet J., C. R. Soc. Biol., Paris, 147, 1217, 1953.
15. Dyke H. B. van, Adamsons K., Engel S. L., Recent Progr. Hormone Res., 11, 1, 1955.
16. Ely F., Petersen W. E., J. Dairy Sci., 24, 211, 1941.
17. С. Дж. Фолли

17. Folley S. J., *Brit. med. Bull.*, **5**, 142, 1947.
18. Folley S. J., *Recent Progr. Hormone Res.*, **7**, 107, 1952.
19. Gaines W. L., *Amer. J. Physiol.*, **38**, 285, 1915.
20. Harris G. W., Jacobsohn D., *Proc. Roy. Soc. B.*, **139**, 263, 1952.
21. Houssay B. A., *C. R. Soc. Biol., Paris*, **120**, 496, 1935.
22. Ingelbrecht P., *C. R. Soc. Biol., Paris*, **120**, 1369, 1935.
23. Kalliala H., Karvonen M. J., *Ann. Med. Exp. Fenn.*, **29**, 233, 1951.
24. Kalliala H., Karvonen M. J., Leppänen V., *Ann. Med. Exp. Fenn.*, **30**, 96, 1952.
25. Linzell J. L., *Anat. Lond.*, **86**, 49, 1952.
26. Linzell J. L., *J. Physiol.*, **130**, 257, 1955.
27. Newton M., Newton N. R., *J. Pediat.*, **33**, 698, 1948.
28. Ott I., Scott J. C., *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, **8**, 48, 1911.
29. Peeters G., Coussens R., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **84**, 209, 1950.
30. Peeters G., Massart L., Coussens R., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **75**, 85, 1947.
31. Petersen W. E., Ludwick T. M., *Fed. Proc.*, **1**, 66, 1942.
32. Richardson K. C., *Proc. roy. Soc. B*, **136**, 30, 1949.
33. Richardson K. C., *J. Endocrin.*, **6**, XXV, 1949.
34. Richardson K. C., *Colloq. Int. C. N. R. S.*, XXXII, 1950, p. 167, 1951.
35. Schäfer E. A., *Quart. J. exp. Physiol.*, **6**, 17, 1913.
36. Smith P. E., *Amer. J. Physiol.*, **99**, 345, 1932.
37. Strahan R., Waring H., *Austral. J. exp. Biol. med. Sci.*, **32**, 193, 1954.
38. Swanson E. W., Turner C. W., *J. Dairy Sci.*, **24**, 635, 1941.
39. Tgetgel B., *Schweiz. Arch. Tierheilk.*, **68**, 335, 369, 1926.
40. Turner C. W., Cooper W. D., *Endocrinology*, **29**, 320, 1941.
41. Usuelli F., Piana G., *Riv. Zootec., Firenze*, **25**, 69, 107, 140, 1952.
42. Vigneaud V. du, 2^{em} Congr. Int. Biochim. (4), p. 20, 1952.
43. Vigneaud V. du, Ressler C., Swan J. M., Roberts C. W., Katsoyannis P. G., Gordon S., *J. Amer. chem. Soc.*, **75**, 4879, 1953.
44. Waller H., *Clinical Studies in Lactation*, London, Heinemann, 1938.
45. Whittlestone W. G., *N. Z. J. Sci. Tech.*, A **32**, No. 5, 1, 1951.
46. Whittlestone W. G., *J. Endocrin.*, **8**, 89, 1952.
47. Whittlestone W. G., Bassett E. G., Turner C. W., *J. Dairy Sci.*, **35**, 889, 1952.

48. Acher R., Fromageot C., in «The neurohypophysis» (ed. H. Heller), p. 39, Butterworth, London, 1957.
49. Барышников И. А., Проблемы физиологии центральной нервной системы, стр. 62—72, Москва — Ленинград, АН СССР, 1957.
50. Benson G. K., Folley S. J., *J. Endocrin.*, **16**, 189, 1957.
51. Berde B., Cerletti A., *Gynaecologia*, Basel, **144**, 275, 1957.
52. Brightman M. W., *Anat. Rec.*, **121**, 268, 1955.
53. Cowie A. T., Folley S. J., in *The neurohypophysis* (ed. H. Heller), p. 183, Butterworth, London, 1957.
54. Cowie A. T., Folley S. J., in *Sex and internal secretions*, 3rd ed. (ed. W. C. Young), chap. 10, Williams and Wilkins, Baltimore, 1961.
55. Cross B. A., in *Milk: the mammary gland and its secretion* (ed. S. K. Kon and A. T. Cowie), vol. 1, chap. 6, Academic Press, New York and London, 1961.
56. Debackere M., Peeters G., *Arch. int. Pharmacodyn.*, **123**, 462, 1960.
57. Debackere M., Peeters G., *Naturwissenschaften*, **47**, 329, 1960.
58. Denamur R., Martinet J., *Arch. Sci. physiol.*, **13**, 271, 1959.
59. Denamur R., Martinet J., *C. R. Acad. Sci., Paris*, **248**, 743, 860, 1959.
60. Dicker S. E., Tyler C., *J. Physiol.*, **120**, 141, 1953.
61. Drager G. A., Rennels E. G., *Anat. Rec.*, **121**, 287, 1955.
62. Dyke H. B. van, Adamsons K., Engel S. L., *Recent Progr. Hormone Res.*, **11**, 1, 1955.
63. Гинёцинский А. Г., Васильева Е. Ф., Закс М. Г., Соколова М. М., Соо Е. А., *Акушерство и гинекология*, **5**, 104, 1958.
64. Грачев И. И., *Вестник Ленинградского университета*, **4**, 87, 1953.
65. Грачев И. И., *Вестник Ленинградского университета*, **21**, 110, 1958.
66. Harris G. W., *Proc. Roy. Soc. Lond. B*, **149**, 336, 1958.
67. Hawker R. W., *J. clin. Endocrin.*, **18**, 54, 1958.
68. Hawker R. W., Roberts V. S., *Brit. vet. J.*, **113**, 459, 1957.
69. Hawker R. W., Robertson P. A., *Endocrinology*, **60**, 652, 1957.
70. Hawker R. W., Robertson P. A., *J. clin. Endocrin.*, **17**, 448, 1957.
71. Heller H., in *Recent progress in the endocrinology of reproduction* (ed. C. W. Lloyd), p. 365, Academic Press, New York and London, 1959.

72. Holland R. C., Cross B. A., Sawyer C. H., Amer. J. Physiol., **196**, 791, 1959.
73. Holland R. C., Cross B. A., Sawyer C. H., Amer. J. Physiol., **196**, 796, 1959.
74. Linzell J. L., Physiol. Rev., **39**, 534, 1959.
75. Lloyd C. W., Recent Progress in the Endocrinology of Reproduction, p. 457, New York, London, Academic Press, 1959.
76. Malandra B., Z. Zellforsch., **43**, 594, 1956.
77. Mendez-Bauer C., Cabot H. M., Caldeyro-Barcia R., Science, **132**, 299, 1960.
78. Mendez-Bauer C. J., Carballo M. A., Congr. Uruguayo Ginecologia, **2**, 291, 1957.
79. Pickford M., J. Physiol., **152**, 515, 1960.
80. Racadot J., C. R., Soc. Biol. Paris, **151**, 764, 1957.
81. Sica-Blanco Y., Mendez-Bauer C., Sala N., Cabot H. M., Caldeyro-Barcia R., Arch. Ginec. Obstet., **17**, 63, 1959.
82. Smith M. W., Nature, Lond., **190**, 541, 1961.
83. Stutinsky F., Ann. Endocr. Paris, **14**, 722, 1953.
84. Тверской Г. Б., ДАН СССР, **123**, 1137, 1958.
85. Тверской Г. Б., Журнал общей биологии, **18**, 169, 1958.
86. Закс М. Г., Физиология двигательного аппарата молочной железы сельскохозяйственных животных, Москва — Ленинград АН СССР, 1958.

Глава V

БИОСИНТЕЗ МОЛОЧНОГО ЖИРА И ЕГО ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Ранние теории происхождения молочного жира. Из трех важных составных частей молока — казеина, жира и лактозы — больше всего до сих пор известно о биосинтезе молочного жира, и настоящая глава будет посвящена рассмотрению этого вопроса. Молочная железа весьма активно синтезирует жир, и удивительно, что до последнего времени биохимики, интересующиеся липогенезом, уделяли этой ткани относительно мало внимания¹. Тем не менее недавние исследователи в области изучения синтеза жира в молочной железе в значительной степени способствовали, как я надеюсь показать, пониманию липогенеза вообще.

Начнем с обсуждения различных взглядов, которых придерживались в разное время относительно природы предшественников молочного жира, приносимых в молочную железу с кровью. Много лет назад Мейгс, Блатеруик и Керри [37] выдвинули теорию о том, что предшественником молочного жира является фосфолипидная фракция липидов крови. Если это верно, то лактирующее вымя, указывали они, должно поглощать более чем достаточно фосфора фосфолипидов для образования неорганического фосфата молока. Эти авторы полагают, что результаты их опытов дали веские доказательства в пользу этой теории, так как они установили, что у лактирующих коров в крови яремной вены содержится больше неорганического фосфата, чем в крови молочной вены. Однако в последующих исследованиях [31, 25], в которых у лактирующих коров сравнивали состав артериальной крови с составом крови молочной вены, не

¹ То же относится к синтезу белков и углеводов.

было получено никаких доказательств того, что вымя поглощает фосфор фосфолипидов; более того, всеми признавалось, что в артериальной крови содержится больше неорганического фосфата, чем в крови молочной вены. Поколебленная, таким образом, гипотеза Мейгса была окончательно опровергнута Эйтенем и Хевеши [4], которые в одном из самых ранних опытов применения радиоактивного фосфора в биохимических исследованиях показали, что неорганический фосфат плазмы крови является непосредственным предшественником неорганического фосфата молока.

В то же время результаты этих исследований артериальной и венозной крови [15, 31, 36] показали, что единственной фракцией липидов крови, которая претерпевает значительное уменьшение при прохождении через лактирующее вымя, является фракция нейтрального жира, т. е. глицериды и, возможно, холестериновые эфиры; в соответствии с этим стали уделять внимание глицеридам крови как предшественникам глицеридов молока.

В этой связи необходимо указать, что структура глицеридов молочного жира имеет некоторые характерные особенности, отличающие его от жиров, находимых в других частях организма животного. Глицериды молока, в частности у травоядных животных, содержат значительные молярные доли насыщенных низкомолекулярных жирных кислот, C_4 — C_{12} , которые не обнаруживаются в жировых депо животного. Ясно, что любая приемлемая теория биосинтеза молочного жира должна объяснить наличие в молочном жире этих низкомолекулярных кислот. Естественно поэтому, что об их происхождении высказывалось много догадок.

Теория, согласно которой молочный жир образуется непосредственно из глицеридов крови и которая была общепринята до совсем недавнего времени, базировалась на двоякого рода положениях. С одной стороны, имелись данные, полученные в уже упоминавшихся исследованиях артериальной и венозной крови, проведенных на вымени лактирующих коров. Эти исследования показали, что лактирующее вымя коровы поглощает в значительном количестве нейтральные жиры крови, и некоторые авторы, особенно Шоу и Петерсен [49], утверждали, что количество поглощаемого жира крови

более чем достаточно для образования молочного жира. Таким образом, эти авторы пришли к выводу, что некоторые абсорбированные выменем жирные кислоты глицеридов крови подвергаются под действием окислительных процессов частичной деградации, причем получающиеся в результате этого обломки жирных кислот представляют собой низкомолекулярные кислоты глицеридов молока. Это представление о происхождении низкомолекулярных жирных кислот молока согласовалось с теорией, предложенной ранее под совсем другим углом зрения Хилдичем [27], доводы которого основывались на обширных и тщательных химических исследованиях структуры глицеридов молочного жира (см, также [2]). Детальное обсуждение выдающихся работ Хилдича и его сотрудников по химии молочного жира, которое могло бы показать, насколько эти работы способствовали развитию этой отрасли химии, выходит за рамки настоящей главы. Поэтому можно лишь сказать, что указанные исследования выявили существование интересных связей между долей глицеридов молока, содержащих только насыщенные жирные кислоты, и долей насыщенных жирных кислот в общей сумме кислот, причем среди естественных жиров эти связи характерны только для жиров молока и жиров жировых депо животных. Короче говоря, Хилдич и его сотрудники установили, что во всех случаях, когда в молекуле глицерида молочного жира встречается кислотный остаток с короткой цепью, следовало бы ожидать обнаружения олеинового остатка при условии, что этот глицерид являлся компонентом жира тела животного. Эти количественные связи привели Хилдича к выводу, что содержащиеся в глицеридах крови высокомолекулярные жирные кислоты, в частности олеиновая кислота, распадаются в вымени под действием окислительно-восстановительных процессов, в результате чего образуются входящие в состав молочного жира низкомолекулярные кислоты, а также ненасыщенные жирные кислоты ряда C_{10} — C_{16} , имеющие двойную связь в том же положении, что и в олеиновой кислоте, следы которой встречаются в молоке коровы.

Кроме упоминавшейся выше разницы в содержании нейтральных жиров крови, полученной при исследовании артериальной и венозной крови вымени, имеются и другие наблюдения, согласующиеся с теорией Хилдича. В

качестве примера можно назвать вызываемое истощением [50] или скармливанием рыбьего жира [28] уменьшение в молочном жире концентрации низкомолекулярных кислот, сопровождающееся одновременным увеличением концентрации олеиновой кислоты. Однако ни одно из доказательств того, что содержащиеся в молочном жире низкомолекулярные кислоты образуются в результате деградации высокомолекулярных кислот, происходящих из глицеридов крови, не является решающим, хотя и нет оснований подвергать сомнению вытекающий из исследований артериальной и венозной крови вывод о том, что лактирующее вымя поглощает из крови значительное количество нейтральных жиров. Можно предполагать, что по крайней мере некоторая часть этих жиров крови идет на образование молочного жира, и весьма возможно, что какая-то часть жирных кислот молока, величина которой в настоящее время неизвестна, поступает в вымя из крови в виде таковых. Однако связанный с этим вопрос, служит ли окислительное укорочение цепей полученных таким путем кислотных групп важным элементом жирового обмена в вымени, является значительно более спорным в свете новых данных, привлечших внимание к происходящим в вымени синтетическим процессам, имеющим важное значение. В этой связи представляют интерес опыты Аппеля, Бёма, Кейля и Шиллера [3] с синтетическими жирными кислотами, молекулы которых содержат нечетное число атомов углерода. При скармливании таких ненатуральных кислот лактирующим овцам в молочном жире не обнаруживали жирных кислот, имеющих цепь с нечетным числом атомов углерода менее 11; это позволяет предполагать, что укорочение цепи натуральных жирных кислот до уровня ниже 10 атомов углерода в вымени в значительных размерах, вероятно, не происходит. Если это так, то тогда входящие в состав молочного жира низкомолекулярные кислоты должны образовываться в результате какого-то процесса, иного, чем деградация высокомолекулярных кислот.

Синтез жирных кислот в молочной железе. В последнее время исследователи обратили внимание на возможность того, что большая часть жирных кислот молока образуется в самом вымени путем синтеза из «малых» молекул. На то, что в молочной железе может происходить превращение углеводов в жиры, впервые указали

более 20 лет назад Грэхем, Хаучин, Петерсон и Тэрнер [24], которые изучали артерио-венозную разницу на содержание кислорода и углекислоты в крови, омывающей вымя лактирующей козы, и получили величины дыхательного коэффициента для вымени, превышавшие единицу. Обычно считают, что дыхательный коэффициент больше единицы указывает на синтез бедных кислородом веществ, таких, как жир, из богатых кислородом веществ, какими являются углеводы. Эти данные были позднее подтверждены Рейнеке, Стоунцифером и Тэрнером [46], которые, кроме того, установили, что голодание снижает дыхательный коэффициент вымени козы до величины, меньшей чем единица.

Так как из прежних опытов Смита и Дастюра [50] с лактирующими коровами было известно, что голодание приводит к серьезному уменьшению содержания в молочном жире низкомолекулярных кислот, то из полученных ими данных Рейнеке и другие сделали вывод, что в вымени низкомолекулярные кислоты образуются из углеводов.

В нашей лаборатории мы показали, что срезы молочной железы лактирующих крыс, мышей, морских свинок и кроликов активно дышат при добавлении к инкубационной среде одной лишь глюкозы и дают дыхатель-

ный коэффициент больше единицы [21]. Некоторые из полученных нами средних величин дыхательного коэффициента срезов молочной железы этих видов животных при инкубировании их в среде с глюкозой приведены в табл. 15. Полученные результаты мы истолковали как доказательство того, что ткань молочной железы этих видов животных способна *in vitro* осуществлять синтез жира из углеводов.

Таблица 15
Дыхание срезов молочной железы
в присутствии глюкозы
(0,3%) [21]

Животные	$-O_2$	Дыхательный коэффициент
Мышь	16,0	1,94
Крыса	9,3	1,53
Морская свинка	9,0	1,17
Кролик	6,6	1,45
Овца	3,9	0,88
Коза	4,6	0,86
Корова	3,5	0,80

Данные, приведенные в табл. 15, показывают также, что в противоположность ткани молочной железы нежвачных животных срезы ткани лактирующего вымени овец, коз и коров поглощают в присутствии глюкозы относительно мало кислорода, и величина их дыхательного коэффициента меньше единицы [21, 22]. Это обстоятельство указывает на то, что хотя углеводы и могут быть важным субстратом для синтеза жира в молочной железе нежвачных животных, они, вероятно, играют весьма малую роль в метаболизме жирных кислот в вымени жвачных. Этот вывод был впоследствии подтвержден в нашей лаборатории в опытах, проведенных совместно с Болмейн и Гласкокком. В этих опытах срезы молочной железы инкубировались с веществами, мечеными радиоактивными изотопами, в том числе с глюкозой, равномерно меченой C^{14} . Определение содержания изотопа в жирных кислотах, выделенных из срезов после их инкубирования в течение 3 час. в смеси ацетата и глюкозы, причем эти вещества были мечены разными изотопами (ацетат — C^{13} и H^3 , глюкоза — C^{14}), дало нам возможность сделать определенные выводы об относительном участии углерода глюкозы и ацетата в образовании жирных кислот, синтезированных тканью во время этого опыта [9]. Сводка полученных нами данных относительно использования глюкозы приведена в табл. 16. Из этих данных видно, что, в то время как при содержании в инкубационной среде ацетата и глюкозы последняя дает около 60% углерода жирных кислот, синтезируемых срезами молочной железы крысы, участие глюкозы в образовании жирных кислот, синтезируемых срезами молочной железы овцы, совершенно незначительно и на углерод глюкозы приходится не более 3% углерода этих жирных кислот. Вывод, что углеводы не являются основным источником жирных кислот, синтезируемых молочной железой жвачных, отнюдь не находится в противоречии с высоким дыхательным коэффициентом, обнаруживаемым у вымени жвачных *in vivo*, ибо ясно, что использование ацетата для синтеза жира может обусловить высокий дыхательный коэффициент, так как ацетат является таким же «богатым» кислородом веществом, как углеводы.

Попьяк, Хантер и Френч [43] изучали на лактирующей молочной железе крольчих *in vivo* включение угле-

Включение углерода глюкозы в состав жирных кислот
срезом лактирующей молочной железы, инкубированных
с $\text{CH}_3\text{C}^{13}\text{OONa}$ и C^{14} -глюкозой [9]

Животные	Углерод глюкозы, включенный в смесь жирных кислот срезом за 3 часа, мг/100 мг	Процент полученного от глюкозы углерода жирных кислот, синтезированных во время опыта
Крыса	1,8	62
Овца	0,2	3

рода глюкозы в жирные кислоты молочного жира. Они вводили лактирующим крольчихам глюкозу, равномерно меченную C^{14} , и выделяли из их молока радиоактивные жирные кислоты. Определение удельной радиоактивности летучей фракции жирных кислот молока позволило им заключить, что в течение 6 час. после инъекции глюкозы около 25% углерода низкомолекулярных жирных кислот образовалось за счет глюкозы. Эти данные не противоречат результатам, полученным в наших опытах со срезами молочной железы крыс.

Мысль о том, что ацетат является важным материалом для синтеза жирных кислот в молочной железе, возникла лишь в последние годы. Теперь это кажется чем-то само собой разумеющимся, но 11 лет назад, когда эта идея впервые возникла в нашей лаборатории, дело обстояло иначе. В целях сохранения в какой-то степени исторической перспективы, может быть, интересно вспомнить те три обстоятельства, которые привели к возникновению этой плодотворной идеи. Первым было то, что Риттенберг и Блох [47] и другие, применив ацетат, меченный сначала дейтерием, а позднее C^{14} , показали, что печень активно включает ацетат в цепи жирных кислот. Вторым обстоятельством явилось получение ныне покойным Джозефом Баркрофтом и его школой (см. Элсен и Филлипсон [18]) данных о том, что в рубце жвачных микроорганизмы сбраживают полисахариды корма, в результате чего образуются летучие жирные кислоты, больше всего — ацетата. В настоящее время известно, что значительная часть образовавшегося таким

путем ацетата всасывается в кровь, в результате этого в артериальной крови образуются значительные концентрации ацетата. Следовательно, ацетат, возникающий вследствие переваривания корма, следует считать важным метаболитом в организме жвачных. Наконец, хими-

Таблица 17

Содержание низкомолекулярных жирных кислот ($C_4—C_8$) в молочном жире разных видов животных и человека [27]

	Число Рейхерта-Мейссля
<i>Жвачные</i>	
Корова . . .	33—36
Буйволица . .	26—34
Овца	23—33
Коза	20—29
Верблюдица . .	16,4
<i>Нежвачные</i>	
Крольчиха . .	16,1
Ослица	13,1
Лошадь	7,0
Кошка	4,4
Мышь	2,9
Человек	1,4—3,4
Свинья	1,7
Собака	1,2

ческими исследованиями Хилдича и других установлено, что у жвачных по сравнению с другими травоядными животными молочный жир отличается относительно высоким содержанием низкомолекулярных кислот. Это видно из табл. 17, взятой из работ Хилдича [27], в которой приведены числа Рейхерта-Мейссля для молочного жира разных видов животных. Число Рейхерта-Мейссля является мерилем летучих жирных кислот, отгоняемых с паром, — масляной и капроновой. Последние два из указанных обстоятельств, вместе взятые, навели автора этой книги и его сотрудников (см. Молпресс [32]) на мысль, что содержащиеся в молоке жвачных низкомолекулярные кислоты могут образовываться путем последовательной конденсации молекул ацетата и могут поэтому рассматриваться как промежуточные стадии в синтезе

высокомолекулярных кислот, осуществляемом путем подобной же постепенной конденсации.

Первые попытки получить данные в пользу этой гипотезы происхождения низкомолекулярных кислот, с тем чтобы разобраться в механизме образования молочного жира, не были обнадеживающими. Как упоминалось ранее, голодание снижает содержание низкомолекулярных кислот в молоке жвачных. Поэтому Молпресс и Фолли полагали, что голодающая коза могла бы быть подходя-

щим объектом для изучения связи между находящимся в крови ацетатом и содержащимися в молочном жире низкомолекулярными кислотами. В соответствии с этим мы инъецировали, медленно вводя в вену, наркотизированным голодающим козам ацетат натрия, однако никакого увеличения содержания в молочном жире низкомолекулярных кислот обнаружить не смогли [32]. Подобные же отрицательные результаты были получены Манном и Шоу [33] и Мак-Клаймонтом [34] в опытах, в которых голодающим лактирующим коровам вводили большие количества ацетата внутривенно или в рубец, часто в течение продолжительного периода времени. Поскольку полученные при помощи других методов данные, несомненно, свидетельствуют, что вымя жвачных использует ацетат для синтеза жирных кислот, о чем сейчас будет идти речь, трудно понять и сколько-нибудь удовлетворительно объяснить неудачу указанного подхода к рассматриваемой проблеме.

Первые положительные данные, говорящие об использовании ацетата для синтеза жирных кислот в молочной железе, были получены при изучении дыхания срезов молочной железы, проводившемся в нашей лаборатории в сотрудничестве с ныне покойным Френчем. В этих опытах [22], результаты которых приведены в табл. 18, мы установили, что срезы лактирующего вымени жвачных животных — овец, коз и коров, при инкубировании их с одним лишь ацетатом активно дышали, и показали дыхательный коэффициент, превышавший единицу, другими словами, они использовали значительные количества ацетата.

Таблица 18

Дыхание срезов лактирующей молочной железы в присутствии ацетата (0,02 М), [22]

Животные	$-Q_{O_2}$	Дыхательный коэффициент
Крольчиха	6,8	0,92
Крыса	5,3	0,82
Овца	6,1	1,17
Коза	6,1	1,17
Корова	4,4	1,12

С другой стороны, как это видно из табл. 18, срезы молочной железы нежвачных животных оказались более или менее неактивными в отношении использования ацетата, поскольку при добавлении к инкубационной среде одного только ацетата потребление кислорода было относительно низким, а дыхательный коэффициент был меньше единицы.

Эти данные мы сочли за доказательство того, что ткань молочной железы жвачных осуществляет *in vitro* синтез жира из ацетата. Указанные опыты по изучению дыхания срезов выявили, казалось бы, резкую разницу в метаболизме *in vitro* между тканью молочной железы жвачных животных, с одной стороны, и нежвачных — с другой. Ткань первых, очевидно, могла осуществлять синтез жира из ацетата, но не из глюкозы, тогда как ткань вторых использовала для липогенеза глюкозу, но не ацетат. Положение, однако, является более сложным. Блох и Крамер [11] обнаружили, что глюкоза стимулирует липогенез из ацетата в срезах печени крыс, а в нашей лаборатории было установлено подобное же явление для ткани молочной железы. Таким образом, в присутствии глюкозы срезы молочной железы крыс используют ацетат, причем их дыхательный коэффициент в смеси ацетата и глюкозы по меньшей мере так же высок, как в присутствии одной только глюкозы. Равным образом в смеси ацетата и глюкозы срезы молочной железы овец обнаруживают более высокий дыхательный коэффициент и потребляют больше ацетата [22].

Все только что описанные факты, установленные в результате изучения дыхания срезов молочных желез, были позднее подтверждены в опытах, в которых срезы молочной железы инкубировали с мечеными веществами, а в жирных кислотах, выделенных из этих срезов в конце инкубации, определяли среднее содержание изотопа. Результаты наших ранних опытов с применением изотопов [7], в которых мы в качестве меченого вещества применяли [карбокси- C^{14}]-ацетат, приведены в табл. 19. В этой таблице показана удельная активность жирных кислот, выделенных из срезов в виде кальциевых солей после 3 час. инкубации. Приведенные в таблице данные показывают, что при инкубировании ткани молочной железы крыс с одним ацетатом включения углерода ацетата в жирные кислоты почти не происходило, в присутствии

Удельная активность (имп/мин/мг С) кальциевых солей жирных кислот, выделенных из срезов молочной железы, инкубированных с $\text{CH}_3\text{C}^{14}\text{OONa}$ или $\text{CH}_3\text{C}^{14}\text{OONa} + \text{глюкоза}$ [7]

Крысы			Овцы		
номер опыта	глюкоза		номер опыта	глюкоза	
	—	+		—	+
1	50	5 951	1L	3 334	9 533
2	43	3 805	1R	3 539	9 911
3	40	5 886	2L	2 660	8 975
4	50	3 532	2R	2 948	10 249
5	58	3 215	3L	4 144	8 068
6	40	1 069	3R	4 108	7 441

же глюкозы включалось значительное количество этого углерода.

С другой стороны, срезы молочной железы лактирующих овец при инкубировании их с одним только ацетатом включали в жирные кислоты значительные количества углерода ацетата, а в присутствии глюкозы это включение опять-таки сильно увеличивалось в размерах.

Механизм стимулирующего действия глюкозы на использование ацетата для липогенеза *in vitro* не ясен еще и поныне. Существует предположение, что глюкоза служит источником энергии, необходимой для осуществления липогенеза, но это объяснение едва ли приложимо к ткани молочной железы овцы, которая в отличие от ткани молочной железы крысы может получать энергию за счет окисления ацетата.

Вопрос об относительной ценности ацетата и глюкозы как источников углерода для липогенеза в молочной железе имеет особый интерес ввиду уже упоминавшихся видовых различий в метаболических процессах, происходящих в молочной железе. Поэтому в последующих наших опытах мы изучали этот вопрос, инкубируя срезы молочной железы в смеси ацетата и глюкозы, причем эти вещества были помечены разными изотопами [9]. Глюкоза была равномерно помечена C^{14} , а ацетат в карбок-

сильной группе — C^{13} и в метильной группе — радиоактивным водородом (тритием). Полученные нами результаты приведены в табл. 20, показывающей количество каждого изотопа в жирных кислотах, выделенных из ткани. Из этих опытов видно, что срезы молочной железы крыс за 3 часа включают в жирные кислоты примерно в восемь раз больше углерода глюкозы, чем срезы молочной железы овец. С другой стороны, срезы вымени овец включают в жирные кислоты примерно в шесть раз больше обоих углеродных атомов ацетата, чем срезы молочной железы крыс. Так как срезы молочной железы как крыс, так и овец содержали, по существу, одинаковое количество жира, а количество изотопов в использованных субстратах известно, то из полученных данных можно вычислить относительное использование углерода ацетата и глюкозы на образование жирных кислот, вновь

Таблица 20

Относительное включение углерода глюкозы и ацетата в жирные кислоты срезов молочной железы лактирующих крыс и овец, инкубированных с $CH_3C^{13}OONa + C^{14}$ -глюкоза [9]

Животные		В среднем	Отношение а/б
	C^{14} (углерод глюкозы), имп/мин/мг С		
Крысы	307 381 124 245 110 170	223 (а)	7,9
Овцы	38,4 17,4 22,5 24,7 35,8 31,6	28 (б)	
	H^3 (ацетат: углерод метильной группы), имп/мин/мг полученной воды.		
Крысы	84,5 94,8 41,7 109,5 43,9 71,2	73,3 (б)	6,3
Овцы	421 405 501 — 502 451 502	464 (а)	
	C^{13} (ацетат: углерод карбоксильной группы), при избытке атомов, %		
Крысы	0,07 0,05 — 0,06 — 0,04	0,055 (б)	5,9
Овцы	0,252 0,249 0,373 0,378 0,370 0,320	0,324 (а)	

синтезированных за время опыта. Эти вычисления, результаты которых приведены в табл. 21, показывают, что молочная железа крысы использовала примерно в рав-

ной степени ацетат и глюкозу. Что же касается срезов молочной железы овцы, то здесь результат оказался совсем иным, ибо около 97% углерода вновь образованных жирных кислот было взято от ацетата.

Таким образом, ткань молочной железы жвачных животных отличается от ткани молочной железы крыс тем, что первая может лишь очень медленно расщеплять глюкозу до активного двухуглеродного соединения, ацетилкофермента А₁, которое теперь считается той формой, в которой ацетат участвует в липогенезе или в окислительном цикле Кребса. Этот вывод влечет за собой интересные соображения, ибо Данкомб и Гласкокк [16] недавно показали в нашем институте, что срезы молочной железы овцы, инкубированные с глюкозой, равномерно меченной С¹⁴, могут вырабатывать радиоактивную углекислоту. А это означает, что ткань молочной железы овцы может окислять глюкозу, даже когда она содержится в инкубационной среде одна, без ацетата. Следовательно, ткань молочной железы имеет способность окислять глюкозу каким-то путем, не связанным с гликолизом; представляется вероятным, что в молочной железе действует прямой цикл окисления глюкозы (см. обзор Диккенса [14]). Данные в пользу этого предположения применительно к молочной железе крысы недавно привели Глокк и Мак-Лин [23] и Абрахам, Хирш и Чайков [1].

Наиболее убедительное доказательство использования ацетата для синтеза молочного жира в вымени жвачных получено в опытах, проведенных на лактирующих жвачных животных *in vivo*. Попьяк и Бикманс [38] вводили беременным крольчихам дейтерий или [карбокси-С¹⁴]-ацетат и показали, что молочный жир, выделенный из молочных желез этих крольчих, во всех случаях был помечен изотопом. Большая часть жира,

Таблица 21

Включение углерода субстратов в жирные кислоты срезов лактирующей молочной железы, использующих ацетат и глюкозу, мг углерода субстрата, включенного за 3 часа в 100 мг углерода жирных кислот

Животные	Ацетат С ¹²	Глюкоза (С ¹⁴)
Крыса	1,1	1,8
Овца	6,5	0,2

содержащегося в молочной железе в поздний период беременности, может, правда, состоять из жира жировых депо или из липидов тела. Однако тот факт, что нам в сотрудничестве с Попьяком удалось выделить у крольчих низкомолекулярные жирные кислоты из жира молочной железы, показывает, что в какой-то степени синтез истинного молочного жира происходит даже до родов [39]. Определение C^{14} проводилось в различных фракциях этих кислот. Полученные результаты суммированы в табл. 22. Из таблицы видно, что низкомолекулярные кислоты были по сравнению с высокомолекулярными кислотами сильно радиоактивными, намного более радиоактивными, чем жирные кислоты, выделенные из жира печени. Эти результаты позволили сделать три заключения: во-первых, что низкомолекулярные кислоты не могли возникнуть непосредственно из жирных кислот печени, а следовательно, и из жирных кислот, содержащихся в крови; во-вторых, что они не могли образоваться в результате деградации высокомолекулярных кислот, содержащихся в молочном жире, и, в-третьих, что они, вероятно, образовались путем синтеза из ацетата в самой молочной железе.

Таблица 22

Удельная активность жирных кислот глицеридов, выделенных из молочной железы и печени крольчих, убитых на 28-й день беременности после обработки $CH_3C^{14}OONa$ [39]

Фракции жирных кислот	Удельная активность жирных кислот, $\mu c \times 10^{-14} / мгС$		
	номер крольчихи		
	10	13	15
Летучая, водорастворимая	1,98	0,73	18,45
Летучая, водонерастворимая	1,48	0,72	13,60
Нелетучая	0,12	0,07	0,99
Жирные кислоты печени	0,146	0,183	0,58

После получения этих интересных результатов было решено расширить работу и детально изучить секрецию истинного молочного жира у лактирующих жвачных

животных. В соответствии с этим лактирующей козе ввели внутривенно 5 $\mu\text{с}$ [карбокси- C^{14}]-ацетата и после инъекции у нее через короткие промежутки времени брали пробы молока [40]. Из молока были выделены жирные кислоты глицеридов и разделены на четыре фракции: отгоняемые с паром летучие кислоты, растворимые в воде; отгоняемые с паром летучие кислоты,

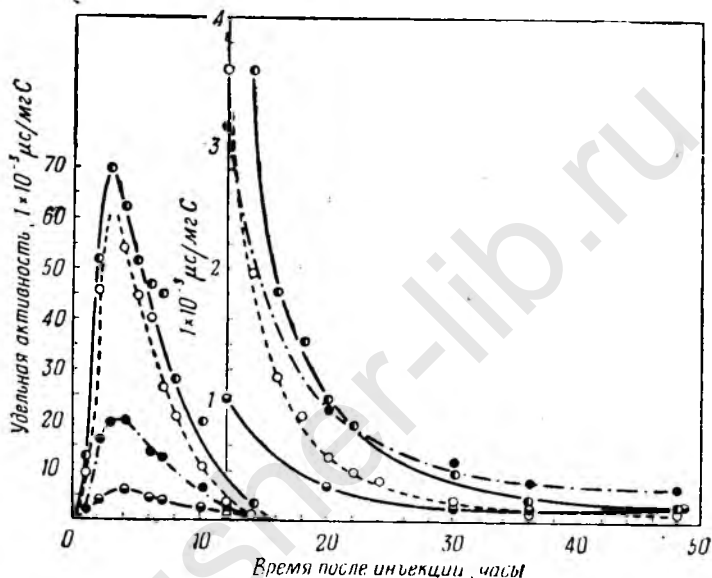


Рис. 31. Изменение (во времени) фракций жирных кислот глицеридов, выделенных из молока козы после внутривенного введения ей 5 $\mu\text{с}$ [карбокси- C^{14}]-ацетата [40].

○ — ○ летучие, нерастворимые в воде кислоты; ○ — — — ○ летучие, растворимые в воде кислоты; ● — — — ● нелетучие насыщенные кислоты; ● — — — ● нелетучие ненасыщенные кислоты.

нерастворимые в воде; нелетучие насыщенные кислоты; нелетучие ненасыщенные кислоты. Кривые изменения удельной активности во времени для всех четырех фракций (рис. 31) показали, что все фракции обнаружили максимальную активность на 3—4-м часу после инъекции, но средняя удельная активность обеих летучих фракций на максимальном уровне была в несколько раз больше, чем таковая у обеих нелетучих фракций. Кроме того, удельная активность жирных кислот плазмы была

Во все периоды опыта настолько ниже активности любой фракции жирных кислот молока, что ее нельзя даже показать на этом рисунке. Результаты этого опыта показали, что синтез жирных кислот из ацетата имеет большое значение в обмене жира в вымени козы и, кроме того, что низкомолекулярные кислоты должны образовываться путем синтеза из двууглеродных соединений в самом вымени, а не в результате окислительного расщепления высокомолекулярных кислот, как предполагает теория Хилдича. Позднее Попьяк и его сотрудники вместе с ныне покойным Френчем, работавшим в нашей лаборатории, продолжая эту работу, выделили из указанных неочищенных фракций отдельные жирные кислоты. Путем определения удельной радиоактивности этих чистых жирных кислот и отдельных атомов углерода, полученных из масляной, капроновой и каприловой кислот в результате их химической деградации, они показали, что удлинение цепи должно происходить путем последовательного присоединения двууглеродных соединений к карбоксильному концу цепи жирной кислоты [41]. Этот факт явился убедительным доказательством правильности высказанного нами ранее предположения [19, 20], что содержащиеся в молочном жире низкомолекулярные кислоты являются промежуточным звеном в синтезе из малых молекул высокомолекулярных кислот. В результате этих химических исследований Попьяка и других было выявлено еще одно важное обстоятельство. На рис. 32 [41] показана средняя удельная активность всех насыщенных жирных кислот, содержащихся в указанных пробах молока, от масляной до стеариновой, а также активность олеиновой кислоты. Из этого рисунка видно, что между пальмитиновой кислотой, с одной стороны, и олеиновой и стеариновой кислотами, с другой, имеет место резкое падение удельной активности, что позволяет полагать, что кислоты молочного жира, в углеродной цепи которых содержится 18 атомов углерода, а вероятно, и кислоты с более высоким числом атомов углерода, должно быть, образуются главным образом не в результате синтеза в вымени, а каким-то иным путем. Представляется вероятным, что они образуются из глицеридов крови, как на это указывают ранее упоминавшиеся опыты по изучению артерио-венозной разницы. Наконец, удельная активность отдельных

атомов углерода капроновой кислоты указывала на то, что радиоактивный бутират, образовавшийся в вымени подопытной козы путем конденсации двух молекул ацетата, непрерывно разбавлялся каким-то не содержащим изотопа четырехуглеродным соединением, источником происхождения которого была кровь. В крови жвачных животных содержится относительно мало масляной кислоты, но зато в ней имеются значительные количества

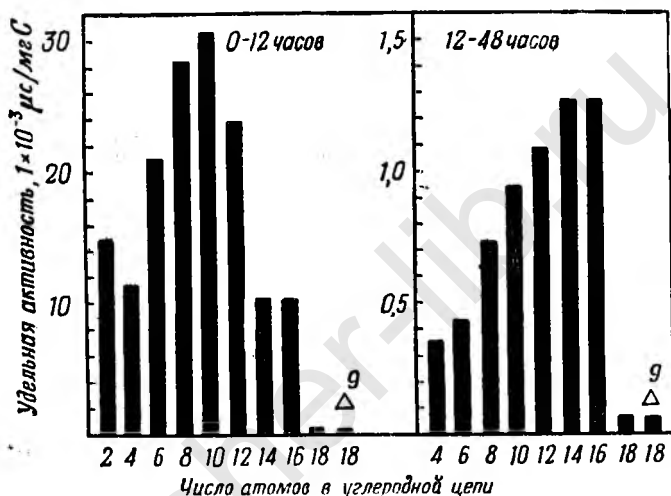


Рис. 32. Удельная активность жирных кислот молока после введения лактирующей козе $5 \mu\text{с}$ [карбоксии- C^{14}] ацетата [41].

β -оксибутирата. Таким образом, казалось возможным, что указанным четырехуглеродным соединением, служащим, по-видимому, у козы дополнительным субстратом для липогенеза, является β -оксибутират. Это положение находилось бы в соответствии с наблюдавшимся Шоу и Нодтом [48] при исследовании крови, омывающей вымя лактирующей коровы, фактом, что артерио-венозная разница по концентрации β -оксибутирата достигает $2,5 \text{ мг}/100 \text{ мл}$. Однако Клейбер, Блек, Браун, Льюик, Бакстер и Тольберт [29], которые инъецировали лактирующим коровам бутират, меченный C^{14} , обнаружили, что углерод бутирата включался в жирные кислоты молока в значительно меньшей сте-

пени, чем углерод ацетата. Около 70% углерода бутирата, включившегося в составные части молока, находили в лактозе и казеине. Использование ацетата, меченного C^{14} , для синтеза жирных кислот в лактирующей молочной железе *in vivo* также наблюдали Клейбер, Смит, Блек, Браун и Тольберт [30] у коров, а Попьяк, Хантер и Френч [43] — у крольчих.

Таким образом, резюмируя, мы можем сказать, что у жвачных какая-то часть жирных кислот глицеридов молока синтезируется в вымени из малых молекул, причем их предшественниками являются главным образом ацетат и, быть может, β -оксибутират. Таким путем образуется, вероятно, большинство жирных кислот, до пальмитиновой включительно, тогда как олеиновая, стеариновая и высшие кислоты образуются из глицеридов крови. В молочной железе нежвачных животных, как это видно на примере крысы и крольчихи, почти наверняка действует подобный же механизм, за исключением того, что для липогенеза используются также значительные количества углерода глюкозы. Данные о той доле образующихся из глицеридов крови высокомолекулярных кислот, которые содержатся в молочном жире жвачных животных, представляли бы большой интерес. Поиски таких данных проводятся в нашем институте Данкомбом и Гласкокком [17], которые скармливали лактирующим козам и коровам тритиостеариновую кислоту, приготовленную путем введения трития в элаидиновую кислоту. Их самые последние предварительные данные (неопубликованные) показывают, что примерно 20—30% высокомолекулярных кислот образуется из жирных кислот крови.

Большой интерес в дальнейшем изучении метаболизма жирных кислот ткани молочной железы представляет установленный Попьяком и Тиц [44], а позднее в нашей лаборатории Тирнером [52] факт, что не содержащие клеток гомогенаты молочной железы синтезируют жирные кислоты из ацетата. Первые два автора приготовили из ткани молочной железы группу растворимых ферментов, способных осуществлять этот синтез, и показали, что эти ферменты связаны с коферментом А [45, 53].

Происхождение глицерина глицеридов молока. До сих пор мы разбирали только вопрос о происхождении

жирных кислот молочного жира. Однако молочная железа секретирует главным образом глицериды, поэтому следует рассмотреть также и источник глицерина. Хотя лактирующее вымя абсорбирует глицериды из крови, но тот факт, что оно активно синтезирует жирные кислоты, позволяет полагать, что вымя не получает все необходимое ей количество глицерина в виде глицеридов, Попьяк, Хантер и Френч [43] в своих опытах, в которых лактирующим крольчихам вводили глюкозу, меченную C^{14} , обнаружили, что глицерин глицеридов молока оказался интенсивно меченым, причем его удельная активность была почти равна активности лактозы молока. Они пришли к выводу, что от 65 до 95% глицерина глицеридов образовывалось в молочной железе из глюкозы в течение 6 час. после ее введения.

Упомянутый выше опыт Попьяка, Френча и Фолли [40], в котором лактирующей козе было инъецировано 5 мс ацетата, меченого C^{14} , дал дополнительные сведения по этому вопросу, ибо мечеными оказались лактоза молока и глицерин глицеридов. На рис. 33 представлены кривые изменения во времени удельной активности выделенных из молока этой козы лактозы и глицерина глицеридов [42]. Мы видим, что кривая лактозы поднимается до высшей точки и затем экспоненциально падает; кривая глицерина проходит ниже кривой лактозы, затем в свою очередь достигает своей высшей точки и здесь пересекает кривую лактозы. Это как раз то взаимоотношение, которое, согласно Цильверсмитту, Энтенманну и Фишлеру [54], должно существовать между продуктом, полученным в результате реакции, в данном случае кривой глицерина, и его непосредственным предшественником, в данном случае кривой лактозы. Мы не хотим, однако, сказать, что лактоза действительно является предшественником глицерина; гораздо более вероятно, что непосредственным предшественником глицерина является глюкоза и что в этих условиях лактоза и глюкоза быстро приходят в равновесие, так что удельная активность обоих сахаров будет в любой момент одинаковой. Результаты, показанные на рисунке, дают большое основание полагать, что превращение глюкозы в глицерин происходит не в печени, а в самой молочной железе.

Гормональная регуляция липогенеза в молочной железе. В заключение рассмотрим гормональную регуляцию липогенеза в молочной железе. Мы начнем с инсулина, ибо до сих пор изучению роли инсулина в синтезе жирных кислот посвящено больше работ, чем изучению роли любого другого гормона. Опыты на животных, проведенные Друри [15], Сгеттеном и Боксером [51] и другими, показали, что одним из важных действий

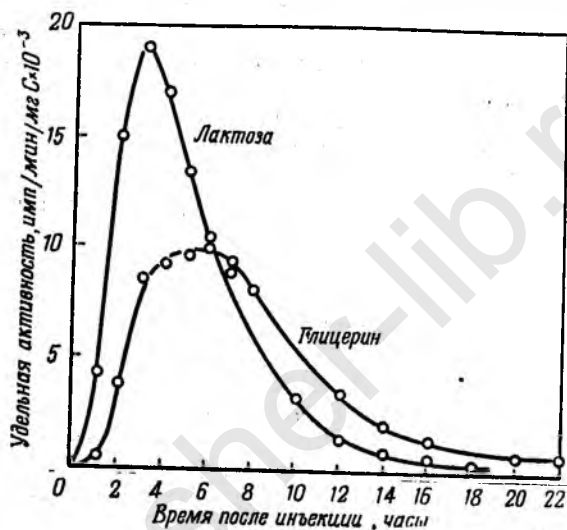


Рис. 33. Изменение удельной активности лактозы и глицерина, выделенных из молока козы после внутривенного введения ей 5 мкг [карбокси-С¹⁴]-ацетата [42].

инсулина является стимуляция образования жира из углеводов. Отсюда следует, что гипогликемическое действие инсулина, возможно, частично обусловлено этим его влиянием на обмен углеводов. Блох и Крамер [11] первыми показали стимулирующее действие инсулина на липогенез *in vitro*. Они установили, что при инкубировании срезов печени крысы с пируватом и меченым С¹⁴ ацетатом в жирные кислоты включалось больше углерода ацетата в присутствии инсулина, чем при его отсутствии. Эти авторы не смогли подтвердить вышеприведенные результаты на крысах другой расы; однако позднее подобные же и более убедительные данные о действии

инсулина на липогенез привели Брейди и Гурин [12]. Как неоднократно указывала наша лаборатория, замечательная способность ткани молочной железы осуществлять синтез жира *in vitro* делает ее исключительно пригодным объектом для изучения липогенеза, и, пожалуй, нет ничего удивительного в том, что на срезах молочной железы мы смогли особенно ясно показать стимулирующее действие инсулина на липогенез.

В нашей работе мы применяли инсулин, не содержащий гипергликемического фактора, который содержится во многих препаратах инсулина и мог бы внести неясность в результаты. Мы установили, что если срезы молочной железы, полученные от крыс на высоте лактации, инкубируются со смесью ацетата и глюкозы, то добавление к среде инсулина заметно увеличивает дыхательный коэффициент, а также поглощение и ацетата и глюкозы. Некоторые из полученных нами ранее результатов [10] приведены в табл. 23. При инкубировании срезов с одной только глюкозой наблюдалось подобное же, хотя и более слабое действие, но инсулин не улучшал использования

Таблица 23

Действие инсулина *in vitro* на использование ацетата и глюкозы срезами лактирующей молочной железы [10]

	Инсулин	Глюкоза			Глюкоза+ацетат		
		$-Q_{O_2}$	Q кислот	дыхательный коэффициент	$-Q_{O_2}$	Q кислот	дыхательный коэффициент
10 крыс	Добавлен в количестве 1 инт. ед. на 1 мл	10,4	1,7	1,80	13,4	-4,6	2,03
	Не добавлен	9,5	1,7	1,57	10,5	-2,1	1,53
P		Недостоверно	Недостоверно	<0,001	<0,002	<0,001	<0,001

ацетата срезами молочной железы крысы [6]. Наименьшая концентрация инсулина, показавшая поддающийся обнаружению эффект, составляла, как было установлено, около 2 милли ед. на 1 мл [5]. По нашему мнению, эти изменения указывали на то, что инсулин стимулирует в молочной железе крысы липогенез из малых молекул.

Правильность этого объяснения была впоследствии подтверждена в опытах, в которых срезы молочной железы инкубировали с мечеными веществами. В табл. 24 приведены результаты опыта, в котором срезы молочной железы от лактирующих крыс инкубировали с C^{14} -глюкозой и [карбокси- C^{13} -MeH 3]-ацетатом [9]. Полученные результаты показывают, что инсулин увеличивал включение углерода глюкозы, а также обоих атомов углерода ацетата в жирные кислоты срезов.

Таблица 24

Действие инсулина in vitro на липогенез в срезах молочной железы, инкубированных с $CH_3^3C^{13}OONa$ и C^{14} -глюкозой [9]

	Содержание изотопов в кальциевых солях смеси жирных кислот после 3 час. инкубации		
	C^{14} имп/мин/мг С	H^3 имп/мин/мг полученной воды	C^{13} при избытке атомов, %
Контроль	381	95	0,05
Инсулин (1,0 инт. ед. на 1 мл)	805	202	0,14

При сравнении результатов этого опыта с данными, полученными с тканью молочной железы лактирующих овец, опять выявляются интересные видовые различия, ибо ни методом определения тканевого дыхания [6], ни применением меченных изотопами веществ [9] мы никогда не обнаруживали стимулирующего действия инсулина in vitro на липогенез в ткани молочной железы овцы. Результаты, полученные с применением меченых веществ, приведены в табл. 25. Срезы молочной

железы лактирующих овец инкубировали с ацетатом и глюкозой, меченными, как и раньше, различными изотопами. Полученные результаты показывают, что ни в одном случае инсулин не увеличил содержания изотопов в жирных кислотах. Вспомним, что, в то время как в этих условиях ткань молочной железы крысы использует на синтез жирных кислот приблизительно в равной степени ацетат и глюкозу, срезы молочной железы овцы используют для этой цели почти исключительно ацетат и практически не используют глюкозу.

Таблица 25

Действие инсулина *in vitro* на липогенез в срезах вымени овцы, инкубированных с $\text{CH}_3\text{C}^{13}\text{OONa}$ и C^{14} -глюкозой [9]

	Содержание изотопа в кальциевых солях смеси жирных кислот после 3 час. инкубации		
	C^{14} имп/мин/мг С	H^3 имп/мин/мг полученной воды	C^{18} при избытке атомов, %
Контроль	22,5	501*	0,37
Инсулин (1,0 инт. ед. на 1 мл) . . .	27,6	485*	0,33

* Эти величины равняются половине величин, приведенных для половин вымени овцы в табл. 7 оригинала [8].
 Все величины ряда, к которому они принадлежат, были разделены пополам для включения в табл. 1 оригинала (в данной книге она приведена как табл. 20) с тем, чтобы сделать их сравнимыми с величинами для крысы.

Поэтому есть основание предположить, что действие инсулина на липогенез связано с его действием на какие-то процессы обмена, происходящие в ткани молочной железы крысы, но отсутствующие в ткани молочной железы овцы. В свете того, что говорилось раньше, представляется, что это, должно быть, те процессы, которые приводят к образованию ацетилкофермента А из глюкозы. Полученные нами результаты в общем находятся в соответствии с представлением о том, что свое

действие на липогенез инсулин оказывает на каком-то этапе образования ацетилкофермента А из глюкозы, а не на использование ацетилкофермента А для синтеза жирных кислот.

Хорошо известно, что 11-оксистероиды, выделяемые корой надпочечников, оказывают в некоторых отношениях антиинсулиновое действие. Поэтому следует рассмотреть вопрос, играет ли кора надпочечников какую-то роль в регуляции липогенеза, ибо можно было бы ожидать, что стероиды надпочечников оказывают на липогенез действие, противоположное влиянию, оказываемому инсулином. Данные о таком антагонистическом действии были представлены Брейди, Люкенсом и Гурином [13], которые показали, что предварительная обработка крыс кортизоном уменьшает включение меченого углерода ацетата в жирные кислоты срезов из печени. В нашей лаборатории изучали действие различных стероидов надпочечников на липогенез в срезах лактирующей молочной железы. Мы установили, что добавленный к среде кортизон тормозит включение как углерода ацетата, так и глюкозы в жирные кислоты срезов молочной железы крыс, инкубируемых с $[Me-H^3]$ -ацетатом и C^{14} -глюкозой. При наличии в среде обоих гормонов кортизон частично подавляет стимулирующее действие инсулина на липогенез [8]. Результаты типичного опыта, иллюстрирующие эти факты, приведены в табл. 26. В последующих опытах [35] подобное же угнетающее действие на липогенез оказали дезоксикортикостерон и кортикостерон, хотя эти стероиды были более активными, чем кортизон. Кортизол (гидрокортизон) дал, однако, другие результаты. Этот стероид в той же концентрации, 100 $\mu g/ml$, не оказывал угнетающего действия на липогенез и не препятствовал стимулирующему действию инсулина. Так как имеются некоторые основания полагать, что гидрокортизон является естественным глюкокортикоидом, выделяемым корой надпочечников крысы, то тот установленный нами факт, что его действие на липогенез *in vitro* отличается от действия двух других глюкокортикоидов, кортизона и кортикостерона, представляет значительный интерес. Еще раз было установлено, что срезы молочной железы овец ведут себя не так, как срезы молочной железы крысы, на этот раз в отношении

Влияние кортизона и инсулина на включение H^3 и C^{14} в жирные кислоты срезов лактирующей молочной железы крысы, инкубированных с CH_3^3COONa и C^{14} -глюкозой [8]

	C^{14} в жирных кислотах		H^3 в жирных кислотах	
	имп/мин/мг С	в % к контролю	имп/мин/мг H_2O	в % к контролю
Без добавления гормонов	365	100	283	100
При добавлении:				
кортизона	254	70	77	27
инсулина (0,01 инт. ед. на 1 мл)	795	218	430	152
инсулина (0,01 инт. ед. на 1 мл) и кортизона (100 $\mu g/ml$)	383	105	118	42

действия кортикоидов на липогенез *in vitro* при определении этого действия по включению в жирные кислоты углерода меченого ацетата [35]. Установлено, что в срезах молочной железы овцы кортизон и гидрокортизон в концентрации 100 $\mu g/ml$ не оказывают постоянного действия на липогенез, тогда как кортикостерон и дезоксикортикостерон в таких же концентрациях так же сильно угнетают липогенез, как и в срезах молочной железы крысы. В настоящее время эти результаты трудно объяснить, особенно ввиду того, что применявшиеся концентрации превышают примерно в 1000 раз концентрации, которые, как полагают, имеются в крови, так что пока еще нет возможности сделать определенные заключения о роли коры надпочечников в регуляции липогенеза. Ясно, что этот вопрос требует дальнейшего изучения.

* * *

ДОПОЛНЕНИЕ АВТОРА К ГЛ. V

Исчерпывающий обзор работ по биосинтезу молочного жира был недавно составлен Фолли и Мак-Нот [59]; обзоры литературных данных по отдельным аспектам

Этой проблемы были опубликованы ранее Фолли и Мак-Нот [58], Гласкокком [61] и Хилом и Попьяком [67].

Синтез жирных кислот молока водорастворимыми ферментными системами. Попьяк и его сотр. [66, 67] продолжали исследование водорастворимых ферментных систем молочной железы лактирующей крольчихи, синтезирующих жирные кислоты *in vitro*. Было предположено, что в ткани молочной железы, возможно, имеются две отдельные ферментные системы: одна из них может синтезировать только низкомолекулярные жирные кислоты (НМЖК), и участвующие в обоих ее восстановительных этапах ферменты нуждаются в восстановленном дифосфопиридиннуклеотиде (ДПН-Н); вторая же ферментная система, которая может синтезировать как низко- так и высокомолекулярные жирные кислоты (ВМЖК), в конечном восстановительном этапе нуждается в восстановленном трифосфопиридиннуклеотиде (ТПН-Н), подобно ферментной системе печени, изучавшейся Ленгдоном [69]. Однако никаких убедительных доказательств наличия в ткани молочной железы ТПН-Н, участвующего в синтезе жирных кислот, получено не было. Хил [66] высказал предположение, что первая из этих двух систем, возможно, осуществляет функцию образования НМЖК молока, так что вторая система не лишается этих своих предшественников.

В последние несколько лет работы, проводившиеся в различных лабораториях, показали наличие в тканях животных и дрожжах фермента (так называемой синтетазы жирных кислот), способного синтезировать высокомолекулярные жирные кислоты из малонил-кофермента А, у которого оба восстановительных процесса связаны с ТПН-Н. Вслед за этим Гангюли [60] описал имеющуюся в ткани вымени лактирующей коровы ферментную систему, которая активно синтезирует из малонил-кофермента А жирные кислоты с четным числом С, от С₄ до С₁₈, и действует более эффективно с ТПН-Н, чем с ДПН-Н в качестве кофермента. Интересным в этой ферментной системе (которая, между прочим, в присутствии какого-то второго фермента с соответствующими кофакторами может использовать в качестве исходного материала ацетил-кофермент А) является то, что она производит смесь жирных кислот, содержащую масляную и капроновую кислоты приблизительно в тех же относительных моляр-

ных пропорциях, в каких они содержатся в жире коровьего молока. Фолли и Гринбаум [57] указали, что при некоторых допущениях можно на основании данных, приведенных в указанной статье, считать, что малонил-коформент А играет важную роль в жировом обмене в вымени коровы.

Пентозный цикл и липогенез в молочной железе. Фосфат-пентозный цикл может оказаться основным путем расщепления углеводов в лактирующей молочной железе. Доказательства этому впервые приведены, в предварительном порядке, автором настоящей книги и его сотрудниками (см. гл. V). Эти доказательства были рассмотрены Глокком и Мак-Лином [64] и совсем недавно Хансенем и Карлсоном [65]. К этим доказательствам относятся данные, показывающие: 1) что содержание в ткани молочной железы двух ферментов, действующих на указанном пути, — дегидрогеназы глюкозо-6-фосфата и дегидрогеназы 6-фосфоглюконата — резко увеличивается во время родов, 2) что *in vitro* ткань молочной железы окисляет предпочтительно С-1 глюкозы, а не С-6, и, наконец, 3) обнаружение в гомогенатах молочной железы некоторых промежуточных продуктов этого цикла. В дальнейшем Мак-Лином [71] были представлены подтверждающие данные. Кроме того, Вуд и его сотрудники получили косвенные доказательства участия этого цикла вымени коровы. Эти исследователи применили свой метод введения меченых веществ непосредственно в кровь, омывающую одну половину вымени лактирующей коровы. Они показали, что неравномерное распределение изотопа в галактозе молочного сахара после инъекции особым образом меченых гексоз согласуется с действием указанного цикла в лактирующем вымени *in vivo* [80].

Так как пентозный цикл дает ДПН-Н, который в настоящее время считается коферментом, участвующим в восстановительных процессах синтеза жирных кислот в молочной железе, а также в печени (см. выше), то можно было бы ожидать функциональной связи между активностью пентозного цикла и секреторной активностью молочной железы, особенно в отношении секреции молочного жира. В согласии с этим, Абрахам и Чайков [55] сообщили, что хотя значительная часть углерода глюкозы, включенного в жирные кислоты срезами молочной железы лактирующих крыс, проходят через пентозный

цикл, никаких доказательств действия этого цикла, или активного липогенеза в ткани, взятой в конце беременности или вскоре после отъема крысят, обнаружить нельзя. Мак-Лин [72] показал, что предпочтительное окисление С-1 глюкозы срезами молочной железы, взятыми от крыс в период беременности (когда, как мы только что видели, липогенез и активность пентозного цикла угасают), может быть стимулировано искусственными акцепторами электронов, такими, как метосульфат феназина. Это также, по-видимому, указывает на тесную связь между пентозным циклом и синтезом жирных кислот в молочной железе.

Дальнейшее обсуждение вопроса о глубокой связи между углеводным обменом и липогенезом в молочной железе и других тканях читатель найдет у Фолли и Гринбаума [57], а анализ данных, относящихся только к молочной железе, — у Фолли и Мак-Нот [59]. В связи с этим неизбежно возникает вопрос о роли инсулина в липогенезе. Данные о влиянии инсулина на обмен веществ в молочной железе, приведенные в гл. V, были дополнены в обзорах Фолли и Мак-Нот [58, 59] и Фолли и Гринбаума [57]. В последнем обзоре читатель найдет общий анализ этого вопроса, а также факты в отношении других тканей.

Происхождение высокомолекулярных жирных кислот молочного жира. Как мы видели в главе V (см. также Фолли и Мак-Нот [59]), в настоящее время преобладают взгляды, что значительная доля жирных кислот (применительно к жвачным, особенно НМЖК) молочного жира синтезируется в самой молочной железе. Однако не следует забывать, что имеется много данных, указывающих на то, что некоторая часть молочного жира, в частности ВМЖК, происходит непосредственно от какой-то фракции липидов крови. Значительный интерес представляет установление этих фракций липидов крови, а также определение, особенно у коров, относительной доли жирных кислот крови, переходящих непосредственно в молоко. Этот вопрос изучался Гласкокком и его сотрудниками в Шинфелдской лаборатории путем перорального введения лактирующим коровам и козам стеариновой кислоты, в которую был введен тритий в виде свободной кислоты или тристеарина. В одних опытах [62] ВМЖК молока стали сильно мечеными, тогда как радиоактивность НМЖК

оказалась слабой. На основании полученных данных, эти авторы пришли к выводу, что за счет жиров, содержащихся в кормах, образуется не более 25% молочного жира. В последующих опытах [63] были получены данные, показавшие, что какая-то небольшая фракция липидов крови, обладающая большой удельной активностью и, вероятно, связанная с фосфолипидами, может быть предшественником наиболее радиоактивной фракции жирных кислот молока. Эта фракция до сих пор еще не установлена.

Наиболее удобный путь для изучения рассматриваемого вопроса — пометить липиды крови, инъецируя в виде эмульсий меченые жирные кислоты или триглицериды. В одном таком опыте Гласкокк и сотр. [63] получили в молоке коровы сильно меченные высокомолекулярные жирные кислоты, хотя введенная внутривенно эмульсия плохо переносилась животным и быстро исчезала из крови (см. также [61]). Родственный, но несколько иной метод применили Риис, Льюик и Клейбер [75], которые метили составные части крови коровы-донора путем внутривенного введения неорганического P^{32} и $1-C^{14}$ -ацетата. Диализированную плазму этого животного, в которой мечеными соединениями были, как указали авторы, только липиды и белки, перелили лактирующей корове, и после этого определяли удельную активность различных составных частей крови и молока. На основании полученных данных было установлено, что около 50% молочного жира образовалось непосредственно из липидов плазмы, что значительно превышает цифру, найденную Гласкокком и сотр. [62], но приблизительно соответствует доле высокомолекулярных жирных кислот (C_{14} и выше) в молочном жире. Лоссов и Чайков [70] вводили внутривенно лактирующим крысам, без вредных для них последствий, $1-C^{14}$ -октоноат и меченый карбокси- C^{14} -трипальмитин и показали, что наибольшая часть изотопа находилась в карбоксильных группах C_8 и C_{16} — кислот молока соответственно. Никаких, однако, данных относительно доли кислот молока, образовавшихся непосредственно из липидов крови, приведено не было. Дальнейшие исследования по этому вопросу ожидаются с интересом.

Характер секреции молочного жира. Под словом «секреция» разумеется переход составных частей молока из цитоплазмы секретирующей клетки в просвет альвеолы.

В последние годы некоторое внимание привлек к себе вопрос, отличается ли характер секреции молочного жира от секреции лактозы и белков молока. Роджерс и Клейбер [76] отметили, что после внутривенного введения лактирующей корове бикарбоната, меченного C^{14} , удельная активность жирных кислот молока и глицерина глицеридов достигала максимума медленнее по сравнению с лактозой и казеином. Они истолковали эти результаты как показатель замедленной секреции молочного жира в просвет альвеолы по сравнению с секрецией водорастворимых составных частей молока. Иными словами, авторы считают, что для секреции молочного жира существует особый механизм. Следует, однако, заметить, что позднее Клейбер и сотрудники [75] допускали возможность того, что такое замедленное наступление максимума удельной активности может быть частично обусловлено более медленным синтезом молочного жира, а не замедленной его секрецией. Сходные, по существу, различия в кривых изменений (во времени) удельной активности для жирных кислот молока и глицерина глицеридов, с одной стороны, и лактозы и серина казеина, с другой, обнаружили Вуд, Иоффе, Гиллеси, Хансен и Харденбрук [80] после инъецирования 1,3-С-глицерина в кровь, омывающую одну половину вымени лактирующей коровы. Они установили, что максимум удельной активности указанных двух компонентов молочного жира наступал позже и сохранялся дольше, чем максимум удельной активности лактозы и серина казеина. Подобно Роджерсу и Клейберу, эти авторы рассматривали полученные ими результаты как доказательство того, что секреция молочного жира является процессом, по существу отличным от секреции водорастворимых составных частей молока. Данные, приведенные в другой работе [79], рассматривались как дополнительное доказательство правильности этой теории.

Однако кривые изменений (во времени) удельной активности для различных фракций жирных кислот молока, глицерина глицеридов и лактозы, полученные в опыте на лактирующей козе после внутривенного введения ей 1- C^{14} -ацетата [73, 74], не указывают на признаки замедленной по сравнению с лактозой секреции в молоко жирных кислот, хотя (в противоположность результатам, полученным Вудом и его сотрудниками) удельная актив-

ность глицерина глицеридов достигала максимума позже и сохраняла его значительно дольше (рис. 34).

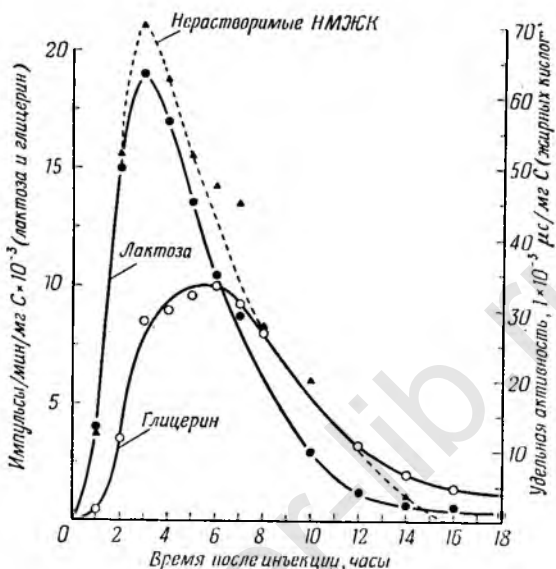


Рис. 34 Удельная активность низкомолекулярных жирных кислот (НМЖК), глицерина и лактозы, выделенных из молока козы после инъекции 1-C¹⁴-ацетата [73, 74].

Анализируя упомянутые выше опыты и особенно теорию секреции молочного жира, предложенную Вудом и сотрудниками, Фолли и Мак-Нот [59] пришли к заключению, что опыты с применением изотопов не дают убедительных доказательств существования особого механизма для секреции молочного жира. Действительно, с помощью электронного микроскопа изучение цитологии секреции молока [56, 68, 77] не подтверждает представления, что секреция молока является цитологическим процессом, отличным от секреции лактозы и казеина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abraham S., Hirsch P. F., Chaikoff I. L., J. biol. Chem., 211, 31, 1954.
2. Achaya K. T., Hilditch T. R., Proc. Roy. Soc. B, 137, 187, 1950.

3. Appel H., Bohm H., Keil W., Schiller G., Hoppe-Seyl. Z., **282**, 220, 1947.
4. Aten A. H. W., Jr., Hevesy G., Nature, Lond., **142**, 111, 1938
5. Balmain J. H., Cox C. P., Folley S. J., McNaught M. L., J. Endocrin., **11**, 269, 1954.
6. Balmain J. H., Folley S. J., Biochem. J. **49**, 663, 1951.
7. Balmain J. H., Folley S. J., Glascock R. F., Biochem J., **52**, 301, 1952a.
8. Balmain J. H., Folley S. J., Glascock R. F., Nature, Lond., **169**, 447, 1952b.
9. Balmain J. H., Folley S. J., Glascock R. F., Biochem. J., **56**, 234, 1954.
10. Balmain J. H., French T. H., Folley S. J., Nature, Lond., **165**, 807, 1950.
11. Bloch K., Kramer W., J. biol. Chem., **173**, **811**, 1948.
12. Brady R. O., Gurin S., J. biol. Chem., **186**, 461, 1950.
13. Brady R. O., Lukens F. W. D., Gurin S., J. biol. Chem., **193**, 459, 1951.
14. Dickens F., Brit. med. Bull., **9**, 105, 1953.
15. Drury D. R., Amer. J. Physiol., **131**, 536, 1940.
16. Duncombe W. G., Glascock R. F., Biochem. J., **55**, xxiii, 1953.
17. Duncombe W. G., Glascock R. F., Biochem. J., **57**, xi, 1954.
18. Elsdon S. R., Phillipson A. T., Annu. Rev. Biochem., **17**, 705, 1948.
19. Folley S. J., Biol. Rev., **24**, 316, 1949.
20. Folley S. J., French T. H., Biochem. J., **43**, iv, 1948.
21. Folley S. J., French T. H., Biochem. J., **45**, 117, 1949.
22. Folley S. J., French T. H., Biochem. J., **46**, 465, 1950.
23. Glock G. E., McLean P., Biochem. J., **56**, 171, 1954.
24. Graham W. R., jr., Houchin O. B., Peterson V. E., Turner C. W., Amer. J. Physiol., **122**, 1950, 1938.
25. Graham W. R., jr., Jones T. S. G., Kay H. D., Proc. Roy. Soc. B, **120**, 330, 1936.
26. Hilditch T. P., Analyst, **62**, 250, 1937.
27. Hilditch T. P., The Chemical Constitution of Natural Fats., 2nd. ed., Chapman and Hall, London, 1947.
28. Hilditch T. R., Thompson H. M., Biochem. J., **30**, 677, 1936.
29. Kleiber M., Black A. L., Brown M. A., Luick J., Baxter C. F., Tolbert B. M., J. biol. Chem., **210**, 239, 1954.
30. Kleiber M., Smith A. H., Black A. L., Brown M. A., Tolbert B. M., J. biol. Chem., **197**, 371, 1952.

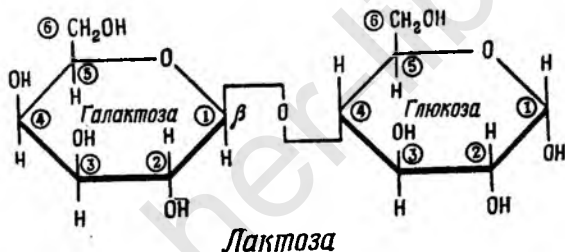
31. Lintzel W., *Z. Zücht. B.*, **29**, 219, 1934.
32. Malpress F. H., in *Discussion on digestoin in the ruminant.*
Proc. R. Soc. Med., **39**, 805, 1946.
33. Mann A. I., Shaw J. C., *J. Dairy Sci.*, **30**, 183, 1947.
34. McClymont G. L., *Aust. J. agric. Res.*, **2**, 158, 1951.
35. McNaught M. L., Glascock R. F., Balmain J. H.,
Folley S. J., *Biochem. J.*, **60**, 102, 1955.
36. Maynard L. A., McCay C. M., Ellis G. H., Hodson A. Z.,
Davis G. K., *Mem. Cornell agric. Exp. Sta.*, No 211, 1938.
37. Meigs E. B., Blatherwick N. R., Cary C. A., *J. biol.*
Chem. **37**, 1, 1919.
38. Popják G., Beeckmans M. L., *Biochem. J.*, **46**, 547, 1950.
39. Popják G., Folley S. J., French T. H., *Arch. Biochem.*, **23**,
509, 1950.
40. Popják G., French T. H., Folley S. J., *Biochem. J.*, **48**, 411,
1951.
41. Popják G., French T. H., Hunter G. D., Martin A. J. P.,
Biochem. J., **48**, 612, 1951.
42. Popják G., Glascock R. F., Folley S. J., *Biochem. J.*, **52**,
472, 1952.
43. Popják G., Hunter G. D., French T. H., *Biochem. J.*, **54**,
238, 1953.
44. Popják G., Tietz A., *Biochem. J.*, **56**, 46, 1954.
45. Popják G., Tietz A., *Biochem. J.*, **60**, 147, 1955.
46. Reineke E. P., Stonecipher W. D., Turner C. W., *Amer.*
J. Physiol., **132**, 535, 1941.
47. Rittenberg D., Bloch K., *J. biol. Chem.*, **160**, 417, 1945.
48. Shaw J. C., Knodt C. B., *J. biol. Chem.*, **138**, 287, 1941.
49. Shaw J. C., Petersen W. E., *Amer. J. Physiol.*, **123**, 183, 1958.
50. Smith J. A. B., Dastur N. N., *Biochem. J.*, **32**, 1868, 1938.
51. Stetten, De Witt, jr., Boxer G. E., *J. biol. Chem.*, **156**, 171,
1944.
52. Turner C., *Biochem. J.*, **58**, xxi, 1954.
53. Tietz A., Popják G., *Biochem. J.*, **60**, 155, 1955.
54. Zilversmit D. B., Entenman C., Fishler M. C., *J. gen.*
Physiol., **26**, 325, 1943.
55. Abraham S., Chaikoff I. L., *J. biol. Chem.*, **234**, 2246, 1959.
56. Bargmann W., Knoop A., *Z. Zellforsch.*, **49**, 344, 1959.
57. Folley S. J., Greenbaum A. L., *Brit. med. Bull.*, **16**, 228, 1960.
58. Folley S. J., McNaught M. L., *Brit. med. Bull.*, **14**, 207, 1958.
59. Folley S. J., McNaught M. L., in *Milk: the mammary gland*
and its secretion (Ed. S. K. Kon and A. T. Cowie), Vol. 1, Chap
12, Academic Press, New York and London, 1961.
60. Ganguly J., *Biochim. biophys. Acta*, **40**, 110, 1960.

61. Glascock R. F., Proc. Roy. Soc. Lond. B, **149**, 402, 1958.
62. Glascock R. F., Duncombe W. G., Reinius L. R., Biochem. J., **62**, 535, 1956.
63. Glascock R. F., McWeeny D. J., Smith R. W., in Radioisotopes in scientific research (Ed. R. T. Extermann), Vol. 3, p. 146, Pergamon Press, London, 1958.
64. Glock G. E., McLean P., Proc. Roy. Soc. Lond. B., **149**, 354, 1958.
65. Hansen R. G., Carlson D. M., in Milk: the mammary gland and its secretion (Ed. S. K. Kon and A. T. Cowie), **Vol. 1**, Chap. 9, Academic Press, New York and London, 1961.
66. Hele P., Brit. med. Bull., **14**, 201, 1958.
67. Hele P., Popják G., Proc. Roy. Soc. Lond. B., **149**, 414, 1958.
68. Hollmann K. H., J. Ultrastruct. Res., **2**, 423, 1959.
69. Langdon R. G., J. biol. Chem., **226**, 615, 1957.
70. Lossow W. J., Chaikoff I. L., J. biol. Chem., **230**, 149, 1958.
71. McLean P., Biochim. biophys. Acta, **30**, 303, 1958.
72. McLean P., Biochim. biophys. Acta, **37**, 296, 1960.
73. Popják G., French T. H., Folley S. J., Biochem. J., **48**, 411, 1951.
74. Popják G., Glascock R. F., Folley S. J., Biochem. J., **52**, 472, 1952.
75. Riis P. M., Luick J. R., Kleiber M., Amer. J. Physiol., **198**, 45, 1960.
76. Rogers T. A., Kleiber M., Biochim biophys. Acta, **22**, 284, 1956.
77. Wellings S. R., DeOme K. B., Pitelka D. R., J. Nat. Cancer Inst., **25**, 393, 1960.
78. Wood H. G., Gillespie R., Hansen R. G., Wood W. A., Hardenbrook H., Biochem. J., **73**, 694, 1959.
79. Wood H. G., Gillespie R., Joffe S., Hansen R. G., Hardenbrook H., J. biol. Chem., **233**, 1271, 1958.
80. Wood H. G., Joffe S., Gillespie R., Hansen R. G., Hardenbrook H., J. biol. Chem., **233**, 1264, 1958.

Глава VI

НОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ БИОСИНТЕЗА ЛАКТОЗЫ И БЕЛКОВ МОЛОКА

Образование лактозы молока. Углевод молока лактоза — дисахарид, глюкозо-4- β -галактозид (4-O- β -D-галактопиранозил-D-глюкопираноза), структурная формула которого (α -форма) приведена ниже.



Лактоза

В нормальных условиях лактоза в организме нигде, кроме молочной железы, не встречается. Так как в крови лактозы нет, за исключением тех случаев, когда вследствие прекращения по той или иной причине сосания или доения молочная железа переполнена молоком, то синтез ее должен происходить в самой молочной железе. Проблема образования лактозы ввиду ее большого интереса занимала умы многих исследователей, но окончательного и общепризнанного ее решения пока еще нет. Однако достигнутые в последнее время успехи позволяют надеяться, что эта кажущаяся простой, но ставящая в тупик загадка скоро будет решена.

Существуют две возможности, которые следует здесь рассмотреть. Лактоза может синтезироваться из малых молекул, т. е. из двух- или трехуглеродных соединений,

или же она может вырабатываться из преформированных гексоз, поступающих из крови. Возможно, конечно, что молочная железа вырабатывает лактозу частично из молекул преформированных гексоз и частично из низкомолекулярных соединений. Что касается первой возможности, то нет никаких убедительных данных, которые говорили бы о том, что синтез лактозы из низкомолекулярных соединений не может происходить в некоторой степени в лактирующей молочной железе. Однако исследования артериальной и венозной крови вымени у коров [48] не дали никаких доказательств того, что молочная железа использует молочную кислоту или пируват в качестве низкомолекулярных предшественников. В этих исследованиях установлено постоянное поглощение молочной железой аминокислот [27, 44, 50], некоторые фракции которых при условии, что в молочной железе может происходить необходимое дезаминирование, могли бы служить материалом для синтеза лактозы. Предположение, что аминокислоты крови могут служить субстратом для синтеза лактозы, было высказано уже давно Грэхемом [27]. Однако наиболее вероятно, что аминокислоты в молочной железе служат материалом для синтеза белков молока. И так как существует утверждение, что количество поглощаемых молочной железой аминокислот недостаточно для этой цели, то маловероятно, чтобы оставался избыток их для синтеза лактозы. Кроме того, как указывалось в гл. III, нет никаких веских доказательств того, что в молочной железе любых видов животных, кроме крысы и мыши, имеет место глюконеогенез. Однако этим возможности синтеза лактозы не исчерпываются, ибо исследования артериальной и венозной крови вымени крупного рогатого скота показали, что оно поглощает ацетат [41] и β -оксибутират [49], которые, вероятно, могут входить в углеродный состав лактозы. И действительно, опыт с перфузией молочной железы, проведенный нашей группой совместно с Попьяком (Лондон) и профессорами Питерсом и Массартом (Гент), показал, что изолированное вымя коровы может включать углерод ацетата в лактозу [14]. Мы добавляли [карбокси- C^{14}]-ацетат к крови, пропускаемой через половину вымени коровы, и из образовавшегося молока нам удавалось выделить радиоактивную лактозу. Этот факт говорит о том, что вымя может

синтезировать некоторое количество лактозы из низкомолекулярных соединений, но еще не доказывает, что в изолированном вымени возможен чистый синтез углеводов из ацетата. По-видимому, вымя включает углерод ацетата в лактозу при помощи какого-то механизма, иного, чем окисление, с последующей фиксацией получающейся углекислоты, ибо лактоза, образующаяся в другой половине вымени, через которую одновременно пропускали радиоактивный бикарбонат, была лишена сколько-нибудь заметной радиоактивности. Позднейшие исследования с перфузией вымени коровы, проведенные Димантом, Смитом и Ларди [16], дают основание полагать, что лактоза образуется в вымени главным образом из преформированных гексоз, вероятно из глюкозы. Эти авторы перфузировали вымя коровы кровью, содержавшей 1- C^{14} -глюкозу, и установили, что в глюкозе и галактозе, полученных в результате гидролиза лактозы молока, радиоактивность в каждом случае ограничивалась положением $C_{(1)}$. Так как этот опыт был проведен на изолированном вымени, то истолкование его результатов не осложнялось перераспределением изотопа в результате реакций в других тканях, например в печени.

Позволю себе сделать вывод, что имеющиеся в настоящее время экспериментальные данные говорят в пользу того мнения, что молочная железа вырабатывает лактозу главным образом из преформированных гексоз, а не из двух- или трехуглеродных соединений. Если дальнейшие работы это подтвердят, то в этой связи следует обсудить также две главные возможности, которые касаются происхождения галактозной половины молекулы лактозы.

С одной стороны, мы должны выяснить, использует ли молочная железа преформированную галактозу, которую она получает из крови. С другой стороны, нам следует обсудить другую возможность, что глюкоза крови является единственным предшественником лактозы, причем галактозная половина молекулы лактозы образуется путем перестройки молекулы глюкозы в молочной железе.

Исследования артериальной и венозной крови, проведенные Рейнеке, Уильямсоном и Тэрнером [45] на вымени лактирующих коз, показали наличие ошугимой

артерио-венозной разницы в содержании гликопротеина плазмы. В настоящее время имеются некоторые данные о том, что связанный с белком углевод гликопротеиновой фракции белков плазмы крови состоит, за исключением какого-то глюкозаминового компонента, из эквимолекулярного комплекса маннозы и галактозы [26]; в связи с этим весьма возможно, что вымя может получать галактозу из крови. Однако мы не имеем никаких данных о том, достаточно ли галактозы, поглощаемой молочной железой в форме связанного с белком углевода, для образования галактозной половины лактозы молока, хотя можно сказать заранее, что маловероятно, чтобы это было так. Несколько лет назад мы в нашей лаборатории установили, что из многих испытывавшихся углеводов манноза была единственным, кроме глюкозы, углеводом, который в срезах молочной железы лактирующих крыс увеличивал потребление кислорода до уровня, превышающего эндогенные траты, и увеличивал дыхательный коэффициент [24]. Это обстоятельство позволяло предположить, что в молочной железе глюкоза может переходить в маннозу и наоборот, из чего следовало бы, что манноза может использоваться для тех же целей, для которых молочной железой используется глюкоза. Это предположение в свою очередь заставило нас задуматься, не может ли по крайней мере часть лактозы молока образовываться в результате перестройки в молочной железе молекул маннозо-галактозного комплекса, содержащегося в гликопротеине плазмы. Однако позднее Молпресс [39] сообщил, что срезы молочной железы морской свинки, которые *in vitro* синтезировали лактозу из глюкозы, не образовывали лактозы в присутствии маннозы. Таким образом, данные этого автора не подтверждают указанного выше предположения.

Что касается второй точки зрения, то можно определенно сказать, что имеется значительное количество данных о том, что молочная железа может синтезировать лактозу из одной только глюкозы, и если это так, то, видимо, нет необходимости говорить о каких-либо предшественниках лактозы, иных, чем глюкоза крови. Мнение, что предшественником лактозы является глюкоза крови, сравнительно старо. В последнее время оно нашло подтверждение в том факте, что при многочис-

ленных исследованиях крови вымени у лактирующих коров и коз неизменно обнаруживали заметную артерио-венозную разницу в содержании глюкозы. Кроме того, можно вообще сказать, что при снижении содержания сахара в крови снижается концентрация лактозы в молоке, тогда как гипергликемия оказывает противоположное действие [22]. Однако самое лучшее доказательство правильности этого мнения дают опыты по синтезу лактозы срезами молочной железы, которые впервые были успешно осуществлены Грантом [28]. Для обнаружения и определения лактозы Грант разработал дифференциальный ферментативный метод с использованием дрожжей, адаптированных к сбраживанию лактозы и галактозы. И если мы можем признать метод Гранта специфичным для обнаружения лактозы, то должны сделать заключение, что ему удалось показать, что срезы молочной железы морской свинки, инкубированные с одной лишь глюкозой, синтезируют заметное количество лактозы. Грант не только показал, что молочная железа морской свинки может образовывать из глюкозы галактозную половину лактозы, но и получил доказательство того, что обеспечение молочной железы преформированной галактозой не является необходимым, ибо он нашел [29], что добавление галактозы к среде не увеличивало количества лактозы, синтезированной из глюкозы. Полученные Грантом результаты не следует, быть может, рассматривать как окончательное доказательство того, что преформированная галактоза не является необходимой, ибо галактоза могла содержаться в ткани в форме какого-нибудь полисахарида. В этой связи можно отметить, что Капутто и Трукко [12] сообщили о присутствии в экстрактах из молочной железы какого-то полисахарида, содержащего глюкозу и галактозу. Позднее они определяли один из углеводных комплексов, обнаруженных ими в экстрактах молочной железы, как нейрамин — лактоза, соединение лактозы с нейраминовой кислотой [54]. Подобное же, по существу, соединение было найдено в ткани молочной железы Хейвортом и Бэконом [33]. Кун, Гаухе и Бер [37] выделили из молока женщины тетрозу — глюкозо-галактозо-N-ацетилглюкозамин-галактозу. Участвуют ли эти вещества в биосинтезе лактозы, требуется еще выяснить. К возможности того, что к образованию лактозы имеет

отношение какой-то полисахарид, содержащий галактозу, мы еще вернемся позднее. Десять лет назад Молпресс и Моррисон [40] указали на синтез лактозы из глюкозы не только в срезах молочной железы морской свинки, но также [39] и в срезах лактирующего вымени козы. Полученные ими результаты, пожалуй, более убедительны, чем данные Гранта, так как для определения лактозы они применяли более пригодный в этих условиях колориметрический метод.

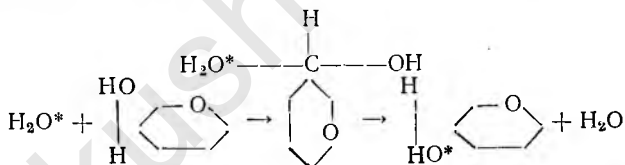
Наконец, Рейтелю, Горовицу, Девидсону и Киттингеру [46] удалось при помощи C^{14} -глюкозы впервые показать синтез лактозы из глюкозы в гомогенатах молочной железы. Метод Рейтеля открывает возможность достижения дальнейших успехов в изучении промежуточных продуктов синтеза лактозы. В самом деле, его более поздняя работа [35] показывает, что растворимый белок, экстрагированный из молочной железы морской свинки, катализирует реакцию трансглюкозидации с участием гликогена или крахмала, в результате которой образуется лактоза.

Можно привести и некоторые другие данные в пользу того, что глюкоза является главным, если не единственным предшественником обеих половин молекулы лактозы. Френч, Попьяк и Молпресс [25] скармливали лактирующим крольчихам C^{14} -крахмал и выделили из их молока лактозу. Они установили, что средняя удельная радиоактивность всей молекулы лактозы, а также глюкозы и галактозы, полученных из нее путем гидролиза кислотой, была одинаковой. Это обстоятельство привело их к заключению, что обе половины молекулы галактозы образуются из одного и того же источника — глюкозы. Результаты, полученные этими авторами, позволяют полагать, что если в образовании лактозы участвуют другие предшественники, то они сначала должны быть превращены в глюкозу. Подобный же вывод вытекает из уже упоминавшейся работы Диманта, Смита и Ларди [16] с перфузией вымени коровы радиоактивной глюкозой, так как эти исследователи также обнаружили, что глюкоза и галактоза, выделенные из лактозы, образовавшейся во время перфузии, обладали одинаковой удельной активностью. С другой стороны, Барри [5] инъецировал лактирующей козе радиоактивную глюкозу и обнаружил, что удельная радиоактивность

галактозы, выделенной из лактозы молока, была определено меньше, чем удельная радиоактивность соответствующей глюкозы.

Следующий подлежащий обсуждению вопрос — это механизм превращения глюкозы в галактозу. Эти две гексозы отличаются одна от другой только пространственной конфигурацией групп, присоединенных к $C_{(4)}$, так что для превращения глюкозы в галактозу требуется лишь вальденовское обращение у этого атома углерода. Тем не менее это кажущееся простым превращение исключительно трудно осуществляется химическими средствами в лаборатории и удалось только один раз. Некоторый свет на эту проблему пролило изучение процесса конверсии, а именно превращения галактозы в глюкозу в адаптированных дрожжах, а также в печени млекопитающих. Лелуар и его сотр. [10, 11, 55] в ряде блестящих исследований описали имеющуюся в дрожжах *Saccharomyces fragilis* ферментную систему, приспособленную к сбраживанию лактозы, которая производит это превращение. Первой ступенью является фосфорилирование галактозы у $C_{(1)}$, осуществляемое ферментом — галактокиназой, — который катализирует перенос фосфата от АТФ. Образовавшийся α -галактозо-1-фосфат затем превращается ферментом «галактовальденазой» в α -глюкозо-1-фосфат. Этому ферменту требуется кофермент, который группа Лелуара определила как уридиндифосфатглюкозу, вещество, которое можно рассматривать как глюкозо-1-фосфат, соединенный пирофосфатной связью с уридин-5'-фосфатом. Значение этой работы для решения проблемы лактозы очевидно. Если бы эти различные ступени ферментативного превращения оказались обратимыми и, кроме того, если бы эта ферментная система была найдена в ткани молочной железы, то тогда перед нами открылся бы вероятный путь превращения глюкозы в галактозу. Поэтому значительный интерес представляет тот факт, что Капутто и Трукко [12] сообщили об обнаружении галактовальденазы и ее кофермента в ткани молочной железы и что присутствие этого кофермента в молочной железе подтвердили Руттер и Хансен [47]. Эти интересные данные могут означать, что молочная железа обладает ферментной системой, необходимой для вальденовского обращения глюкозы при $C_{(4)}$.

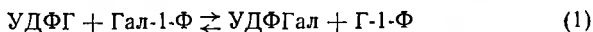
Результаты, полученные Топпером и Стеттенем [52] при изучении превращения галактозы в глюкозу в печени крысы, также могут иметь отношение к рассматриваемому вопросу. Фишер [21] высказал предположение, что циклический гексит, *L*-инозит, возможно, является промежуточным продуктом при взаимопревращении галактозы и глюкозы. Для проверки этой возможности Топпер и Стеттен вводили крысам 1- C^{14} -галактозу и из их печени выделили меченый гликоген. Химическое расщепление глюкозы, полученной из этого гликогена путем гидролиза, показало, что радиоактивность сосредоточена почти исключительно в $C_{(1)}$. Последнее обстоятельство исключает возможность рассматривать *L*-инозит как промежуточный продукт, так как теоретически можно доказать, что на этом пути была бы получена глюкоза, меченная при $C_{(4)}$. Хотя эти результаты полностью не исключают возможности того, что промежуточным продуктом является изомер *L*-инозита, мукоинозит, Топпер и Стеттен [52] считают, что в печени превращение галактозы в глюкозу происходит путем прямой эпимеризации при $C_{(4)}$. Эту эпимеризацию Кошланд [36] рассматривает как простое перемещение, что можно подтвердить опытами с водой, меченной O^{18} , следующим образом:



Молпресс [39] высказал предположение, что превращение глюкозы, возможно, происходит через расщепление молекулы глюкозы на триозные фрагменты, которые подвергаются альдольной конденсации таким путем, что получается требуемая *цис*-конфигурация групп, соединенных с $C_{(3)}$ и $C_{(4)}$. Локализация при $C_{(1)}$ радиоактивности галактозы, полученной из лактозы, выделенной выменем коровы, через которое Димант, Смит и Ларди [16] пропускали 1- C^{14} -глюкозу, находится в соответствии с этой гипотезой, если принять, что что-то препятствует взаимопревращению альдо- и кетотриоз, например, если первые три атома углерода остались при-

соединенными к какому-то коферменту. Если бы существовал лишь один трехуглеродный промежуточный продукт, то тогда имело бы место некоторое перераспределение радиоактивного углерода между другими атомами углерода в молекуле галактозы. Однако тот факт, что гликоген, когда он синтезируется в организме из галактозы в присутствии D_2O , содержит дейтерия не больше, чем когда он синтезируется из глюкозы [51], может быть приведен как доказательство, говорящее против альдольного типа расщепления.

В общем и целом имеющиеся на сегодняшний день данные, видимо, говорят в пользу предположения, что в молочной железе галактоза образуется главным образом из глюкозы путем прямой эимеризации у $C_{(4)}$, хотя нельзя полностью исключить возможность того, что в этом превращении участвует расщепление молекулы гексозы с последующей перекombинацией, как это предполагает Молпресс. Обнаружение Капутто и Трукко [12] в ткани молочной железы ферментной системы, хорошо выраженной у некоторых адаптированных к глюкозе дрожжей, которая может превращать галактозо-1-фосфат в глюкозо-1-фосфат, является лучшим из имеющихся на сегодня косвенным доказательством, позволяющим думать, что этот механизм может играть важную роль в биосинтезе лактозы. Однако для того, чтобы такое заключение могло быть принято, требуются более убедительные данные, и работа Лелуара [38] указывает возможные пути получения этих дополнительных данных. Лелуар показал, что фермент, выделенный из *Saccharomyces fragilis*, по-видимому галактовальденаза, обратимо превращает уридиндифосфатглюкозу (УДФГ) в уридиндифосфатгалактозу (УДФГал), так что достигается некое равновесие. Лелуар дал следующие формулы этих реакций:

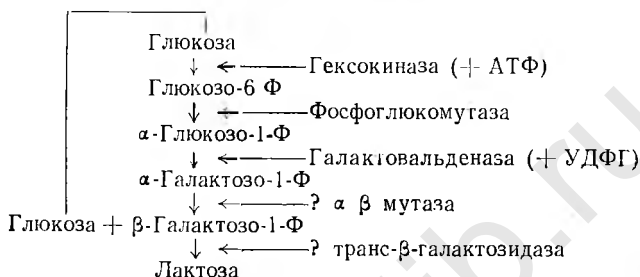


Позднее данные в пользу этого механизма получил Трукко [53], который показал, что когда УДФГ вместе с C^{14} -глюкозо-1-фосфатом инкубируется с экстрактом *Saccharomyces fragilis*, то C^{14} включается в УДФГ. Обратимость трансформации галактозо-1-фосфата в глюкозо-1-фосфат с помощью экстрактов *Lactobacillus bulgaricus*

была доказана Хансенom и Крейнom [31], а другие биологические реакции, приводящие к образованию уридиндифосфатгалактозы, изучали Калкар, Браганка и Манч-Петерсен [34]. Материалы Лелуара показывают, что интересно было бы провести опыты по выяснению вопроса, будут ли экстракты или гомогенаты молочной железы производить взаимопревращение уридиндифосфатглюкозы и уридиндифосфатгалактозы. Если бы удалось показать такое взаимопревращение в препаратах молочной железы и если бы затем можно было доказать, что в экстрактах молочной железы содержится фермент, отщепляющий галактозу или галактозофосфат от уридиндифосфатгалактозы, то это усилило бы доводы в пользу участия системы галактовальденазы в биосинтезе лактозы. Видимо, дальнейшие исследования в этом направлении могли бы оказаться плодотворными.

Если даже и можно экспериментально показать, что молочная железа способна образовать галактозу или, что более вероятно, галактозо-1-фосфат путем простой эпимеризации глюкозо-1-фосфата у $C_{(4)}$ или каким-либо иным путем, то остается вопрос о том, как совершается конденсация обеих гексоз. Несколько лет назад Фолли [23] высказал предположение, что эта конденсация осуществляется при помощи реакции трансглюкозидации, аналогичной той, которую Хассид, Дудоров и Баркер [32] показали при образовании сахарозы в бактериях и которая, по предположению Дудорова [17], возможно, применима к образованию сахарозы у растений. Эти авторы показали, что бактериальная фосфорилаза способна катализировать конденсацию глюкозо-1-фосфата с фруктозой, в результате чего получается сахароза. Позднее было доказано, что фосфорилаза сахарозы катализирует реакции трансглюкозидации, в которых не участвует фосфат. Необходимо, однако, указать, что в молочной железе аналогичный механизм для синтеза лактозы требовал бы, чтобы в ткани молочной железы содержалась фосфорилаза, специфичная для β -галактозо-1-фосфата, т. е. фермент, способный катализировать образование β -галактозидной связи. Кроме того, так как система галактовальденазы, по-видимому, имеет отношение к метаболизму α -галактозо-1-фосфата, то для того, чтобы обсуждаемая нами теоретическая схема стала законченной, нам следует признать существ-

вание в молочной железе какой-то мутазы неизвестного до сих пор типа, которая способна превращать α -глюкозидную связь в β -конфигурацию. Ниже приведена теоретическая схема биосинтеза лактозы, которая поясняет только что рассмотренные моменты и показывает, что источником энергии, необходимой для образования глюкозидной связи у лактозы, может служить АТФ:



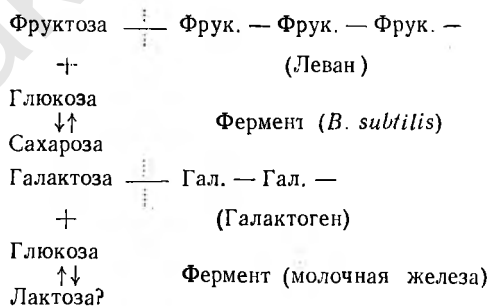
Необходимо подчеркнуть, что, как ни привлекательна может быть эта гипотеза, экспериментальных данных в ее пользу не имеется, кроме обнаружения системы галактовальденазы в ткани молочной железы. Рейтель, Горовиц, Девидсон и Киттингер [46] осуществили синтез β -галактозо-1-фосфата, но сколько-нибудь заметного образования из него лактозы при добавлении к бесклеточным гомогенатам молочной железы обнаружить не могли.

Другая теория, заслуживающая большего внимания, заключается в том, что в процессе конденсации, возможно, участвуют фосфорные эфиры как глюкозы, так и галактозы, из которых возникает какой-то фосфат лактозы. Этот фосфат, подвергнувшись в конце концов дефосфорилированию, непрерывно выбывает из реакции, в результате чего вместо равновесия наступает синтез. В этой связи интересно отметить, что Мак-Джоун и Молпресс [42] при помощи хроматографических методов обнаружили присутствие в молоке какого-то фосфата лактозы.

Прежде чем покончить с вопросом о лактозе, стоит упомянуть еще об одной теории относительно пути синтеза лактозы в молочной железе. Эта теория была предложена Энгельгардтом [20]. Дудоров и О'Нил [18] описали обратимую реакцию, катализируемую ферментом, вы-

деленным из *B. subtilis*, между глюкозой и полисахаридом леваном, образующимся из остатков фруктозы. Эта реакция дает в одном направлении синтез левана, а в обратном — сахарозу и по существу является реакцией трансгликозидации. Интересные соображения Энгельгардта касаются возможности образования лактозы путем аналогичной реакции трансгликозидации между глюкозой и каким-нибудь полисахаридом, образовавшимся из остатков галактозы. Один полисахарид, образованный из остатков галактозы, галактоген, известен уже давно, но до последнего времени его находили только в теле садовой улитки. Галактоген имеет некоторое сходство с гликогеном, но при гидролизе дает только галактозу, которая, следует отметить, состоит почти исключительно из β -эпимера, той формы, которая имеется в лактозе. К проблеме биосинтеза лактозы галактоген имел бы весьма малое отношение, если бы в 1947 г. не был выделен из ткани легких быка галактоген, который по своим свойствам мало отличается от галактогена улитки [56]. Поскольку галактоген теперь обнаружен в тканях высшего животного, вопрос о том, имеется ли он в молочной железе, приобретает некоторое значение.

Насколько известно автору настоящей книги, никто никогда не искал галактогена в ткани молочной железы, исследование же этой ткани на галактоген, по-видимому, заслуживает внимания. Если бы он был здесь найден, то сразу предстала бы возможность, что лактоза может возникнуть в результате реакции трансгликозидации, аналогичной синтезу левана, как это показано на нижеприведенной схеме.



Можно предполагать, что галактоген образуется из галактозо-1-фосфата путем обратного фосфоролиза, но здесь мы опять наталкиваемся на вопрос об образовании β -галактозидной связи.

Биосинтез белков молока. Обсудим теперь вкратце некоторые последние работы по биосинтезу белков молока. Белки молока состоят главным образом из фосфопротеина казеина, который нигде, кроме как в молоке, не встречается, и относительно небольшого количества белков молочной сыворотки, которые можно считать состоящими из двух основных фракций — лактальбумина и лактоглобулина. Все три фракции, вероятно, являются сложными смесями белков. Так как в молочной железе происходит активный синтез белка, то она является подходящим органом для изучения механизма синтеза белка вообще, и мы можем ожидать, что проводимые в настоящее время исследования молочной железы с применением меченых аминокислот приведут к полезным достижениям в этой сложной области.

В отношении механизма биосинтеза белков молока следует рассмотреть четыре основные возможности. Белок молока может синтезироваться целиком из аминокислот, имеющих в циркулирующей крови, или частично из этих аминокислот и из аминокислот, возникающих в результате расщепления белка плазмы крови в молочной железе. Другой возможностью является образование белков молока из белков плазмы крови в результате перестройки пептидных цепей с участием в этом процессе реакций транспептидации или же их образование частично этим путем и частично из аминокислот крови.

При исследованиях артериальной и венозной крови вымени лактирующих коров и коз всегда обнаруживали артерио-венозную разницу в аминокислотах плазмы [27, 44, 50]. Однако количество поглощаемых выменем аминокислот незначительно, и, как утверждают некоторые авторы, в частности Шоу и Петерсен [50], за счет этих аминокислот можно отнести не более 40—50% азота казеина молока.

Так как это положение получило общее признание, было обращено внимание на возможность использования выменем некоторых из белков плазмы крови для синтеза белков молока. Исследования артериальной и

венозной крови, проводившиеся Рейнеке и др. [45], привели их к выводу, что какая-то фракция белка плазмы, вероятно глобулиновая, содержащая связанный с белком углевод, используется выменем для образования белка молока. Однако если белки плазмы служат единственным источником белков молока, то возникает вопрос, достаточна ли степень регенерации фракций белков плазмы, какие бы это фракции ни были, чтобы компенсировать существенный их расход, вызываемый выделением из организма значительных количеств белков молока. Имеющиеся данные говорят о том, что это сомнительно.

Согласно исследованиям, проведенным в последнее время, можно предположить, что существенная часть белка молока, если не весь он, происходит из аминокислот крови. Интересные опыты по использованию аминокислот перфузируемым изолированным выменем коровы впервые провели Буккерт, Ойерт, Питерс и Сиренс [7]. Они считали, что если белки молока образуются из аминокислот, то, поскольку за время перфузии, длящейся около 2 час., кровь проходит через вымя не менее десяти раз, в используемой для перфузии крови должно наблюдаться значительное уменьшение содержания аминокислот в процессе перфузии. Применяя для определения различных свободных аминокислот микробиологические методы, они установили значительные различия в концентрации десяти аминокислот в пропускаемой через вымя крови в начале и конце перфузии (табл. 27). Обычно наиболее выраженным было поглощение тех аминокислот, которые встречаются в наибольшей концентрации в молекуле казеина. Поэтому представляется резонным вывод, что исчезновение этих аминокислот во время перфузии должно было быть вызвано их абсорбцией в вымени. Это мнение подтверждается тем фактом, что количества различных аминокислот, абсорбированных выменем во время перфузии, значительно увеличивались при добавлении к перфузируемой крови гидролизата казеина. Эта работа показывает, что вымя избирательно поглощает те аминокислоты, которые содержатся в казеине в наибольших количествах, и убедительно подтверждает вывод о том, что аминокислоты крови следует считать главными предшественниками белка молока.

К подобным же выводам привели и недавние опыты с мечеными аминокислотами. Барри [6] инъецировал лактирующей козе [карбокси-С¹⁴]-лизин и [карбокси-С¹⁴]-

Таблица 27

Поглощение девяти аминокислот изолированным выменем коровы [7]

Аминокислота	Концентрация в начале перфузии, рг/мл	Левая половина вымени: аминокислоты в кровь не добавляли		Правая половина вымени: в кровь добавляли 15 г аминокислот казеина	
		концентрация к концу перфузии, рг/мл	поглощенные за время перфузии, мг	концентрация к концу перфузии, рг/мл	поглощенные за время перфузии, мг
Гистидин	25,2	18,6	67,2	42	64
Изолейцин	12,3	—	96	32,4	440
Лейцин	19,5	7,8	96	60	448
Лизин	14,9	5,3	80	17,3	544
Метионин	6,3	4,5	16	24,6	85
Фенилаланин	10,9	10,5	3,2	10,2	80
Треонин	9,3	6,3	24	38,1	116
Триптофан	7,2	6,0	8	13,8	144
Валин	34,5	20,1	120	75	336

тирозин и определял удельную радиоактивность этих двух аминокислот, выделенных из казеина и из белков плазмы крови в разное время после инъекции. Таким путем он мог сравнить кривые снижения радиоактивности аминокислот казеина с кривыми, показывающими удельную радиоактивность свободных лизина и тирозина плазмы крови. Кривые для лизина, заимствованные из работы Барри, показаны на рис. 35. Из приведенных на рисунке кривых видно, что лизин, выделенный из казеина молока, был намного более радиоактивен, чем лизин белка плазмы. Кроме того, эти кривые показывают, что радиоактивность казеина молока в какой-то данный момент была равна радиоактивности, которой обладал свободный лизин плазмы крови примерно за 1½ часа до этого момента. Это позволяет предполагать, что приблизительно за 1½ часа до того, как какая-

15 С. Дж. Фолли

либо молекула казеина образовалась в молоке, весь ее лизин существовал в форме свободного лизина плазмы крови. Кривые для тирозина были сходны с кривыми для лизина, и, по-видимому, из этих данных можно сделать вывод, что весь лизин и тирозин казеина возникают, по крайней мере у козы, из свободных лизина и

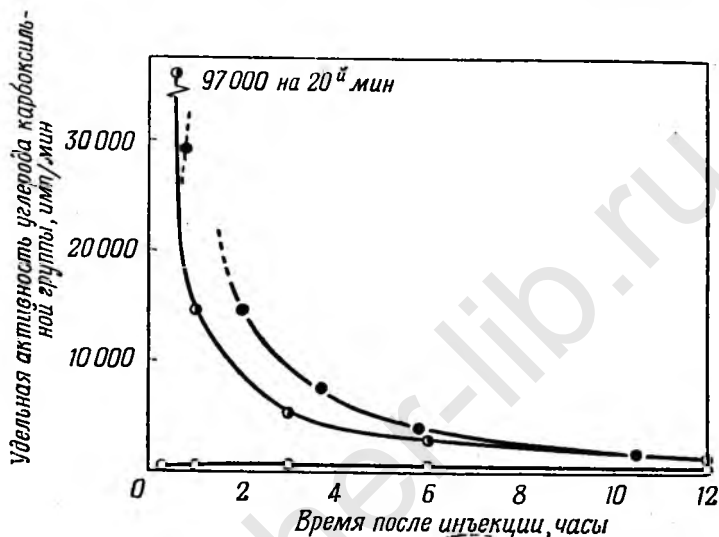


Рис. 35. Радиоактивность свободного лизина плазмы, лизина белка плазмы и лизина казеина после введения лактирующей козе C^{14} лизина [6].

● лизин казеина; ⊙ свободный лизин плазмы; ○ лизин белка плазмы.

тирозина крови. Результаты, полученные Барри, а также опыты Питерса и сотрудников с пропусканием крови через изолированное вымя дают основание полагать, что все незаменимые аминокислоты казеина происходят из свободных аминокислот плазмы крови.

Сходные результаты были получены в отношении меченных C^{14} глицина, валина и лизина в опытах Кемпбелла и Уорка [8] на лактирующих крольчихах. И в этом случае радиоактивность белков молока после инъектирования меченых аминокислот была намного больше радиоактивности белков плазмы крови. Далее, эти авторы показали, что когда меченые белки крови, полученные

189

в результате инъекции крольчихе C^{14} -глицина, вводили другой крольчихе (лактлирующей), то выделенные из ее молока белки не содержали заметного количества изотопа, что также позволяет думать, что белки плазмы не имеют значения как предшественники белков молока. На то, что белки молока не происходят целиком из аминокислот плазмы, указывает и тот факт, что после инъекции C^{14} -глицина, C^{14} -валина и C^{14} -лизина эти кислоты, выделенные из белков казеина, обладали большей удельной активностью, чем кислоты, выделенные из белков молочной сыворотки. Это обстоятельство навело на мысль, что белки молочной сыворотки, возможно, частично происходят от пептидных обломков белков плазмы. Это предположение согласуется с обнаружением Мортонем [43] транспептидазы в ткани вымени коровы. Однако, как указывают Кемпбелл и Уорк, объяснить эти данные можно также, принимая, что белки молочной сыворотки синтезируются главным образом из аминокислот плазмы и в небольшой степени из белков плазмы. Подтверждением такого мнения явились последние данные Асконаса, Кемпбелла, Хамфри и Уорка [2] о том, что у крольчих иммунный глобулин переходит, видимо, в неизменном виде из крови в молоко. Эти данные подтвердили предположение, высказанное много лет назад Кроутером и Рейстриком [15]. Позднее Асконас, Кемпбелл и Уорк [3] подвергли фракционированию белки сыворотки молока козы, которой были инъецированы радиоактивные глицин, валин и лизин. Они установили, что удельная активность каждой кислоты в определенное время после инъекции была у казеина и β -лактоглобулина одинаковой, что указывало на то, что и тот и другой белок синтезировались в молочной железе из одних и тех же аминокислот. Эти данные, однако, полностью не исключают возможности того, что на синтез этих двух белков в равной мере использовались преформированные пептиды. Что это маловероятно, показывает ряд дальнейших экспериментов, в которых Асконас, Кемпбелл, Годин и Уорк [1] обнаружили, что в меченых C^{14} пептидах, полученных путем частичного гидролиза казеина и β -лактоглобулина, выделенных из молока козы после введения ей радиоактивных глицина, валина и лизина, эти аминокислоты оказались мечеными в такой же степени,

как и в белке в целом. Одинаковая радиоактивность аминокислот по всей цепи белка дает основание полагать, что казеин и β -лактоглобулин синтезируются целиком из свободных аминокислот крови¹.

В заключение рассмотрим вкратце вопрос о происхождении связанного с белком фосфора, который содержится в молекуле казеина в форме фосфосерина. Исследования Эйтена и Хевеши [4], Барри [6], а также Кола, Ле Бара, Симоннэ и Стернберга [13], в которых радиоактивность различных фракций фосфора молока изучалась после введения лактирующим коровам и козам неорганического фосфата, почти не оставляют сомнений в том, что предшественником фосфора казеина является неорганический фосфат крови. Однако Симоннэ и его сотрудники показали, что выделение радиоактивного, неорганического фосфата с молоком продолжалось в течение долгого времени и после того, как казеин перестал быть радиоактивным. Это обстоятельство побудило их высказать мнение, что фосфосерин образуется из какого-то предшественника, находящегося в молочной железе. Они предполагают, что этим предшественником, по-видимому, является фосфопируват, из которого фосфосерин, возможно, образуется путем переаминирования.

Можно надеяться, что в результате дальнейшей работы по изучению механизма образования белков молока, ведущейся в различных лабораториях, в конце концов будет пролит более яркий свет на существующие в настоящее время теории синтеза белка. Вопрос заключается в том, осуществляется ли синтез белка путем одновременной конденсации аминокислот в какое-то соединение, состоящее из нуклеиновых кислот, как это предполагает Даунс [19], или же этот синтез связан с образованием пептидных цепей в качестве промежуточных продуктов, как это считают сторонники теории транспептидации. Кемпбелл и Уорк [9] выска-

¹ Яковлев («Известия АН Кирг. ССР, Юбилейная сессия», 1958) считает недостаточными для решения вопроса о путях синтеза белков молока опыты с введением в кровь меченых аминокислот и определение удельной активности плазмы крови и белков молока. Синтез белков, как показали его опыты, протекает при активном участии транспептидаз и в значительной степени за счет избирательного поглощения белков плазмы крови.— *Прим. ред.*

Эта схема отличается от той, которая была первоначально дана в гл. VI, тем, что термин «галактовальденаза» больше не употребляется, поскольку доказано, что он обозначает многоферментную систему. Кроме того, признаваемый ныне механизм образования дисахаридов разнится от механизма, ранее рассмотренного автором настоящей книги. Данные, о том что акцептором галактозила является глюкозо-1-фосфат, а не сама глюкоза, были представлены Гандером, Петерсенем и Бойером [62], которым удалось доказать, что лактозо-1-фосфат образуется имеющимися в вымени коровы ферментами в присутствии уридиндифосфатглюкозы и 1-С¹⁴-глюкозы-1-Р³².

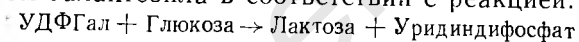
Из упомянутых выше обзоров видно, что наличие большинства ферментов и кофакторов, имеющих отношение к указанной схеме, установлено в ткани молочной железы, но количественное их изучение в связи с функциональной деятельностью последней в большинстве случаев отсутствует. Недавно Молпресс [68] изучил содержание в молочных железах крысы и морской свинки на разных стадиях лактации двух из этих ферментов, — фосфоглюкомутазы и уридиндифосфатглюкопирофосфорилазы, а также неорганической пирофосфатазы и показал тесную связь между содержанием ферментов и секреторной деятельностью этих желез. Подобная же связь с функциональной деятельностью молочной железы крысы была ранее доказана в отношении двух других ферментов, участвующих в указанном синтезе лактозы, а именно щелочной фосфатазы (Фолли и Гринбаум [61]) и гексокиназы (Мак-Лин [66]).

Следует, однако, заметить, что имеется значительное количество экспериментальных данных, которые трудно согласовать с приведенной выше схемой биосинтеза лактозы. Эти данные касаются характера распределения изотопа в молекуле лактозы после введения специфических меченых веществ лактирующим животным или в кровь, пропускаемую через изолированное вымя коров. Молпресс [67], проанализировав эти эксперименты, указал, что, хотя при введении равномерно меченной глюкозы обе половины молекулы лактозы становились мечеными в равной мере, при применении 1-С¹⁴-глюкозы радиоактивность С-1 галактозной половины молекулы равнялась лишь примерно 70% радиоактивности ее глюкозной

половины. На основании этого автор допускает возможность того, что большая часть галактозы возникает путем, отличным от показанного на вышеприведенной схеме и связанным с потерей С-1-глюкозы через пентозный цикл.

Что лактоза может синтезироваться посредством механизма, показанного на вышеприведенной схеме, видно из работ Вуда и его сотрудников. В ряде статей они описали опыты с применением изотопов на лактирующих коровах и (в одном случае) на перфузируемом вымени коровы. При внутривенном введении 1-С¹⁴-глюкозы или 1-С¹⁴-ацетата получалась лактоза, галактозная половина молекулы которой по сравнению с глюкозной характеризовалась значительной неравномерностью распределения изотопа даже тогда (как это было в опытах с применением 1-С¹⁴-ацетата), когда общая удельная активность галактозной и глюкозной половин была более или менее одинаковой [70]. Эти результаты привели указанных авторов к предположению, что глюкозная половина молекулы лактозы возникает из свободной глюкозы, находящейся в равновесии с глюкозой крови, тогда как галактоза образуется из «фонда» фосфата гексозы, быть может, частично путем синтеза из малых молекул в самой молочной железе. В соответствии с этим было установлено, что при перфузии изолированного вымени коровы 1-С¹⁴-ацетатом или 1-С¹⁴-пропионатом получалась лактоза, у которой радиоактивность была почти целиком сосредоточена в галактозной половине, причем распределение С¹⁴ было опять-таки весьма асимметричным [76]. Подобным же образом при инъекции 1-С¹⁴-ацетата непосредственно в артериальную кровь, омывающую одну половину вымени лактирующей коровы *in vivo*, из половины вымени, подвергшейся инъекции, на ранних стадиях опыта получалась лактоза, в которой опять-таки около 90% радиоактивности было обнаружено в галактозе, причем распределение изотопа было значительно более асимметричным, чем в глюкозной половине [77]. У лактозы, которую секретировала не подвергшаяся инъекции половина вымени на более поздних стадиях опыта (т. е. когда глюкоза крови стала меченой), галактозная и глюкозная половины были мечены одинаково, причем распределение изотопа напоминало распределение его в слабомеченой глюкозной половине лактозы из половины вымени, подвергшейся инъ-

екции. Более поздние опыты, в которых применялась аналогичная методика и инъецировался 1,3-С¹⁴-глицерин, привели к таким же общим выводам [75]. Особенно показательными были эксперименты, в которых глюкоза крови, поступающей в одну половину вымени, была мечена путем внутриаириального введения специфически меченных гексоз, 6-С¹⁴-глюкозы или 2,6-С¹⁴-глюкозы [74]. В этих более поздних опытах распределение изотопов в глюкозной половине лактозы, которую секретировала подвергшаяся инъекции половина вымени, было сходным с распределением его в глюкозе крови, в то время как галактозная половина обнаруживала значительно более случайное распределение изотопной метки. Указанные авторы приписали это действию пентозофосфатного цикла и трансальдолазной триозофосфатизомеразной реакции. Эти результаты авторы считали согласующимися со взглядом, что галактозная и лактозная половины имеют разное происхождение, причем углеродный скелет глюкозы крови переносится в неизменном виде к молекуле лактозы. Действительно, высказывалось предположение, что глюкоза, а не глюкозо-1-фосфат может быть акцептором галактозила в соответствии с реакцией:



Недавно опубликованные опыты Уоткинса и Хассида [78] находятся в соответствии с этим предположением. Эти работники обнаружили в соответствующей фракции молочной железы лактирующей морской свинки фермент, катализирующий перенос галактозы от УДФГал к свободной глюкозе, имея результатом образование лактозы. Им не удалось доказать образование лактозо-1-фосфата в качестве промежуточного соединения. Этот фермент был также найден в ткани вымени коровы (личное сообщение У. М. Уоткинса).

Другим возможным объяснением указанных противоречивых результатов может служить существование, как об этом говорил Мёллпресс [67], альтернативного пути синтеза уридиндифосфатгалактозы без участия глюкозо-1-фосфата в качестве промежуточного продукта. Данные, подтверждающие это предположение (кстати, и в равной мере альтернативную возможность того, что «фонды» разных субстратов могут содержаться в особых отделах клетки), были опубликованы Хансенем, Вудом и Питерсом [63].

Дальнейшие работы по изучению сущности акцептора галактозила, а также механизма β -галактозидной связи у лактозы следует ожидать с большим интересом.

Биосинтез белков молока. Исчерпывающие сведения об экспериментах, в которых преимущественно, но не исключительно, применялись меченные изотопами аминокислоты и (в одном случае) меченые белки крови, можно найти в последних обзорах Барри [57, 58]. Эти работы, большинство которых проводилось Барри и его сотрудниками в Чикаго и позднее в Оксфорде, а Уорком и его сотрудниками в Лондоне, дают солидное доказательство того, что по крайней мере четыре незаменимых аминокислоты (лизин, метионин, тирозин и валин), содержащиеся в казеине и β -лактоглобулине, и шесть или семь заменимых аминокислот (глутамин, глутаминовая кислота, глицин, пролин, серин, аспарагин и, вероятно, аспарагиновая кислота) происходят из «фонда» аминокислот, содержащихся в молочной железе и находящихся в равновесии со свободными аминокислотами крови.

О происхождении других белков молока, содержащихся в малых количествах в молочной сыворотке, также имеется указание в обзорах Барри [57, 58]. Некоторые из этих белков, видимо, образуются из свободных аминокислот крови, тогда как другие, особенно иммуноглобулиновая фракция, по-видимому, поступают в молоко в преформированном виде из крови.

Включение фосфора в серин казеина молока недавно изучали Сундарараджан и его соавторы [64, 71, 72]. Они пришли к заключению, что фосфосерин не включается в молекулу белка как таковой, но что остатки серина фосфорилируются после их включения в пептидные или белковые цепи, причем специфическое последовательное расположение соседних аминокислот делает эту реакцию возможной путем активации серина. В этой связи может иметь значение тот факт, что указанные авторы сделали сообщение о выделении из ткани молочной железы пептидов, содержащих фосфосерин с последовательностью аминокислот, сходной с той, которая была обнаружена в пептидных обломках, полученных путем ферментативного гидролиза казеина молока. Ван Тоан и Пин [73] недавно описали ферментативный синтез фосфопептидов с применением фермента, полученного из ткани молочной железы козы.

Наконец, необходимо упомянуть о новых работах по изучению механизма, посредством которого молочная железа собирает аминокислоты в специфических последовательностях, характерных для белков молока. За последние десять лет были выяснены некоторые из процессов, которые, как полагают, участвуют в биосинтезе белков. К ним относятся: 1) ферментативное активирование карбоксила аминокислот путем образования аденилатов аминокислот, которые, вероятно, остаются присоединенными к активирующим ферментам; 2) перенос активированных аминокислот к содержащимся в клеточном соке молекулам рибонуклеиновой кислоты (растворимая рибонуклеиновая кислота, мРНК); 3) соединение аминокислот в специфических последовательностях (определяемых, вероятно, последовательностями нуклеотидов в молекулах мРНК, причем эти последовательности в свою очередь каким-то неизвестным путем управляются последовательностью нуклеотидов в ДНК клеточного ядра) на рибонуклеиновых матрицах имеет место в рибосомах, прикрепленных к мембранам эндоплазматической сети. В лаборатории автора настоящей книги Фразер и Гутфройнд [59] и Фразер, Шимицу и Гутфройнд [60] показали, что все эти процессы происходят в ткани лактирующей молочной железы крысы и морской свинки. В этой и другой (еще неопубликованной) работе Гутфройнд и его сотрудники получили данные, указывающие на связь между относительными количествами некоторых аминокислот, связанных мРНК, содержащейся в молочной железе морской свинки, и относительным их обилием в молекуле казеина. Следует заметить, что это сравнение основано на аминокислотном составе казеина коровьего молока, который, однако, вряд ли отличается от аминокислотного состава молока морской свинки. Барри (см. выше) доказал, что глютаминовая кислота и глютамин казеина происходят от отдельных предшественников — аминокислот крови. Следует поэтому отметить то обстоятельство, что упомянутые исследователи получили также данные, свидетельствующие о существовании в молекуле мРНК отдельных участков для связывания этих двух аминокислот.

ЛИТЕРАТУРА

1. Askonas B. A., Campbell P. N., Godin C., Work T. S., *Biochem. J.*, **61**, 105, 1955.
2. Askonas B. A., Campbell P. N., Humphrey J. H., Work T. S., *Biochem. J.*, **56**, 597, 1954.
3. Askonas B. A., Campbell P. N., Work T. S., *Biochem. J.*, **58**, 326, 1954.
4. Aten A. H. W., jr., Hevesy G., *Nature, Lond.*, **142**, 111, 1938.
5. Barry J. M., *Nature, Lond.*, **169**, 878, 1952.
6. Barry J. M., *J. biol. Chem.*, **195**, 795, 1952.
7. Bouckaert J. H., Oyaert W., Peeters G., Sierens G., *Arch. int. Pharmacodyn.*, **93**, 443, 1953.
8. Campbell P. N., Work T. S., *Biochem. J.*, **52**, 217, 1952.
9. Campbell P. N., Work T. S., *Nature, Lond.*, **171**, 997, 1953.
10. Caputto R., Leloir L. F., Trucco R. E., Cardini C. E., Paladini A. C., *J. Biol. Chem.*, **179**, 497, 1949.
11. Caputto R., Leloir L. F., Cardini C. E., Paladini A. C., *J. biol. Chem.*, **184**, 333, 1950.
12. Caputto R., Trucco R. E., *Nature, Lond.*, **169**, 1061, 1952.
13. Colas J., Le Bars H., Simonnet H., Sternberg J., *Ann. Inst. nat. agron., Paris*, **37**, 5, 1950.
14. Cowie A. T., Duncombe W. G., Folley S. J., French T. H., Glascock R. F., Massart L., Peeters G. J., Popják G., *Biochem. J.*, **49**, 610, 1951.
15. Crowther C., Raistrick H., *Biochem. J.*, **10**, 434, 1916.
16. Dimant E., Smith V. R., Lardy H. A., *J. biol. Chem.*, **201**, 85, 1953.
17. Doudoroff M., *Fed. Proc.*, **4**, 241, 1945.
18. Doudoroff M., O'Neal R., *J. biol. Chem.*, **159**, 585, 1945.
19. Dounce A. L., *Enzymologia*, **15**, 251, 1952.
20. Энгельгардт В. А., *Успехи современной биологии*, **29**, 60, 1950.
21. Fischer H. O. L., *Harvey Lect.*, **40**, 156, 1944—1945.
22. Folley S. J., *Biol. Rev.*, **15**, 421, 1940.
23. Folley S. J., *Biol. Rev.*, **24**, 316, 1949.
24. Folley S. J., French T. H., *Biochem. J.*, **45**, 117, 1949.
25. French T. H., Popják G., Malpress F. H., *Nature, Lond.*, **169**, 71, 1952.
26. Friedmann R., *Biochem. J.*, **44**, 117, 1949.
27. Graham W. R., jr., *J. biol. Chem.*, **122**, 1, 1937.
28. Grant G. A., *Biochem. J.*, **29**, 1905, 1935.
29. Grant G. A., *Biochem. J.*, **30**, 2027, 1936.

30. Greenbaum A. L., Greenwood F. C., *Biochem. J.*, **56**, 625, 1954.
31. Hansen R. G., Craine E. M., *J. Biol. Chem.*, **208**, 293, 1954.
32. Hassid W. Z., Doudoroff M., Barker H. A., *J. Amer. chem. Soc.*, **66**, 1416, 1944.
33. Heyworth R., Bacon J. S. D., *Biochem. J.*, **58**, XXIV, 1954.
34. Kalckar H. M., Braganca B., Munch-Petersen A., *Nature, Lond.*, 172, 1038, 1953.
35. Kittinger G. W., Reithel F. J., *J. biol. Chem.*, **205**, 527, 1953.
36. Koshland D., jr., in W. D. McElroy and B. Glass, *The Mechanism of Enzyme Action.*, Johns Hopkins Press, Baltimore, p. 608, 1954.
37. Kuhn R., Gauhe A., Baer H. H., *Chem. Ber.*, **87**, 289, 1954.
38. Leloir L. F., *Arch. Biochem. Biophys.*, **33**, 186, 1951.
39. Malpress F. H., *Colloq. Int. C. N. R. S.*, XXXII, 1950, p. 115, 1951.
40. Malpress F. H., Morrison A. B., *Biochem. J.*, **46**, 307, 1950.
41. McClymont G. L., *Aust. J. agric. Res.*, **2**, 158, 1951.
42. McGeown M. G., Malpress F. H., *Biochem. J.*, **52**, 606, 1952.
43. Morton R. K., *Nature, Lond.*, **166**, 1092, 1950.
44. Reineke E. P., Peterson V. E., Houchin O. B., Turner C. W., *Res. Bull. Mo. agric. Exp. Sta.*, No 296, 1939.
45. Reineke E. P., Williamson M. B., Turner C. W., *J. biol. Chem.*, **138**, 83, 1941.
46. Reithel F. J., Horowitz M. G., Davidson H. M., Kittinger G. W., *J. biol. Chem.*, **194**, 839, 1952.
47. Rutter W. J., Hansen R. G., *J. Biol. Chem.*, **202**, 323, 1953.
48. Shaw J. C., *J. Dairy Sci.*, **29**, 183, 1946.
49. Shaw J. C., Knodt C. B., *J. biol. Chem.*, **138**, 287, 1941.
50. Shaw J. C., Petersen W. E., *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, **38**, 632, 1938.
51. Stetten D., jr., Klein B. V., *J. biol. Chem.*, **165**, 157, 1946.
52. Topper Y. J., Stetten D., jr., *J. biol. Chem.*, **193**, 149, 1951.
53. Trucco R. E., *Nature, Lond.*, **174**, 1103, 1954.
54. Trucco R. E., Caputto R., *J. biol. Chem.*, **206**, 901, 1954.
55. Trucco R. E., Caputto R., Leloir L. F., Mittelman N., *Arch. Biochem.*, **18**, 137, 1948.
56. Wolfrom M. L., Weisblat D. I., Karabinos J. V., Keller O., *Arch. Biochem.*, **14**, 1, 1947.
57. Barry J. M., *Proc. Roy. Soc. Lond. B.*, **149**, 380, 1958.

58. Barry J. M., in Milk: the mammary gland and its secretion (Ed. S. K. Kon and A. T. Cowie), Vol. 1, Chap. 10, Academic Press, New York and London, 1961.
59. Fraser M. J., Gutfreund H., Proc. Roy. Soc. Lond. B., **149**, 392, 1958.
60. Fraser M. J., Shimizu H., Gutfreund H., Biochem. J., **72**, 141, 1959.
61. Folley S. J., Greenbaum A. L., Biochem. J., **41**, 261, 1947.
62. Gander J. E., Petersen W. E., Boyer P. D., Arch. Biochem. Biophys., **69**, 85, 1957.
63. Hansen R. G., Wood H. G., Peeters G., Fed. Proc., **19**, 86, 1960.
64. Kumar K. S. V., Sampath, Sundararajan T. A., Sarma P. S., J. biol. Chem., **235**, 679, 1960.
65. Leloir L. F., Cardini C. E., in Milk: the mammary gland and its secretion (Ed. S. K. Kon and A. T. Cowie), Vol. 1, Chap. 11, Academic Press; New York and London, 1961.
66. McLean P., Biochem. biophys. Acta., **30**, 303, 1958.
67. Malpress F. H., Proc. Roy. Soc. Lond. B., **149**, 362, 1958.
68. Malpress F. H., Biochem. J., **78**, 527, 1961.
69. Maxwell E. S., Kalckar H. M., Burton R. M., Biochem. biophys. Acta, **18**, 444, 1955.
70. Schambye P., Wood H. G., Kleiber M., J. biol. Chem., **226**, 1011, 1957.
71. Sundararajan T. A., Kumar K. S. V., Sampath, Sarma P. S., Biochimia, **22**, 135, 1957.
72. Sundararajan T. A., Kumar K. S. V., Sampath, Sarma P. S., J. biol. Chem., **235**, 673, 1960.
73. Thoai N. van, Pin P., Bull. Soc. Chim. biol., Paris, **41**, 259, 1959.
74. Wood H. G., Gillespie R., Joffe S., Hansen R. G., Hardenbrook H., J. biol. Chem., **233**, 1271, 1958.
75. Wood H. G., Joffe S., Gillespie R., Hansen R. G., Hardenbrook H., J. biol. Chem., **233**, 1264, 1958.
76. Wood H. G., Schambye P., Peeters G. J., J. biol. Chem., **226**, 1023, 1957.
77. Wood H. G., Siu P., Schambye P., Arch. Biochem. Biophys., **69**, 390, 1957.
78. Watkins W. M., Hassid W. L., Biochem. Biophys. Res. Commun., **5**, 260, 1961.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	5
Предисловие автора ко второму русскому изданию	9
Предисловие автора к первому русскому изданию	11
Глава I. Новейшие исследования в области развития молочной железы	13
Глава II. Наступление секреции молока — лактогенез	55
Глава III. Поддержание секреции молока — галактопоз	91
Глава IV. Физиология доения и сосания	129
Глава V. Биосинтез молочного жира и его гормональная регуляция	165
Глава VI. Новые исследования в области биосинтеза лактозы и белков молока	199