

**Проф. БЕРНГАРД ЦОНДЕК**

**ГОРМОНЫ ЯИЧНИКА  
И ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ  
ГИПОФИЗА**

**ОГИЗ • СЕЛЬХОЗГИЗ • 1938**

БЕРНГАРД ЦОНДЕК  
ПРОФЕССОР ЕВРЕЙСКОГО УНИВЕРСИТЕТА В ИЕРУСАЛИМЕ

# ГОРМОНЫ ЯИЧНИКА И ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

И РЕАКЦИИ  
ЖИВОТНЫХ  
ПОФИЗА

О п е ч а т к и

Но- да	Строка	Напечатано	Следует читать	По чьей вине
7	2 снизу	но	во	типографии
7	22 сверху	сырой	грубой	переводчика
7	23 сверху	сырые	грубые	переводчика
3	26 сверху	горючем	горячем	редактора
1	13 снизу	11/1	21/1	корректора Зеелер
9	13 снизу	Борчена	Борста	переводчика
3	5 сверху	пролапа	пролапом	переводчика
4	2 сверху	5 раз	в моче в 5 раз	корректора Зеелер
3	20 и 15 снизу	придаточного	придатка	переводчика и редактора
3	13 и 31 сверху	суббронхиальной	суббронхиальной	корректора Ключарева
3	22 сверху	фуксину-единицей	фуксинус-единицей	типографии
3	23 сверху	привести трех	привести у трех	изд-ва

изд. Б. Цондека «Гормоны яичника и передней доли гипофиза»

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО  
КОЛХОЗНОЙ И СОВХОЗНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ  
«СЕЛЬХОЗГИЗ»  
МОСКВА — 1938



БЕРНГАРД ЦОНДЕК  
ПРОФЕССОР ЕВРЕЙСКОГО УНИВЕРСИТЕТА В ИЕРУСАЛИМЕ

# ГОРМОНЫ ЯИЧНИКА И ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

С ПРИЛОЖЕНИЕМ РАЗДЕЛОВ О ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕАКЦИИ  
НА БЕРЕМЕННОСТЬ ПО МОЧЕ У ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ  
И О ГОРМОНЕ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

Перевод с немецкого  
П. А. ВУНДЕРА и А. Л. ПАДУЧЕВОЙ  
со второго, дополненного издания в Вене

ПОД РЕДАКЦИЕЙ  
акад. М. М. ЗАВАДОВСКОГО



ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО  
КОЛХОЗНОЙ И СОВХОЗНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ  
«СЕЛЬХОЗГИЗ»  
МОСКВА — 1938

612 Дог. 57  
II 79 > 618  
> 619

# HORMONE DES OVARIUMS UND DES HYPOPHYSENVORDERLAPPENS

VON  
**DR. BERNHARD ZONDEK**

PROFESSOR AN DER HEBRÄISCHEN  
UNIVERSITÄT JERUSALEM

Mit einem Anhang  
hormonale Schwangerschaftsreaktion  
Hormon des Hypophysenzwischenlappens

*Zweite vermehrte Auflage*

## ПРЕДИСЛОВИЕ РЕДАКТОРА

Книга Б. Цопдека — «Гормоны яичника и передней доли гипофиза» (вышедшая в 1935 г. в Вене вторым изданием) — представляет собой во многих отношениях прекрасный труд. В нем есть аромат творческой работы, показаны метод и путь упорных и интенсивных исканий. Это — монография, написанная не эрудированным и добросовестным компилятором, а плод творческих усилий одного из талантливейших работников современной эндокринологии. Книга хороша тем, что она раскрывает перед читателем творческий путь исследования.

Помимо того, что в этом труде в каждой главе чувствуется живой дух искания, в нем есть еще одна хорошая черта: книга является прекрасным образцом единства теории и практики в науке, единства путей вскрытия динамики отдельных звеньев индивидуального развития и производственного их использования.

Книга Б. Цопдека может служить блестящим показом взаимодействия клиники и лаборатории.

В этом отношении труд Б. Цопдека может иметь крупное воспитательное значение для советского врача-клинициста, биолога, ветеринарного врача и зоотехника.

Есть в этой книге и недостатки, которые, как ни странно это может показаться, тесно связаны с ее достоинствами.

Книга представляет собой по существу серию последовательных статей, посвященных разработке вопроса об эндокринной функции яичника и гипофиза. Одна статья логически вытекает из другой, и все вместе они представляют единое логическое целое, связанное единством предмета и последовательностью логически развивающейся мысли. Каждая статья представляет собой не только вывод по рассматриваемому вопросу, а дает представление о методе исследования. Подобное построение книги неизбежно рождает немало повторений и местами даже лишних.

Не все догадки автора и динамика изучаемых им явлений одинаково убедительны и строго обоснованы.

Недостаточен анализ черт сходства и различия гонадотропных агентов из мочи беременных, сыворотки крови и гипофиза. Автор явно склоняется к мысли о единстве происхождения гонадотропного агента этих сред, в то время как природа их биологического действия далеко не тождественна.

Нет в монографии материалов по весьма интересному вопросу: о привыкании к пролактину и теории антигормонов. Мало освещен вопрос о взаимодействии между гипофизом и яичником, в то время как эта проблема поставлена на очередь дня всей логикой развития современной эндокринологии и в литературе уже накопился немалый материал по этому вопросу.

Все указанные недочеты связаны с основным замыслом и установкой монографии. Б. Цопдек центрирует свое внимание на тех проблемах, в разработке которых он принимал активное участие.

Некоторая односторонность таких книг исчерпывается их целеустремленностью, заостренностью анализа.

Для советских медицинских и ветеринарных врачей, работающих в области эндокринологии, книга будет настольным руководством. Для биолога и зоотехника, а также для всякого молодого научного работника, она будет служить образцом исследовательской работы.

Академик *Мих. Завадовский*

Москва.  
Апрель 1937 г.

акusher-lib.ru

## ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ

Предлагаемое второе издание, появление которого по объективным обстоятельствам задержалось больше чем на год, представляет в основном подытоженное изложение результатов собственного, отчасти еще не опубликованного изучения гормонов. Работы, проведенные со времени появления первого издания (1931), были включены заново, вследствие чего объем книги увеличился на 15 глав. Исследования последнего года были проведены в Биохимическом институте Стокгольмского университета.

Сейчас прошло уже почти 10 лет с тех пор, как в опытах с имплантацией инфантильным животным я обнаружил гонадотропную функцию передней доли и тем самым создал гонадотропные реакции (HVR I — III)<sup>1</sup>, на которых основано дальнейшее изучение. Без этих реакций не была бы возможна гормональная реакция на беременность, так как эта последняя реакция по мышам основана на HVR II и HVR III, реакция по кроликам — на HVR II. На подобных же реакциях обосновывается диагностика определенных злокачественных опухолей (хорионэпителиомы и злокачественных опухолей семенников), на них же обосновывается гормональная диагностика ткаши. На определении HVR I (пролан А) основан метод установления выпадения половой функции. С помощью гонадотропной реакции стало возможным получение гонадотропного гормона (пролана). Изучение гонадотропной функции привело к представлению о передней доле гипофиза как о высшей половой железе, и этим был указан путь исследованию, по которому передняя доля гипофиза рассматривается как железа, регулирующая гормональную систему. Передняя доля гипофиза все больше и больше оказывается центром гормональной регуляции, мотором эндокринной функции, гонадотропной железой. Эти данные могут направить на новые пути также и терапию. До сих пор гормональная терапия была замещающей терапией («Ersatztherapie», Substitutionstherapie). Для эффекторных органов, т. е. для мест потребления, вводились гормоны, не продуцируемые в организме или продуцируемые недостаточно. Изучение гонадотропного действия передней доли гипофиза должно привести к стимулированию эндокринной железы, продуцирующей этот гормон, с тем, чтобы в организме вновь воспроизводился гормон. Существовавшая до сих пор гормональная субституциональная терапия воздействовала на место потребления, грядущая же гонадотропная стимулирующая терапия (если я могу так ее назвать) должна воздействовать на место образования. Исходный пункт терапевтического воздействия, следовательно, должен быть перемещен с места потребления на место образования, путь должен вести от гормонального замещения к гонадотропному стимулированию. Начало этому впервые положено гонадотропным гормоном (проланом).

При проведении исследований я получал поддержку в прилежной и вдумчивой работе моей технической ассистентки, г. Ингеборг Лейзеринг (Ingeborg Leisering).

Бернгард Цондек

Иерусалим.  
Весна 1935 г.

<sup>1</sup> HVR — Hypophysenvorderlappenreaktionen — реакции передней доли гипофиза (подробности см. в тексте книги). (Перев.).



## ПРЕДИСЛОВИЕ К ПЕРВОМУ ИЗДАНИЮ

Цель предлагаемой книги не в том, чтобы в подытоженном виде сделать сообщение о гормонах яичника и передней доли гипофиза и их значении для женской половой функции, а, главным образом, в том, чтобы подвести итог собственным (частью еще неопубликованным) работам, так что основное значение этих строк я усматриваю в субъективном. Поэтому прошу не осуждать меня, если некоторые авторы, сделавшие много важного в этой области, на этих страницах не найдут своих имен.

Я показываю путь, которым я шел в своем исследовании, причем я излагаю методику во всех подробностях, так как многие запросы, направленные ко мне, показывают, что здесь господствует еще некоторая неясность. Исследования действия гормонов, начатые в 1913 г., я продолжал на протяжении всей моей клинической деятельности. Едва ли какая другая область медицины имеет столь тесный контакт с учением о внутренней секреции, как именно гинекология, так как здесь почти каждый симптом заболевания (кровотечение, аменоррея, бели и т. д.) может быть обусловлен изменением функции яичника. При наших операциях мы имеем возможность наблюдать управляющую эндокринную железу — яичник, и тем самым частью уже макроскопически, по морфологическим изменениям яичника, можем заключать о патологической функции. Анатомическое изучение в течение последнего десятилетия замечательным образом разъяснило нам роль матки как рецепторного органа по отношению к яичнику. Но я полагаю, что в анатомическом анализе клинической картины в области гинекологии мы зашли уже слишком далеко, так что некоторые данные, поскольку они не укладываются в привычную картину анатомического представления, мы толкуем натянуто. В настоящей книге и др. я постараюсь показать, что рассматривание половой функции с функциональной, т. е. гормональной, точки зрения является очень ценным для клиницистов, так как тем самым мы приходим к новым представлениям о сущности и терапии болезненных процессов у женщины.

Предлагаемые исследования в части теоретических вопросов я проводил в Физиологическом, Фармакологическом и Патологическом институтах университета. Клинические исследования и изучение гормонов зародились в Женской благотворительной клинике университета, работы последнего года — в Городской больнице Берлин-Шпандау.

Часть исследований проведена в совместной работе. Многолетняя плодотворная работа в анато-биологической области проведена совместно с Ашгеймом (Aschheim), важное для нашей постановки вопроса химическое изучение гормонов — с Брапом (Brahm) и ван-Эйвейком (van Eweyk), биологическое и клиническое изучение — с Г. Цондекком (H. Zondek), А. Леви (A. Loewy), Франкфуртером (Frankfurter), Штикелем (Stickel), Робинсоном (Robinson), Бернгартом (Bernhardt), Э. К. Вольфом (E. K. Wolff), Бушке (Buschke), Ф. Леви (F. Levy) и Грунсфельдом (Grunsfeld) — с целью изучения гормонов на самой широкой основе.

При проведении исследований я получал поддержку в прилежном сотрудничестве моей технической ассистентки г. Ингеборг Лейзеринг.

*Бернгард Цондек*

Берлин.  
Октябрь 1930 г.

## Глава I

### ЛОЖНЫЙ ПУТЬ ОБЩЕГО ИЗУЧЕНИЯ ГОРМОНОВ

Изучение гормонов было начато вызвавшими сенсацию опытами Броун-Секара (Brown-Sequard), проведенными на самом себе. После подкожной инъекции тестикулярного сока он на самом себе заметил своеобразное омоложение, которое проявлялось в поразительном повышении физической, половой и мозговой продуктивности. Если этот опыт и не выдерживает критики и в конечном счете оказывается самовнушением, все же им был создан путь парентерального замещения эндокринной железы. Но, с другой стороны, этот опыт на долгое время направил изучение на неправильный путь. Исключительный, хотя лишь и преходящий успех, который наблюдали при микроседе и иных тиреоидных нарушениях, в результате введения *per os* высушенной щитовидной железы и клинические успехи с трансплантацией эндокринных желез, укрепили здание гормональной замещающей терапии. На основании опыта Броун-Секара полагали, что активное вещество должно находиться в отжатом соке железы и что подкожной инъекцией возможно действительное и по сравнению с трансплантацией простое замещение. Так как парентеральное введение было неосуществимо из-за токсических и особенно анафилактических явлений, вызываемых большим содержанием белка в отжатом соке железы, то отжатый сок лишали белка и таким путем получали безвредный экстракт железы.

Этим путем считали возможным итти, потому что было показано, что разным способом полученные, лишенные белка экстракты задней доли гипофиза не теряют вещества, вызывающего родовые схватки, в чем можно легко убедиться путем биологического опыта с маткой или тонкой кишкой грызунов вне организма. Так как за исключением бесспорных биологических методов другие эндокринные вещества желез не были испытаны на их специфичность, то экстракты из желез изготовлялись шаблонно, в уверенности, что они содержат активное вещество и после осаждения белка. Путь был особенно сложен тем, что различные химические фабрики изготовляли экстракты из желез по засекреченному способу и ничего не было известно о химическом способе обработки при получении экстрактов. Клиницист, получавший в руки такой экстракт из железы, полагал, что при инъекциях он вводил активное вещество железы. Если он наблюдал терапевтическое действие, то оно могло быть обусловлено экстрактом, и этим путем он думал установить биологическое действие экстракта из соответствующей железы. Экспериментатор, который после интравенозного введения такого экстракта из железы, находящегося в продаже, наблюдал влияние на сердце, кровяное давление, сосудистый аппарат, на переживающую тонкую кишку, при промывании почки и т. д., говорил о реакции соответствующей эндокринной железы. Чтобы обрисовать положение и одновременно показать противоречия, имеющиеся в литературе, я мог бы привести только один пример. Исходя из мысли, что между яичником и гипофизом имеется эндокринная корреляция, при меноррагиях (сильных месячных кровотечениях) применялся экстракт из задней доли гипофиза. О хорошем клиническом успехе при этом сообщали Б а б (Bab), Ш и к е л е (Schickele), Л и п м а н (Liermann), Д е й ч (Deutsch), К а л л е д и (Kalledey) и др. В противоположность им Г о ф ш т е т т е р (Hofstätter) и К о с м и н с к и й (Kosminski) смогли излечить экстрактом задней доли гипофиза большую аменорреей. Из подобных клинических наблюдений можно сделать любой биологический вывод. Как мы знаем в настоящее время, задняя доля гипофиза вообще не продуцирует вещества, которое специфически действовало бы на половой аппарат. Следовательно,

если положиться на клинические наблюдения, богатые ошибками, то некритически мыслящий человек легко может создавать теории и иметь широкий простор для своих фантазий.

## ИССЛЕДОВАНИЯ НАД СПЕЦИФИЧНОСТЬЮ ЭКСТРАКТОВ ИЗ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ

Мои собственные биологические исследования над действием вещества желез я начал в Физиологическом институте Берлинского университета (1913), где в сотрудничестве с Фрапкфуртером (1) я испытывал действие вещества щитовидной железы и отжатого сока яичника на мускулатуру бронхов. При этом я ознакомился с разнообразным действием экстрактов из эндокринных желез на биологический объект и увидел много источников ошибок, которые возможны при экспериментальной работе.

Эта первая работа явилась решающей для круга моих интересов. Загадка эндокринной функции желез, действие гормонов в их многообразной форме и в достопримечательностях клинических форм болезней все больше привлекали меня.

В клинических исследованиях значения органотерапии (1919) я прежде всего испытывал, может ли вообще быть достигнута субституционная терапия экстрактами из желез, имеющимися в продаже. В сотрудничестве со Штикелем (2) была испытана ценность экстрактов из органов при разнообразных формах овариальных кровотечений. В то время исследования были проведены на 108 выбранных из 12 000 поликлинических случаев Благотворительной женской клиники Берлинского университета. При кровотечениях в период зрелости и меноррагиях мы наблюдали клинический успех в результате инъекций питугландола, по такой же эффект мог быть получен и с экстрактами из желтого тела яичника и даже с экстрактами из семенников (тестигландол). Мы наблюдали клиническое действие также и при применении экстрактов из щитовидной железы, яичника, эпифиза. Уже из этих исследований мы заключили, что при успешном лечении овариальных кровотечений нельзя говорить о специфическом органотерапевтическом действии этих паблонно изготовленных экстрактов.

Чтобы установить механизм действия экстракта из желез, я в 1920—1923 гг. провел обширные экспериментальные исследования (3), из которых кое-что следует привести в качестве примера. Были испытаны, по действию на различные биологические системы, экстракты из одной и той же железы, но различным образом изготовленные<sup>1</sup>. При этом выяснилось, что экстракты, имеющиеся в продаже, значительно различаются по содержанию электролитов и степени кислотности. Также были установлены и другие биологические действия, которые просто являлись следствием различного рН экстрактов из желез.

На изолированном сердце, работающем на капле Штрауба (Straub), обнаружилась моментальная остановка сердца после введения 0,05 см<sup>3</sup> оптона желтого тела, причем желудочек оставался в диастоле, но вскоре несколько оправлялся и продолжал слабые сокращения. Клетки сердца в результате действия оптона желтого тела повреждаются не серьезно, как это вытекает из того, что после однократного промывания раствором Рингера сердце снова бьется нормально. После того как было установлено, что оптон желтого тела действует непосредственно на сердечную мышцу, возник следующий вопрос: продуцирует ли желтое тело активное вещество, которое приводит к расслаблению мышцы? Поэтому я испытал экстракт желтого тела, полученный от другой фабрики, лютеогландол. При этом никакого действия на сердечную мышцу обнаружено не было. Следовательно, у двух экстрактов из одной и той же железы — оптона желтого тела и лютеогландола — совершенно различное биологическое действие.

Совершенно особое действие на сердце лягушки наблюдается при введении овогландола, в то время как приписываемое ему действие в случае применения экстрак-

<sup>1</sup> Исследования были в то время проведены с: 1) гландолом химической фабрики Гренцах (Grenzach), 2) экстрактом фирмы Фрейд и Редлих (Freund и Redlich) и 3) оптонами Мерка (Merck), которые получены по Абдергальдену (Abderhalden) триптически-ферментативным расщеплением.

тов яичника других фирм не наблюдалось. Уже при добавлении 0,05 см<sup>3</sup> овогландола амплитуда сердечных сокращений становилась больше, уровень кривой несколько повышался и появлялись экстрасистолы. Промывание рингером вначале ничего не меняло, и только после многократных промываний рингеровским раствором удавалось вновь улучшить работу сердца. Эти своеобразные кривые сами по себе не имели бы никакого значения, если бы из них не следовало, что биологическое действие может быть вызвано присутствующей в экстракте (овогландол) неорганической субстанцией. Здесь дело идет просто лишь о действии кальция. Действие овогландола является характерным примером того, как легко можно установить влияние железа на биологическую систему, которое в действительности основано на каких-то примесях в *mixtum-compositum*, называемом экстрактом из железа.

В таблице 1 сопоставлено действие на сердце лягушки экстрактов из одной и той же железы, но различным образом приготовленных.

Таблица 1

Препарат	Кем получен	Концентрация	Биологическое действие
1. Желтое тело			
а) Оптон желтого тела . . . . .	Мерк	1 : 5	Диастолическое расслабление
б) Лютеогландол . . . . .	Химическая фабрика Гренцах	1 : 5	Никакого действия
в) Экстракт из желтого тела . . . . .	Фрейд и Редлих, Берлин	1 : 5	Диастолическое расслабление
2. Яичник			
а) Овариальный оптон . . . . .	Мерк	1 : 5	Диастолическое расслабление
б) Овогландол . . . . .	Гренцах	1 : 5	Повышение тонуса
в) Оофоринэкстракт . . . . .	Фрейд и Редлих	1 : 5	Диастолическое расслабление
3. Гипофиз			
а) Оптон гипофиза . . . . .	Мерк	1 : 5	Диастолическое расслабление
б) Питугландол . . . . .	Гренцах	1 : 5	Никакого действия
в) Нитунтрин . . . . .	Паркс и Дэвис (Parkes и Davis)	1 : 5	Диастолическое расслабление

При этом оказалось, что оптоны, независимо от того, из какой железы они получались, постоянно вызывали диастолическое расслабление, в то время как гландол действия не оказывал. Следовательно, по кривым скорей можно диагностировать изготавливающие фабрики, чем эндокринные железы.

На переживающей матке я мог продемонстрировать, что всеми гландолами можно вызвать ее сокращение. Подобного рода вещества, возбуждающие потуги, можно найти почти во всех органах, так что, например, 20% экстрактом из плаценты или печени можно привести матку в состояние сокращения. Эти вещества, вызывающие потуги, которые нормально можно обнаружить в органах в незначительном количестве, находятся в экстрактах в значительных концентрациях тогда, когда они загнивают, следовательно, когда наступает распад белка. Это действие можно приписать как продуктам распада, возникающим из гистидина, так и особенно β-имидазолилэтиламину (гистамин). При испытании оптонов, т. е. экстрактов желез, полученных ферментативно-триптическим расщеплением, я наблюдал противоположное действие. В то время как после 0,1 см<sup>3</sup> лютеогландола наступает сокращение матки, 0,5 см<sup>3</sup> оптона желтого тела вызывают расслабление матки. То же мы видим при применении экстракта задней доли гипофиза, о способности которого вызывать родовые схватки известно благодаря Гофбауэру (Hofbauer). Оптон гипофиза в результате ферментативно-триптического расщепления не только теряет свое активное вещество, но даже действует в противоположном направлении! 0,8 см<sup>3</sup> оптона гипофиза вызывает

расслабление матки кролика, весящего 600 г, так что кривая сильно падает (рис. 1). Спонтанные сокращения наступают через значительные промежутки и в конце концов почти совсем прекращаются. Теперь, в наиболее низкой точке кривой, не вымывая оптона гипофиза, прибавляется капля питуитрина (также экстракт из задней доли). Видно, как кривая тотчас же отвесно поднимается вверх, далеко за пределы первоначальных сокращений. Подобного же рода действие может быть установлено на переживающей тонкой кишке.

Сосудорасширяющее действие оптона желтого тела может быть обнаружено на сосудистом препарате Левел-Тренделенбурга (Läwen-Trendelenburg), чего нельзя получить лютеогландолом.

Опыты показывают, что неспецифическими примесями (например, известью) могут быть вызваны реакции, которые без всякого основания приписываются исходному материалу, т. е. эндокринной железе. Далее исследования показывают, что разный способ изготовления может вызвать совершенно иного типа биологическую реакцию. Экстракты одной и той же фирмы имеют большей частью однородное действие, из чего можно заключить, что это действие обусловлено способом изготовления.



Рис. 1. Действие на матку различных экстрактов из задней доли гипофиза:

+ ) 0,4 оптона гипофиза, + ) то же, + ) 1 капля питуитрина (слева направо).

Так, например, гландол действует тонизирующим, а оптон — расслабляющим образом на гладкую мускулатуру. Грубым расщеплением активное вещество может быть даже разрушено, как мы это видим в отношении оптона задней доли гипофиза. Против вышеприведенных исследований может быть выдвинуто то возражение, что специфическое действие органо-препаратов не проявляется при испытании на сердце, матке, тонкой кишке. Это верно. Но опыты все же показывают, как ложны заключения, выведенные из действия экстракта неизвестного приготовления.

Следующие исследования показывают, что шаблоно изготовленные экстракты не содержат гормональных веществ. Бесспорно, что обмен веществ зависит от функции эндокринных желез. В первую очередь это справедливо для щитовидной железы. При микседеме, как показал Магнус Леви (Magnus Levy), общий обмен понижается, а при введении активного вещества щитовидной железы обмен безусловно повышается.

Если водные, шаблоно, приготовленные, экстракты щитовидной железы также содержат гормональное вещество, то при соответствующих заболеваниях может быть достигнуто повышение обмена. В сотрудничестве с А. Леви и Г. Цондеком я изучал на двух микседематиках действие экстракта щитовидной железы (табл. 2).

В первом случае потребление  $O_2$  составляет  $2,705 \text{ см}^3$  на 1 кг веса тела. Относительно низкое потребление характерно для микседемы, оно является следствием гипофункции щитовидной железы. Пациент получил в течение 3 недель 21 инъекцию тиреогландола (соответствует 21 г свежей щитовидной железы) с тем последствием, что он несколько не повысил основного обмена. В отличие от этого, потребление  $O_2$  становится еще ниже. Оно падает с  $2,705$  до  $2,335 \text{ см}^3$ . Одновременно с понижением общего обмена наступает также и ухудшение самочувствия.

Опыт дает: *общий обмен, пониженный вследствие микседемы, не повышается экстрактом из щитовидной железы, тиреогландолом, потому что в экстракте нет никакого специфического вещества.* Объективное и субъективное ухудшение наблюдается сходным образом при парентеральном введении протеиновых тел (казео-



Объем вдыхаемого воздуха	В минуту		Потребление $O_2$ в $см^3$ на кг веса тела	Дыхательный коэффициент
	Потребление $O_2$ в $см^3$	Выделение $CO_2$ в $см^3$		
Случай I: Пациент Б о, 5150,0	200,66	172,13	2,705	0,821
После введения тиреоглодоло				
4836,8	187,43	180,65	2,335	0,963
Случай II: Пациент А у г, 3218,7	156,24		1,927	
После тиреоидина				
4763,6	245,80		3,256	
После оптона Thyroidea				
3508,5	169,12		2,211	

защ, аолан). Поэтому действие тиреоглодоло, проявляющееся в снижении обмена, по всей вероятности, должно быть отнесено за счет продуктов расщепления белка.

Во втором случае при тяжелой микседеме потребление  $O_2$  особенно низко. Оно составляет 1,927  $см^3$  на 1 кг веса тела. После введения per os высушенной химически неизмененной щитовидной железы — трижды в день 0,1 г тиреоидина — через 3 недели общий обмен сильно повышается, с 1,927 до 3,256  $см^3$ . Следовательно, здесь имеет место специфическое действие щитовидной железы. В заключение был проделан ферментативно-триптически расщепленный оптон щитовидной железы — 21  $см^3$ , в результате чего через 3 недели опять наступило сильное снижение веса тела.

Опыт дает: введение химически неизмененной, высушенной щитовидной железы при микседеме оказывает специфическое действие на обмен веществ, в то время как триптически расщепленная щитовидная железа влияния не оказывает.

Неактивность (4) некоторых экстрактов из щитовидной железы может быть показана на втором специфическом тест-объекте [опыты с метаморфозом по Гудерначу (Gudernatsch)]. Результаты настолько ясны из двух рисунков, что много говорить нет необходимости. Контрольные животные такой же величины и степени развития, как и те, которым скармливались экстракты из щитовидной железы (тиреоглодоло, тиреоидеооптон) (рис. 2). Во втором опыте (рис. 3) мы видим, что животные, которым скармливался тиреоидеооптон (с), не обнаруживают никаких изменений по сравнению с контрольными животными (а), с головастиками, обработанными оптоном гипофиза (b) и овариальным оптоном (d). Если же мы скармливаем животным сухое вещество щитовидной железы (тиреоидин), то мы тотчас же наблюдаем специфическое действие щитовидной железы, т. е. задержку роста и ускорение метаморфоза.

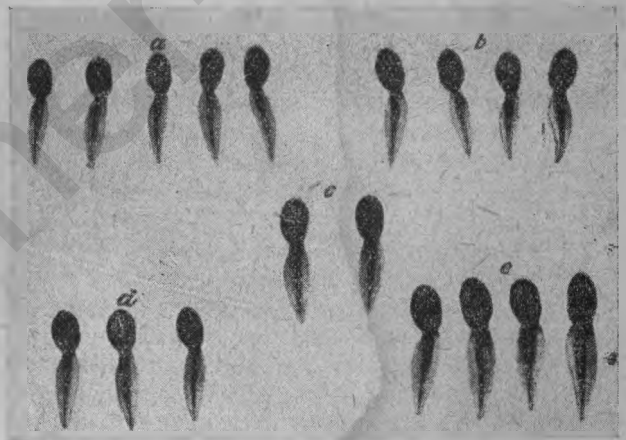


Рис. 2.

а — контроль, б — тиреоглодоло, с — оптон щитовидной железы, d — овоглодоло, e — аолан.

В последние годы изучение, особенно гормона щитовидной железы, значительно продвинулось вперед. Кендалю (Kendall) и особенно Гарригтону (Harrington) удалось не только изолировать, но и синтез гормона (тироксин). Теперь мы знаем химические свойства тирокина, способ его получения. Действие, достигнутое тирокином, может быть идентифицировано с эндокринным действием щитовидной железы, хотя, понятно, реакция на биологическом объекте не воспроизводит отношений, которые разыгрываются в сложном целом организме.

Я несколько подробно описал мои исследования из области общей эндокринологии, чтобы показать, что гинекология шла тем же неправильным путем, который избрало в то время общее изучение. При этом должно быть отмечено, что Келер (Köhler) на основании своих клинических наблюдений уже в 1915 г. считал действие употребляющихся тогда экстрактов неспецифическим, взгляд, с которым соглашался также Гальбан (Halban). Эш (Esch) (5) видел причину успеха при лечении менструальных нарушений и других гинекологических страданий экстрактами из органов преимущественно в действии протенновых тел.

Еще раз следует подчеркнуть, что неправильно приписывать яичнику действие на сосуды, хотя некоторыми экстрактами из яичника может быть вызвано расширение сосудов; неправильно говорить о торможении менструаций с помощью желтого тела, хотя клинически экстрактом из желтого тела может быть вызвана остановка кровотечений.

Мы видим, что почти во всех органах имеются вещества, вызывающие сокращение мышц, которые, способствуя сокращению матки, могут привести к остановке кровотечения. Этот кровоостанавливающий эффект ничего не говорит об инкреторном действии экстракта. При клинических опытах случай, субъективное суз-

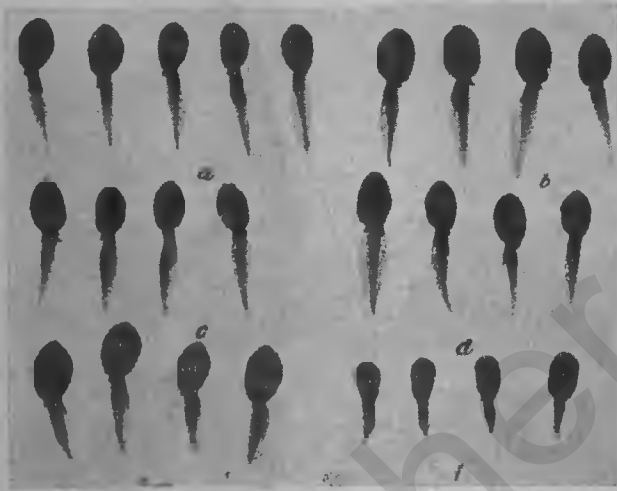


Рис. 3.

*a* — контроль, *b* — оптон гипофиза, *c* — оптон щитовидной железы, *d* — оптон яичника, *e* — оптон плаценты, *f* — тиреоидин.

жение наблюдателя, успех при впрыскивании воды обилие неконтролируемых условий играют такую большую роль, что заключение по действию экстракта о функции железы может привести к совершенно неправильным результатам. Это показал (возвращаясь этим самым к опыту, сообщенному вначале) важный эксперимент Броун-Секара. Гормон семенников успешно изучен только в последние годы. Экстракт из семенников, инъекцией которого Броун-Секар сам себя омолодил, был, очевидно, неспецифическим экстрактом. Действие, которое наблюдал на себе самом этот крупный физиолог, может быть расценено только как самовнушение. Так, этот опыт, будучи сам по себе неправильным, чрезвычайно способствовал идее замещающей терапии, но одновременно указал неправильный путь эндокринологическому изучению.

Читатель, может быть, спросит, почему я так подробно излагаю это учение, поскольку сегодня правильность моего взгляда не оспаривается, поскольку сегодня общим стремлением является поставить изучение продуктов выделения желез внутренней секреции на самых точных основах. Однако, в литературе сообщают многочисленные клинические наблюдения о якобы благоприятном действии этих неспецифических экстрактов. Чем больше я занимаюсь этими вещами, тем больше вижу, насколько следует быть осторожным в суждении о клинических успехах, чтобы можно было из терапевтического действия сделать вывод о ценности даваемого препарата. Я, например, много раз наблюдал, что женщины, думавшие, будто я им

пересаживал хирургическим путем яичник, и которым в действительности только в целях внушения под хлор-этиловым наркозом накладывались скобки на кожу, моментально освобождались от своих, длившихся годами, климактерических жалоб. Несмотря на эту критическую вставку, я не отрицаю, что экстрактами, полученными по шаблону из эндокринных желез, может быть достигнут терапевтический эффект. Излечивающее действие, как полагают и Келер и Эш, может быть обусловлено протейновыми телами, находящимися в экстракте. Но имеется еще и следующая возможность. Мы знаем, например, что задняя доля гипофиза может быть освобождена от белка различными методами (только не путем ферментативно-триптического расщепления) без разрушения специфического вещества. Следовательно, здесь шаблонное получение путем освобождения от белка приводит к цели. Но если тем же методом обрабатывают панкреатическую или щитовидную железу, то экстракты не будут содержать инсулина и тироксина. Каждая железа имеет свой специфический химизм и секрет каждой железы может быть получен, испытываясь на специфическом тесте, только специфическим путем. Лишь последние годы показали нам, что в железе (задняя доля гипофиза, передняя доля гипофиза, яичник) может продуцироваться несколько гормонов. Таким образом, возможно, что экстракт железы, который до сих пор получался по шаблону, без проверки на тест, содержал случайно до сих пор еще неизвестные гормональные вещества. Так, может быть, осуществляется клиническое действие, сущность которого мы сегодня еще совсем не познали. И хотя к обсуждению клинических результатов следует подходить очень критически, не пужно, однако, как иногда случается, без внимания относиться к клиническим наблюдениям. Биологическое исследование и клиническое наблюдение должны идти рука об руку.

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 1

1. Zondek, B. u. Frankfurther: Arch. f. Physiol. 1914, 565—584.
2. Zondek, B. u. Stickel: Z. Geburtsh. 85, 83—106 (1923).
3. Zondek, B.: Z. Geburtsh. 86, 238—278 (1923).
4. Zondek, B.: Z. Geburtsh. 88, 237—244 (1925).
5. Esch: Zbl. Gynäk. 1920, 65.

## Глава 2

### РОСТ МАТКИ КАК ТЕСТ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЖЕНСКОГО ПОЛОВОГО ГОРМОНА (ОВАРИАЛЬНОГО ГОРМОНА)

С отжатым соком и водными экстрактами из всего яичника, желтых тел и яичника без желтого тела были поставлены многочисленные опыты, подробное изложение которых здесь завело бы слишком далеко.

Так, Шикеле, например, установил, что отжатый сок или экстракт из матки или яичников могут задерживать свертывание крови, что они понижают кровяное давление при интравенозной инъекции, в то время как сама фолликулярная жидкость этим свойством не обладает. Шикеле не думает этим доказать специфичность сока, хотя экстракты из яичника и матки действуют особенно интенсивно. Так, в опытах *in vitro* с отжатым соком он также наблюдал ясно выявляемое торможение свертывания. Ламберт (Lambert) считал экстракт из желтого тела ядовитым, в то время как экстракт из яичника без желтого тела не оказывал ни ядовитого, ни какого-либо иного физиологического действия.

Если сравнить различные отжатые соки в отношении их ядовитости то, действительно, как мы показали в 1913 г., соку, отжатому из яичника, должна быть приписана особая токсичность. Само собой понятно, что из действия этого отжатого сока не может быть сделано никакого вывода относительно яичника, ядовитость отжатого сока не имеет ничего общего с действием гормона (1).

Интересно, что Шикеле, работая с фолликулярным соком, не мог вызвать ни торможения свертывания, ни понижения кровяного давления. Мы уже знаем (см. стр. 34), что в фолликулярной жидкости имеется гормон. Если Шикеле не мог подействовать на свертывание и кровяное давление фолликулярным соком, т. е. жидкостью, содержащей гормон, то это, очевидно, говорит о том, что названные реакции были вызваны не гормоном, а неспецифическими телами отжатого сока.

Важный этап в изучении представляют опыты Л. Адлера (L. Adler) (2) (1912), который испытывал действие овариальных экстрактов на гениталии птиц.

Тем самым [см. также Исковеско и Фельнер (Iscovesco и Fellner)] впервые было исследовано действие яичника на специфическом рецепторном органе. Адлер изготовлял экстракт из свежих яичников коров, у которых были тщательно удалены желтые тела. Яичники без желтых тел или, соответственно, желтые тела были тонко измельчены, к ним добавлялась дистиллированная вода и на 24 часа оставлялись в холодильнике. После этого красноватая или желтоватая жидкость сливалась и инъецировалась. Затем бухнеровским прессом при давлении до 450 атмосфер изготовлялся отжатый сок. Кроме того, Адлер применял продажный препарат (водный экстракт ovarin Пеля), об изготовлении которого никаких указаний нет. Опыты проводились на инфантильных морских свинках, причем ежедневно под кожу инъецировалось 10—20 см<sup>3</sup> изготовленного самостоятельно водного экстракта или 2—4 см<sup>3</sup> ovarin Пеля. Во внутренних гениталиях девственных животных, особенно на матках, появлялись изменения, которые напоминали естественную течку и выражались в гиперемии и секреции. Яичники были сильно гиперемированы, фолликулы увеличены. Также и клинически Адлер получал замечательные результаты после ovarin Пеля и мог подтвердить их гистологически. Ашнер и Григориу (Aschner и Grigoriu) (3), основываясь на гальбановской теории о гормональной функции плаценты (см. главу 36), испытывали действие кашицы из плаценты или экстракта из плаценты. Они вызвали ими у девственных морских свинок обильную секрецию молока. Ледерер и Пржибрам (Lederer и Prziбраm) (4) получали мгновенное повышение секреции молока у лактирующих коз интравенозным впрыскиванием экстракта из плаценты. Кроме того, Ашнеру (5) удалось вызвать подкожной инъекцией экстракта из плаценты чрезмерную гиперемию и наряду с этим также геморрагию половых органов.

Хотя способ приготовления экстракта — при современном знакомстве с химическими свойствами женского полового гормона — оставляет невыясненным вопросом о том, работали ли названные авторы со специфическим веществом, все же следует указать на большое значение указанных опытов, так как они ввели новое направление исследований.

Особенно должны быть выделены исследования Исковеско (6) и Фельнера (7), которые одновременно, независимо друг от друга, работали в одном и том же направлении и пришли к одним и тем же результатам. Исковеско и Фельнер увидели в росте матки проявление гормонального воздействия и впервые систематически использовали рост матки как тест для изучения инкреторной функции яичника. В лаборатории Бидля (Biedl) Фельнер показал, что активное вещество переходит в липоидрастворитель и что этим веществом (из плаценты, плодных оболочек и желтого тела) можно вызвать в матке явление роста с изменениями в слизистой матки, напоминающими беременность (женский половой липоид). Увеличение молочных желез Фельнер рассматривает как неспецифическое явление, так как оно наступает также и у самцов. Никогда не могла быть получена секреция молока. Водный эфирно-спиртовой экстракт вызывал сильные, продолжительные сокращения переживающей матки морской свинки. Фельнер был еще далек от получения чистого гормона. Нефритиды, которые он наблюдал после впрыскивания своего экстракта, были вызваны токсическими примесями, способность вызывать сокращение матки обуславливалась побочными веществами, а не гормоном, так как раствор чистого гормона не вызывает сокращения гладкой мускулатуры. Я выделяю опыты Исковеско и Фельнера потому, что испытанием ovarin Пеля на инфантильной матке, особенно у кастрированных животных, они создали тест и открыли отношение гормона к липоидам, указав перспективный путь дальнейшему изучению.

На гинекологическом конгрессе в Галле (1913) Герман (Herrmann) (8) сделал важное сообщение о том, что ему в лаборатории Френкеля удалось изолировать из желтого тела ненасыщенный фосфатид, а именно, пентамниодифосфатид, который после 7-дневной инъекции по 0,01 г вызывает у инфантильного кролика гиперемию всего полового аппарата, разрыхление и набухание слизистой оболочки матки, а также и секрецию маточных и молочных желез. Так как это тело в воде дает коллоидальный раствор, то инъекции были проведены и интравенозно. Молочные железы животных, получавших инъекцию, при надавливании отделяли бесцветный

секрет. Позднее Герман провел свои исследования также на кастрированных кроликах и перед омытом для контроля удалял рог матки. У таких животных он мог парентеральным введением своего вещества оказать действие на гипоталамию. То же самое вещество было обнаружено и в плаценте, причем плацента количественно содержит больше активного стимулирующего вещества, чем желтое тело. Герман приготавливал желтое слегка опалесцирующее масло, которое при охлаждении застывало, обычно же оставалось тягучим. Это соединение вело себя как дериват холестерина, оно растворимо в спирте, эфире, петролейном эфире, ацетоне и бензоле и не растворимо в воде. Дальнейшее развитие эти исследования получили в работах Френкеля и Фонда (Fonda) (9), Р. Т. Франка и Розенблюма (R. T. Frank и Rosenbloom) (10), Зейца (Seitz), Винтца и Фингергута (Wintz и Fingerhut) (11), Р. Шредера (R. Schröder) (12) и Фауста (13). Все авторы использовали в качестве теста усиление роста матки инфантильного животного, все авторы видели в липоидной фракции яичника или плаценты активный секрет яичника. Только Зейц, Винтц и Фингергут нашли два активных вещества: одно растворимое в органическом растворителе и другое, растворимое в воде. Последнее представляет собой липопротенд, принадлежащий к лецитальбуминам и названный по характеру своего действия агоменином, т. е. содействующим менструациям.

### ОТНОШЕНИЕ ВЕСА ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ К ОБЩЕМУ ВЕСУ

Несомненно, названные авторы, используя в качестве теста действие на рост матки, значительно продвинули гормональное изучение. Но одно только действие на рост матки, как я показал, непригодно в качестве теста для определения овариального гормона.

В сотрудничестве с Робинсоном я в 1922/1923 г. исследовал условия роста матки (14, 15). Чтобы иметь объективный сравнительный масштаб, гениталии инфантильной морской свинки (влагалище, рога матки и яичники) тщательно отпаривались и взвешивались в свежем состоянии. Не следует сравнивать между собой гениталии разных животных, так как рост различен даже у животных одного помета. Бесспорным мне кажется только установление отношения веса гениталий к общему весу того же животного. Некоторые примеры разъясняют это. Отношение веса гениталий к общему весу составляет 1 : 1 200. Поразительно, какая точность соблюдается в этом отношении. Вес гениталий в миллиграммах несколько меньше веса тела в граммах.

Таблица 3

Общий вес инфантильной морской свинки (в г)	Вес гениталий инфантильной морской свинки (в мг)
290	224
300	238
240	213
250	212

Оказывается, что это соотношение веса зависит от времени года. Так, мы нашли (табл. 4) гиперемию и набухание гениталий с утолщением слизистой оболочки матки в июне и июле, а второй период возбуждения в ноябре.

Таблица 4

Дата	Общий вес инфантильной морской свинки (в г)	Вес гениталий инфантильной морской свинки (в мг)
16 июля 1922 . . . . .	280	300
17 июля 1922 . . . . .	280	464
22 июля 1922 . . . . .	350	368
Ноябрь 1922 . . . . .	220	290
Ноябрь 1922 . . . . .	210	230

В эти месяцы вес гениталий в миллиграммах несколько больше, чем вес животного в граммах. Пропорция веса составляет не 1 : 1 200, как в другие месяцы, а только 1 : 900.



Эти колебания, зависящие от времени года, должны быть приняты во внимание при опытах, так как можно прийти к неправильному суждению, начав, например, опыт в середине мая и убив животное в начале июня. Можно найти *гиперемированную, набухшую матку просто как физиологическое отражение сезонных колебаний*.

В пространственных опытах я испытывал активность имеющихся в продаже водных экстрактов яичника по их действию на рост матки посредством весового соотношения у морских свинок. В то время как овогландолом (Гренцах) достигалось незначительное действие, ферментативно-триптически расщепленный овариальный оптон (Мерк) был неактивен. Подобного рода реакция может быть получена также и экстрактом из семенника, причем после 20-дневной инъекции 1 см<sup>3</sup> тестигландола было установлено весовое отношение 230 г к 309 мг. Тот же результат и после инъекции экстракта плашкovidной железы и зобной (эпи- и тимогландол). Экстракты из желтого тела, плаценты, щитовидной железы были неактивны. Реакция роста не могла быть вызвана также и имеющимся в продаже экстрактом передней доли гипофиза (антегландол). В дальнейших исследованиях я мог показать, что и парентеральным введением белкового вещества может быть оказано раздражающее действие на гениталии. Лучшее всего это может быть достигнуто подкожными инъекциями аолана, т. е. стерилизованного молока. После 20 инъекций весовое отношение составляет 260 г к 529 мг. При этом особенно поразительно, что селезенка также обнаруживает сильное повышение веса, до трехкратного. Казени не оказывает такого действия на рост, так что ответственность за это надо, по видимому, возложить на прочие белковые тела, имеющиеся в молоке.

И как раз имеющиеся в продаже экстракты из органов свободны от белка. Поэтому естественна мысль, что раздражающее действие на гениталии могут оказывать также имеющиеся в экстрактах продукты расщепления белка, которые больше не дают биуретовой реакции. Поэтому я испытал действие протеиногенных аминов. Прежде всего был изучен холин, так как он встречается почти во всех растительных и животных протеинах, а также и в экстрактах из органов. Он оказался совершенно неактивным.

Из гуанидиновых соединений был исследован сам гуанидин, который повышает работоспособность поперечнополосатых мышц. На рост матки он не оказывает никакого влияния. То же самое относится к аргинину, который в большом количестве присутствует во всех протеинах и играет существенную роль в белковом обмене.

Особый интерес представляют соединения имидазола, потому что они биологически очень активны в минимальных дозах. Так, следует указать, что гистамин ( $\beta$ -имидазолилэтиламин) вызывает сокращения переживающей тонкой кишки и матки еще в разбавлении 1 : 500 000 000. Сравнительным изучением на различных видах животных я мог показать, что гистамин тем токсичнее и активнее, чем выше мы поднимаемся по ступеням животного мира. Так, я нашел, что морская свинка переносит на килограмм веса больше гистамина — в 400 раз, кролик — в 1 200 раз, а белая мышь — в 5 000 раз, чем человек. И интересно, что я гистамином вызывал почти регулярно и в зависимости от дозы ясное увеличение роста матки инфантильной морской свинки. Могут возникнуть, что повышение роста должно быть сведено к вызываемой гистамином стимуляции длительных сокращений матки, так что рост является якобы просто гипертрофией вследствие работы. В действительности же, как вытекает из нижеприводимых исследований, это не так.

Из фенилалкиламинов были исследованы параоксифенилэтиламин, тирамин, который так же, как гистамин, специфическим образом приводит гладкую мускулатуру в состояние сокращения. Но несмотря на это действие, рост матки тирамином не был достигнут, так что мы, следовательно, в гистаминовом эффекте должны видеть специфическую реакцию. К той же группе, что и тирамин, принадлежит также и адреналин, активное начало надпочечников. Адреналином тоже можно, правда, только в высоких дозах, воздействовать на матку. Остается под вопросом, имеем ли мы здесь дело с раздражением симпатикуса.

Остальные исследованные амины никакого действия на рост не оказывают.

Стимулирование роста матки, следовательно, само по себе не является специфической реакцией, вызываемой только овариальными секретами. Мы видим, что *реакция роста матки может быть получена также и от парентерального введения белка и биогенных аминов*. Но рост матки принадлежит к функциям, которые вызываются яичником. Исходя из этого необходимо признать, что овариальный гормон воздействует также на повышение роста. Несомненно, заслуга вышеуказан-

ных авторов в том, что они указали на повышение роста, как на тест, но эта реакция пригодна не только для определения овариального гормона, поскольку подобного рода действие может быть оказано и неспецифическими соединениями. Но, повидимому, гиперплазия мускулатуры совместно с пролиферацией слизистой слоя матки свидетельствуют о гормональном действии.

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 2

1. Zondek, B. u. Frankfurther: Arch. f. Anat. u. Physiol. (Phys. Abtlg.) 1914, 580.
2. Adler, L.: Arch. Gynäk. 95 (1912).
3. Aschner u. Grigoriu: Arch. Gynäk. 94, 766 (1911).
4. Lederer u. Przi Bram: Pflügers Arch. 134.
5. Aschner: Arch. Gynäk. 99, 534 (1913).
6. Iscovesco: C. r. Soc. Biol. Paris 72, 73 (1912). Bull. Soc. méd. Hôp. 32 (1912).
7. Fellner: Zbl. Path. 23, Nr. 15 (1912). Arch. Gynäk. 100 (1913). Pflügers Arch. 189.
8. Herrmann: Verh. dtsh. Ges. Gynäk. 15, 11 (1913). Mschr. Geburtsh. 41, 1 (1915).
9. Fraenkel u. Fonda: Biochem. Z. 141, 379 (1923).
10. Frank u. Rosenbloom: Surg. Gynec. a. Obstetr. 21, 646 (1915).
11. Seitz, Wintz u. Fingerhut: Münch. Med. Wschr. 1914, 1657.
12. Schröder, R. u. Goerbig: Z. Geburtsh. 88, 764 (1921).
13. Faust: Schweiz. Med. Wschr. 1925, 575.
14. Zondek, B.: Arch. Gynäk. 120, 251—255 (1923).
15. Robinson u. Zondek, B.: Amer. J. Obstetr. 8, Nr 1 (1924).

### Глава 3

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ЯИЧНИКА В КАЧЕСТВЕ ЗАМЕЩЕНИЯ ЖЕНСКОГО ПОЛОВОГО ГОРМОНА

Сообщенные в предыдущих главах клинические и экспериментальные исследования привели меня к представлению, что имевшимися до сих пор органотерапевтическими средствами нельзя добиться специфической замещающей терапии. Исходя из клинической потребности уметь воздействовать специфически на картину заболевания, я обратился к другому виду введения гормональных веществ, именно, к трансплантации яичника. Гомопластичная трансплантация яичника играла тогда большую роль в гинекологии. Нет никакого сомнения, что путем трансплантации иногда можно получить хорошие клинические результаты. Длительный эффект, конечно, возможен только тогда, когда трансплантат функционально прижился и таким путем длительно и ритмически выделяет гормон. При моих многочисленных трансплантациях я, к сожалению, никогда не наблюдал такого эффекта. Спустя определенное время функциональное действие трансплантата исчезает. Я многократно производил женщинам с тяжелыми явлениями выпадения несколько трансплантаций и мог убедиться путем эксцизий трансплантата, что пересаженный яичник большей частью превращался в соединительнотканное образование, причем мало или совсем ничего не оставалось от специфической овариальной ткани.

Благодаря трансплантации, несомненно, вследствие резорбции гормона из трансплантированной ткани, в организме реципиента производится гормональная встряска. Это я мог обнаружить совместно с А. Леви (1) путем исследований обмена веществ. Пониженный вследствие кастрации обмен веществ характерным образом повышался благодаря трансплантации яичника (ср. главу 48).

У 40-летней хирургически кастрированной пациентки в течение  $1\frac{1}{2}$  лет через правильные промежутки времени исследовался обмен веществ по Цунтц-Гепперту (Zuntz-Geppert) (см. табл. 5).

Потребление кислорода составило  $182,5 \text{ см}^3 \text{ pro minute}$ ,  $2,76 \text{ см}^3$  на 1 кг веса тела. Несмотря на 3-недельное воздействие овариальным экстрактом (овариальный оптон) основной обмен не был повышен. После этого пациентке был трансплантирован в мускулатуру бедра способный функционировать яичник. Спустя примерно 2 недели тягостные явления выпадения смягчились. Этим субъективным данным я мог бы не придать никакого значения, так как при неврастеническом симптомокомплексе явлений выпадения овариальной функции уже сам по себе факт операции может оказать субъективное влияние. Объективное исследование (обмен веществ) не обнаружило, по крайней мере до 5 недель, никаких изменений, могущих быть обусловленными трансплантатом. Начиная с 6 недель, потребление кислорода сделалось значительно больше, увеличившись с  $2,76$  до  $3,093 \text{ см}^3 \text{ pro kg}$  и с  $182,5$  на  $210,92 \text{ см}^3 \text{ pro minute}$ .

Таким образом, обмен веществ после кастрации благодаря трансплантации яичника повышается почти на 15%. После кастрации у многих людей наступает

Таблица 5

Дата	Дыхательный объем	Pro minute		Потребление O <sub>2</sub> на 1 кг веса тела (в см <sup>3</sup> )
		Потребление O <sub>2</sub> (см <sup>3</sup> )	Выделение CO <sub>2</sub> (см <sup>3</sup> )	
17/XII 1921 . . . . .	4 085,0	182,5	158,8	2,76
После овариального оптона				
7/I 1922 . . . . .	4 015,0	181,6	157,52	2,75
13 февраля 1922 г. трансплантация яичника				
Через 20 дней, 5/III 1922 .	4 289,1	175,00	153,98	2,68
» 33 » 18/III 1922 .	4 280,7	170,40	155,40	2,50
» 47 » 1/IV 1922 .	4 793,7	210,92	200,38	3,093
» 61 » 15/IV 1922 .	4 495,0	198,75	162,15	2,935

снижение потребления кислорода в указанной Леви и Рихтером степени (около 15%). Мы видели, как в подобном случае введение неспецифического экстракта (овариальный оптон) не отражается на обмене веществ, что, однако, достигается трансплантацией яичника. *Пересаженный яичник действует в смысле специфической гормональной Reiztherapie.* Исследования обмена веществ показали далее, что действие трансплантированного яичника на основной обмен является лишь переходящим, что, по видимому, пужно отнести за счет ограниченной продолжительности жизни трансплантата. 15-процентное повышение основного обмена было достигнуто после 47 дней, спустя же 61 день после трансплантации основной обмен снова снизился, достигнув прежнего уровня, как и до трансплантации.

Гомопластичная трансплантация поэтому не может сделаться клинически общепотребительным методом, так как нехватает трансплантационного материала. Трансплантация от доннера к реципиенту возможна только в крупных больницах, где благодаря обильному операционному материалу накапливается запас здоровых яичников. При операциях миомы и внематочной беременности можно иногда добыть здоровую ткань яичника, которую нужно удалить у доннера по операционным мотивам. Материал был бы сильно увеличен, если бы мы использовали функционально большей частью здоровые яичники, экстирпированные при операциях карциномы. Трансплантация подобного рода яичников описана в литературе. Я ни разу не решился трансплантировать яичник от карциноматозных, так как мне казалось жутким пересаживать здоровому человеку ткань больного раком, хотя мы и знаем, что при карциноме шейки матки лишь очень редко наступают карциноматозные изменения в яичниках.

Мы были до сих пор вынуждены взятый у доннера яичник трансплантировать сейчас же в свежем состоянии. Нам не пужно пересаживать весь яичник, достаточно кусочка яичника. Остальная часть столь дорогого материала остается неиспользуемой. Часто приходится заставлять женщин дожидаться трансплантации очень долго, так как даже при большом операционном материале не всегда имеется в распоряжении годный трансплантационный материал, тем более, что в выборе доннера пужно быть очень осторожным, чтобы не перенести общих заболеваний. Принимая во внимание эти трудности, у меня возник вопрос, нельзя ли консервировать человеческий яичник, чтобы иметь его готовым в любое время для трансплантации. Таким образом можно было бы в больницах консервировать и собирать здоровую овариальную ткань, которая часто выбрасывается при операциях; чтобы можно было снабжать ею и вне больницы. Этим самым были устранены неприятные для врача и пациентки инциденты, когда, например, пациентка подготавливалась к трансплантации, но, как выяснялось при операции доннера, вопреки ожиданиям, яичник не мог быть пересажен вследствие патологических изменений. Особенно меня беспокоил факт необходимости трансплантировать яичник, который не знаешь. При трансплантации же консервированного яичника есть время задолго до

операции детально исследовать яичник микроскопически и бактериологически. Если иметь несколько яичников или кусков яичников, то для каждого отдельного случая можно выбрать определенные части (например, стенку фолликула или желтое тело), кроме того, пересадить части различных консервированных яичников.

Но приживается ли у человека консервированная овариальная ткань и может ли она еще оказать специфическое раздражающее действие? Чтобы точно ответить на эти вопросы, мне казалось необходимым провести опыты *in vitro* с переживающей свежей и консервированной овариальной тканью. О результатах опытов по культивированию человеческого яичника, сделанных совместно с Е. Вольфом (2,3), я сообщил в приложении к первому изданию этой книги и в этом издании я их не привожу более, так как опыты по культивированию имеют значение только для вопроса трансплантации, но не для предлагаемых в дальнейшем в этой книге гормональных исследований.

### ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОНСЕРВИРОВАННЫХ ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ ЯИЧНИКОВ

После того как мы установили, что свежую человеческую овариальную ткань можно педелями культивировать в культуре с плазмой, нас интересовало, возможно

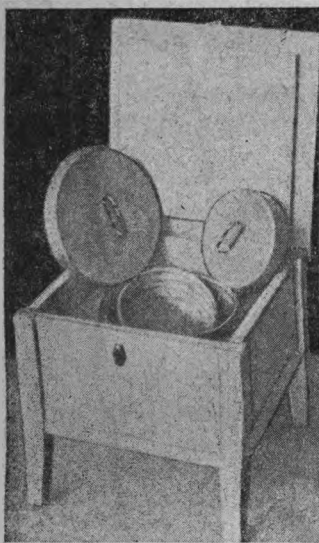


Рис. 4. Ящик для консервирования.

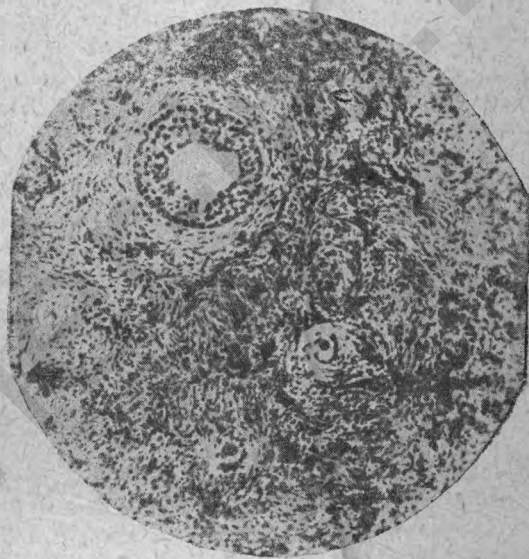


Рис. 5. Яичник женщины после 10-дневного консервирования.

ли это и по отношению к консервированной человеческой овариальной ткани. Консервирование производилось следующим образом.

Яичник или кусочек яичника, добытый при операции, сейчас же помещался в стерильную чашку Петри, после чего промывался холодным рингеровским раствором. Это необходимо делать, так как приставшая кровь может пагубно отразиться на дальнейшем. Из каждого яичника вырезались лишь два маленьких кусочка, чтобы их можно было изучить гистологически и бактериологически. После этого яичник переносился в новую чашку Петри, заклеивался пластырем и помещался в ледник. Для этой цели фирмой Labag (Берлин, Шуманштрассе) был изготовлен для нас особый ледник. Он построен по типу кухонного термоса (рис. 4): снаружи из дерева, внутри из жести с прокладками из морской травы. Ледник содержит большую свинцовую камеру, которая наполнена смесью льда с кормовой солью. В большой камере находится вторая маленькая свинцовая камера, в которую кладутся стеклянные чашки с яичниками. В маленькой свинцовой камере господствует постоянная температура  $-12^{\circ}$ . Для нашей цели достаточно температура в  $-4^{\circ}$ , которую можно получить и в холодильнике. За полчаса до операции яичник вынимается из ледника, чтобы он постепенно оттаял. Частое оттаивание вредит яичнику. Яичник, следовательно, нужно заморозить и до операции не вынимать из ящика.

Если анатомически исследовать консервированные яичники, то гистологически и гистохимически нельзя найти разницы по сравнению с неконсервированными яичниками. Яйцеклетки, гранулеза, клетки theca, зародышевый эпителий, липоиды

и др. не изменены. Рис. 5 показывает человеческий яичник после 10-дневного консервирования.

Для эксплантации мы использовали консервированную овариальную ткань человека и могли установить, что яичники, которые консервировались 14 дней, замечательным образом росли в культуре на плазме, так что *in vitro* не было никакой разницы в процессах роста между свежей и консервированной тканью яичника.

Мы трансплантировали консервированные яичники кролика после 2—3-недельного консервирования другим кроликам и наблюдали хорошее приживание.

Опыты по консервированию имеют свою историю. Оглядываясь назад, мы можем указать на основные опыты Эрлика по консервированию ткани опухолей на холоду, далее на опыты Лубарша и Проховника (Lubarsch и Prochownick) и исследования Гертвига (Hertwig) и Полля (Poll), которые также изучали возможность реимплантации и получали хорошие результаты спустя 19 дней. Хума (Chuma) исследовал, есть ли разница между способностью консервированного материала к пересадке и к сохранению в культуре ткани, и нашел, что органы поддаются реимплантации несколько дольше, чем они выживают в культуре ткани. Назу (Nasu) на сплюснутых железах установил, что железистый эпителий несмотря на хранение в течение 14 дней при 2—4° холода не теряет в культуре способности к росту.

*В большом количестве случаев я трансплантировал консервированные человеческие яичники и никогда не наблюдал нарушения процесса приживания. Функциональные результаты были такие же, как и при свежих яичниках.*

В качестве примера я мог бы привести следующий успешно леченный случай.

39-летняя женщина 11 лет страдала аменорреей, многие годы безуспешно лечилась всевозможными средствами (тогда еще была невозможна специфическая гормонотерапия, так что должны были применяться упомянутые выше (гл. 1) неспецифические экстракты). 26/V 1924 г. я трансплантировал консервированный в течение 5 дней яичник. Явления выпадения функции яичника быстро смягчились. 3/VIII 1924 г. наступило менструальное кровотечение. Дальнейшее наблюдение показало, что менструации протекали в течение года через правильные интервалы и были нормальной длительности и силы. Потом кровотечения ослабели и спустя дальнейшие 7 месяцев пациентка вновь стала аменоррейной.

Этот случай, мне кажется, показывает, что путем трансплантации консервированного яичника в организме реципиентки производится гормональная встряска, которая вновь пускает в ход «заржавевший механизм» эндокринной функции. Успех и здесь был только преходящим.

Основываясь на этих исследованиях, Липшютц (Lipschütz) и его сотрудники установили, что консервированные яичники животных также не теряют своей гормональной способности.

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 3

1. Löw y, A.: Z. Geburtsh. 86, 276 (1923).
2. Zondek, B. u. Wolff: Zbl. Gynäk. 1924, Nr 40, 2193—2195 u. 2196—bis 2198.
3. Wolff u. Zondek B.: Virchows Arch. 254, H. 1 (1925).

### Глава 4

#### НОВЫЙ ПУТЬ ИЗУЧЕНИЯ ЖЕНСКОГО ПОЛОВОГО ГОРМОНА

Хотя опыты по трансплантации показали, что введением специфического овариального секрета в гинекологию может быть достигнута специфическая гормональная терапия, все же результаты были совсем неудовлетворительны. Несмотря на консервирование овариальной ткани, эта терапия может быть использована только для небольшого числа женщин, так как при многочисленных случаях овариальных функциональных нарушений невозможно получать в достаточном количестве материал для трансплантации. То обстоятельство, что трансплантация связана, хотя и с небольшим, но хирургическим вмешательством, никогда не сможет сделать этот метод общепотребительным.

При только что указанных исследованиях я сделал одно наблюдение, важное для дальнейшей работы. На трансплантированном и вновь удаленном кусочке яичника я видел, что хотя после трансплантации овариальная ткань и погибает, несмотря на это в организме реципиентки гормональное действие проявляется. Оно не приводит к функциональному излечению, однако в организме реципиентки трансплантат распадается и вследствие этого резорбируются специфические химические вещества, имеющиеся в трансплантированном яичнике. *Трансплантация*



действует только как имплантация. Эти наблюдения навели меня на мысль имплантировать ткань, исследуемую на содержание в ней гормона в опытах с животными, при том ткань чужеродную, не гомопластическую ткань, чтобы достичь возможно более быстрого расщепления и тем самым быстрой и интенсивной резорбции химических веществ пересаженной ткани. Этот метод имплантации чужеродного материала, о технике которого я сообщу позже (стр. 30), был счастливым техническим приемом. Этот метод стал основой всех дальнейших исследований. Он дал нам, укажу для примера, сведения о локализации женского полового гормона в человеческом яичнике, он разъяснил функциональное значение интерстициальных клеток, он принес с собой тест для определения гормона передней доли гипофиза и тем самым сделал возможной гормональную реакцию на беременность.

Если имплантировать чужеродную ткань, то она очень быстро распадается в организме реципиентки. Благодаря этому освобождается гормон, присутствующий в имплантированной ткани. Если хотят регистрировать действие гормона, очень быстро освобождающегося из имплантированной ткани, то нужно это делать при помощи быстро протекающей реакции. Дело было за тем, чтобы найти такого рода тест для женского полового гормона. Пробными эксцизиями слизистой оболочки влагалища взрослой мыши, которые проводились через день на одном и том же животном, мы могли установить гистологические изменения в эпителии влагалища и надеялись в них найти тест для оварияльной функции. Пробные извлечения производятся очень легко, но заливка и гистологическое изучение затрудняют этот метод настолько, что с ним никогда нельзя провести массового исследования.

Занимаясь этими опытами, я познакомился с прекрасными и капитальными работами американцев о точковой реакции грызунов. Стокард и Папаниколау (Stockard и Paranicolaou) (1) у морской свинки (1917), Лонг и Ивенс (Long и Evans) (2) у крыс и Аллен (Allen) (3) (1922) у мышей точно изучили изменения вагинального слизистого слоя и точно установили их зависимость от функции яичника. Под влиянием функции яичника или ритма оварияльной функции наступает разрастание или деградация слизистой оболочки влагалища, что — и это самое замечательное в исследовании — характерным образом проявляется во влагалищном секрете. Нужно только брать влагалищные мазки, фиксировать их и окрашивать, чтобы каждый раз в несколько минут быть ориентированным в функциональном состоянии яичника. Американские ученые уже тогда сделали вывод из собственных данных и использовали кастрированных грызунов в качестве теста [тест Аллена-Дойзи (Allen-Doisy)]. Этим самым, следовательно, предлагался простейший тест, что особенно пригодно было для многочисленных исследований. Мне представляется многообещающим испытать гормональное действие яичника на кастрированных грызунов, объединяя метод имплантации с реакцией точки, и изучить путем пересадки человеческой оварияльной ткани вопросы, особенно интересные нас как гинекологов. Особенно ценным мне кажется объяснить биологические, т. е. функциональные, исследования, проводившиеся до настоящего времени, с анатомическим, химическим и клиническим изучением.

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 4

1. Stockard и Paranicolaou: Amer. J. Anat. 22, 225 (1917).
2. Long и Evans: Univ. California Press. Berkeley, Calif. 1922.
3. Allen: Amer. J. Anat. 1922, Nr 30.

### Глава 5

## РЕАКЦИЯ ТЕЧКИ У ГРЫЗУНОВ КАК ТЕСТ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЖЕНСКОГО ПОЛОВОГО ГОРМОНА

Исследования по женскому половому гормону мы проводили большей частью на белых мышах.

Раньше всего совместно с Ашгеймом (1) были проверены и полностью подтверждены данные американцев о реакции точки у белой мыши (Аллен). Работы американцев настолько известны, что я поэтому хочу ограничиться лишь

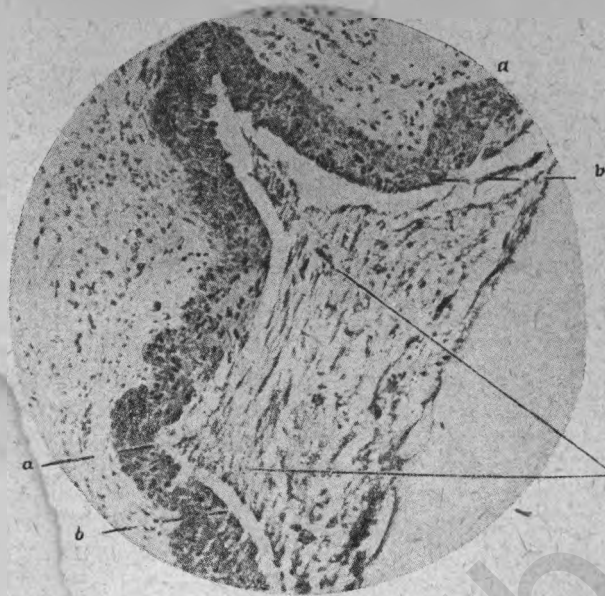


Рис. 6. Влагалище матки во время диэструса:  
*a* — слой базальных клеток, *b* — слой слизистых клеток, *c* — внутренняя поверхность влагалища, содержащая слизь.

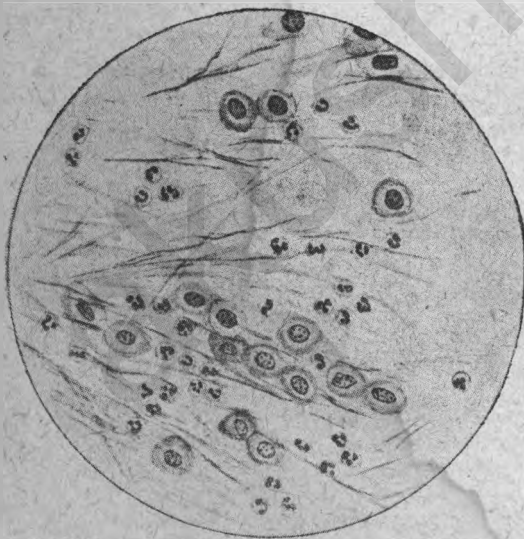


Рис. 7. Мазок из влагалища во время диэструса (слизь, лейкоциты, эпителий).



Рис. 8. Влагалище матки во время проэструса:  
*a* — слой базальных клеток, *b* — полигональные клетки, *c* — слизистые клетки (большие секретирующие), *d* — начинающееся ороговение.

подчеркиванием самого важного, причем главную ценность нужно будет придать методике, чтобы читатель на основе описания сам мог бы провести опыты.

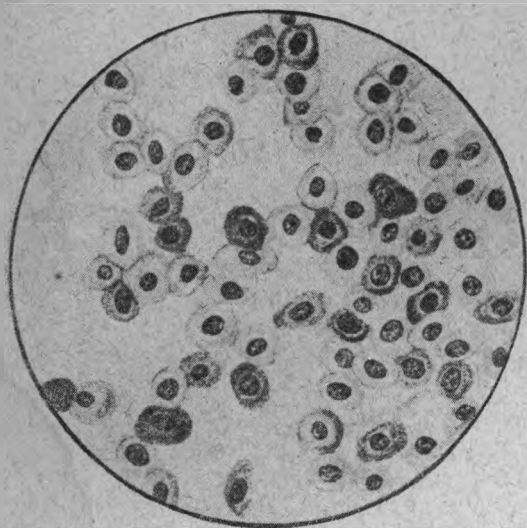


Рис. 9. Мазок из влагалища во время проэструса. Эпителий с ядрами.

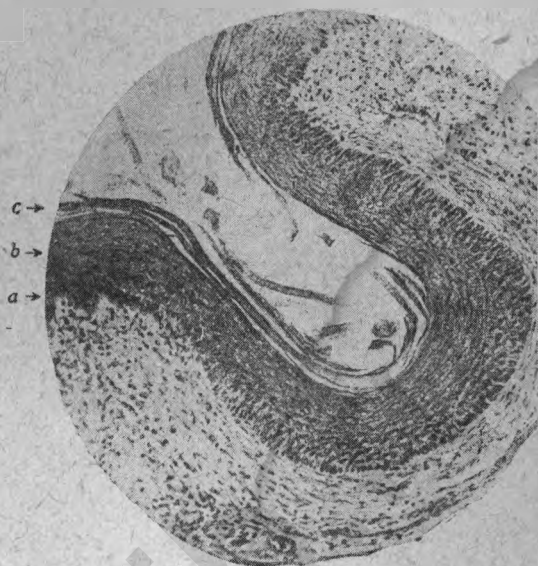


Рис. 10. Влагалище мыши во время эструса: *a* — базальные клетки, *b* — полигональные клетки, *c* — ороговеющие клетки, отторгнутые в просвет (чешуйки).

Белые мыши (как и крысы) испытывают периодическую течку. Время, протекающее от эструс (течка) до эструс, колеблется довольно значительно, причем



Рис. 11. Мазок из влагалища в переходный промежуток от проэструса к эструсу. Творожистость.

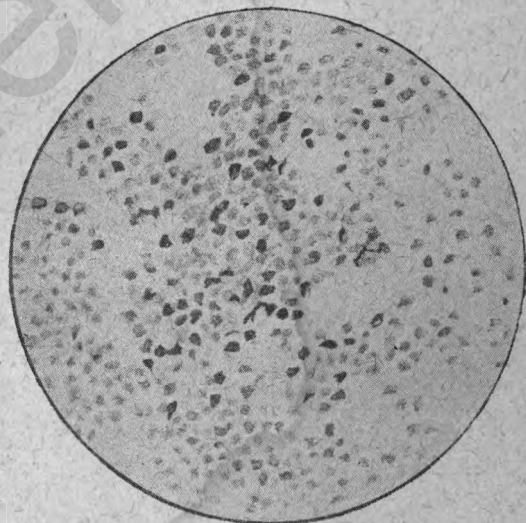


Рис. 12. Мазок из влагалища во время эструса. Ороговеющие, безъядерные клетки (чешуйки).

здесь играет роль и время года. Существуют животные, неделями вовсе не входящие в течку, после чего внезапно испытывают эструс. Некоторые несколько раз ритмично испытывают эструс, а затем у них устанавливается нерегулярная последовательность течек. Вот почему безусловно необходимо при решающих опытах сначала проверять около 6 недель реакцию течки, чтобы тем самым детально ознакомиться с половым циклом каждого животного.

Мы заводили для каждого животного особую тетрадь, в которую ежедневно заносили данные по влагалищным мазкам (см. стр. 29), так что при перелистывании тетради мы тотчас же были ориентированы в протекании течки. У многих

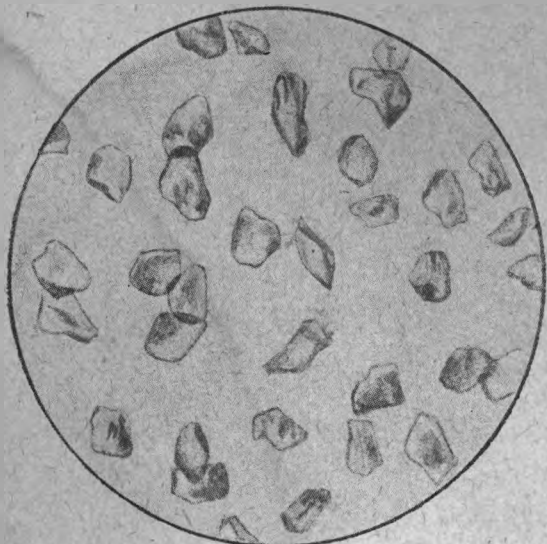


Рис. 13. Мазок из влагалища во время эструса. Чешуйки при сильном увеличении.

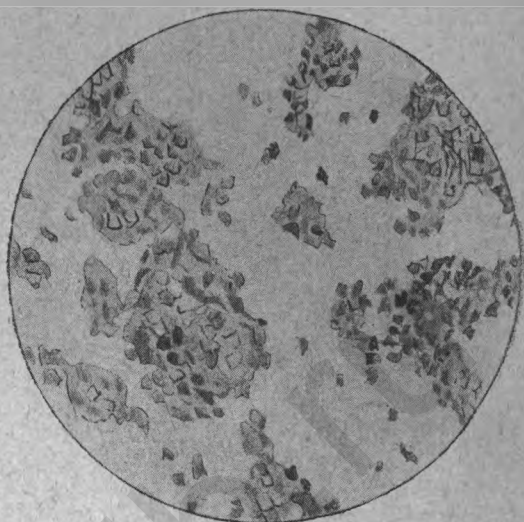


Рис. 14. Мазок из влагалища в переходный промежуток от эструса к метэструсу (чешуйки образуют скопления).

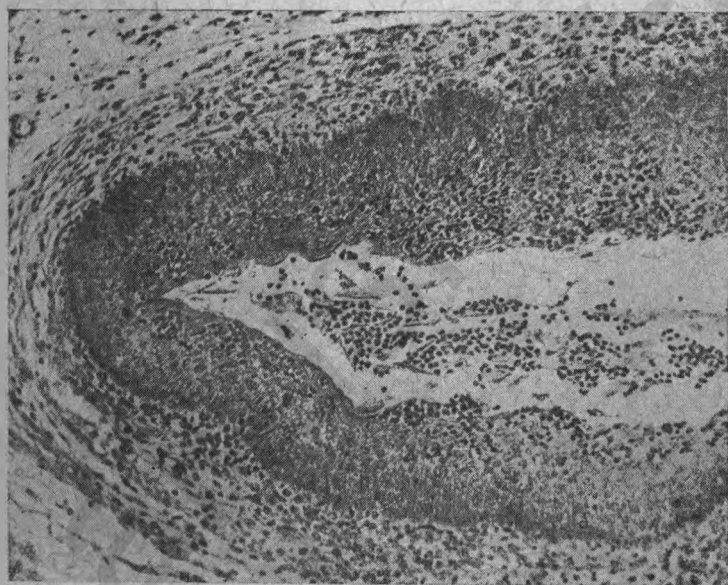


Рис. 15. Влагалище мыши во время метэструса (через слизистую оболочку проникают лейкоциты, массами выходящие в просвет влагалища).

животных мы нашли интервал течки в 3—4 дня, у других пауза была 8—10 дней. Аллен дает интервал в  $4\frac{1}{2}$  дня, в то время как мы нашли в среднем 6—8 дней. Длительность течки также различна. Обычно эструс длится 1 или 2 дня, имеются животные, у которых чистая стадия чешуек имеет место 4 дня подряд (спонтанная длительная течка, см. стр. 45).

Изменения, которые разыгрываются циклически в генитальном аппарате у мышей или крыс, протекают, как показал Аллен, в четыре фазы:

1) Диэструс — так называемая стадия покоя (абсолютная стадия покоя не имеет места при поступательном жизненном процессе). 2) Проэструс — пролиферационная фаза. 3) Эструс — течка. 4) Метэструс — фаза распада. Существенное по этому вопросу я могу подытожить следующим образом.

В диэструсе во влагалище ряд цилиндрических базальных клеток, над ними 1—2 ряда полигональных клеток и 1—2 ряда цилиндрических клеток, секретирующих слизь с отдельными лейкоцитами (рис. 6).



При проэструсе, пролиферационной фазе, мы видим разрастание слизистой оболочки влагалища, так что на базальных клетках находится не 1—2 ряда, а 8—10 рядов полигональных клеток, самые верхние из которых начинают своеобразным образом ороговеть. Клетки, содержащие слизь, но больше не секретизирующие ее, отторгаются (рис. 8).

Другая картина в течковой фазе, в период эструс: на базальных клетках 10—12 рядов полигональных клеток, поверхностные ороговетшие клеточные слои (чешуйки) отделяются в виде пластинок и отторгаются в полость влагалища (рис. 10).

В фазе метэструс, в фазе распада, мы видим полигональные клетки перемешанными с лейкоцитами, отторгающиеся в конце концов до базального слоя (рис. 15).

Влагалищные мазки на различных стадиях дают картины, объясняемые на основе гистологических процессов в слизистой оболочке влагалища. Так, секрет влагалища при диэструсе проявляет слизь, лейкоциты и эпителий (рис. 7).

При проэструсе мы видим чистую эпителиальную стадию, т. е. мы находим отторгаемые, больше не секретизирующие слизи слизистые клетки, содержащие ядра (рис. 9). При переходе от проэструса к эструсу получается часто немного слизи, состоящей из мелкокрупчатой массы (Krisse) (рис. 11).

При течке мы находим, вследствие отторгнутых ороговетших эпителиальных масс, большое количество безъядерных, хорошо красящихся эозином, довольно резко очерченных, чешуйчатых образований, вследствие чего мы обозначили эту стадию как стадию чешуек (Schollenstadium) (рис. 12 и 13). При переходе к стадии метэструс чешуйки часто соединяются в кучки (рис. 14). В стадии метэструс мазок показывает часто как результат проникновения лейкоцитов через слизистую оболочку влагалища (рис. 15) множество свежих лейкоцитов, окружающих чешуйки и эпителий (рис. 16).

Ритм овариальной функции отражается на эффекторных органах, т. е. на матке и влагалище у грызунов.

Существен тот факт, что влагалище у грызунов настолько поразительным образом участвует в ритме овариальной функции, что простым влагалищным мазком можно установить любое функциональное состояние.

В последние годы полагали, что у женщины [Диркс (Dierks) (2)] можно найти цикл слизистой оболочки влагалища, однако эти результаты оспариваются. Так как Аллен (3) установил у обезьян овариальные колебания в слизистой оболочке влагалища, то нельзя просто отклонить важные данные Диркса.

Подробности о реакции течки у мыши и крысы видны из табл. 6. Еще некоторые замечания о процессах в яичнике в связи с течкой. В стадии проэструс мы находим увеличенные фолликулы с фолликулярной полостью, в стадии эструс фолликулы находятся в состоянии готовности к разрыву, с большой фолликулярной полостью, причем маленькие клетки гранулезы окружены 2—3 рядами клеток theca. Лишь при переходе от стадии эструс к стадии метэструс лопается фолликул, так что в стадии метэструс мы находим молодое желтое тело.

При кастрации взрослой мыши отсутствует раздражение со стороны образующегося в яичнике овариального гормона, так что эффекторные органы яичника (матка, влагалище) остаются вне функции. У кастрированных животных мы находим в срезе через влагалище гистологически ту же картину, что и в стадии

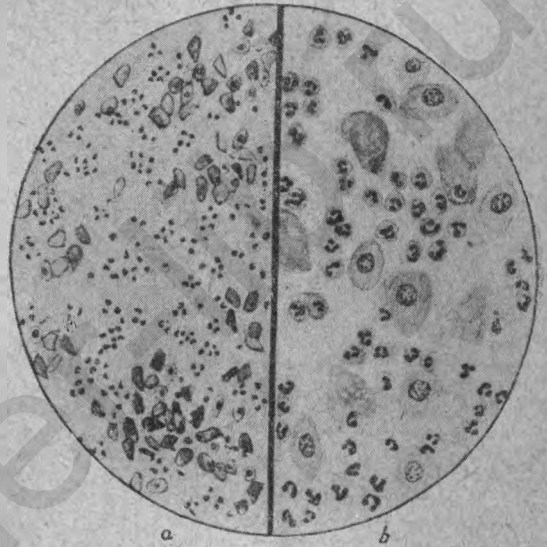


Рис. 16. Мазок из влагалища во время метэструса. Лейкоциты, эпителий, чешуйки.

*a* — малое, *b* — большое увеличение.)

Стадии	Яичник	Матка	Влагалище	Секрет влагалища
Диэструс — стадия покоя	Желтые тела прежних циклов, мелкие и средние фолликулы	Круглая узкая полость, узкие железы, средней высоты эпителиальные клетки, между ними отдельные лейкоциты	1) 1 ряд цилиндрических клеток; 2) 1—2 ряда полигональных клеток; 3) 1(2) ряд цилиндрических клеток, отделяющих слизь, отдельные лейкоциты	<i>Слизь, лейкоциты, эпителий</i>
Проэструс — стадия пролиферации	Желтые тела прежних циклов, увеличенные фолликулы с фолликулярной полостью	Матки в целом становятся больше, полость с извитыми контурами, высокий эпителий и ядерные деления, обильные железы, лейкоцитов нет	1) 1 ряд базальных клеток, выше — 2) 8—10 рядов полигональных клеток, поверхностный слой которых начинает ороговеть, выше — 3) 1 (2) ряд отторгающихся клеток ороговевающих, содержащих слизь, но больше не секретирующих ее. Ядерные деления в нижних клеточных слоях	<i>Эпителий</i>
Эструс — течка	Крупные фолликулы с увеличенной фолликулярной полостью, маленькие клетки гранулезы, окруженные 2—3 рядами клеток theca. При переходе к метэструсу начинается образование желтого тела	Матки большие, полость с сильно изрезанными краями, высокий эпителий, образование желез, лейкоцитов нет	1) 1 ряд базальных клеток; 2) 10—12 рядов полигональных клеток (многослойный плоский эпителий); 3) Отторжение поверхностных рядов ороговевающих клеток в полость влагалища. В нижних слоях еще единичные ядерные деления	<i>Чешуйки</i>
Метэструс — стадия распада	Молодые желтые тела	Матки малы, полость снова узкая, округлая, низкий эпителий. Железы малы, между эпителиальными клетками в изобилии лейкоциты, которые внедряются и в эпителий. Деления ядер нет	1) 1 ряд базальных клеток; 2) Лейкоциты среди полигональных клеток; 3) Полигональные клетки отторгаются вплоть до базального слоя. Ядерных делений нет	<i>Лейкоциты, эпителий, чешуйки</i>
Кастрат	Отсутствует	Матки малы, узкая полость, желез немного, низкий эпителий, отдельные лейкоциты	1) 1 ряд базальных клеток; 2) 1—2 ряда полигональных клеток; 3) 1 (2) ряд клеток, содержащих слизь и секретирующих ее, отдельные лейкоциты	<i>Слизь, лейкоциты, эпителий</i>



*диэструс*, т. е. 1 ряд базальных клеток, 1—2 ряда полигональных клеток и выше их 1—2 ряда содержащих слизь и секретирующих слизь клеток, кроме того — отдельные лейкоциты. Это состояние слизистой оболочки является длительным. У кастрированной мыши никогда не наступает разрастания слизистой оболочки влагалища. Никогда не разрастаются полигональные клетки, никогда не наступает далеко заходящее ороговение этих клеток. Как логическое следствие вытекает, что влагалищный мазок у кастрированной мыши должен быть всегда постоянным, т. е. мы должны находить значительную слизь и, кроме этого, отдельные эпителиальные клетки и лейкоциты. Никогда у кастрированной мыши мы не находим чистой стадии чешуек.

Если ввести кастрированной мыши образованный в яичнике овариальный гормон (фолликулярный гормон), то этот введенный извне гормон вызывает реакцию течки, тогда и у кастрированной мыши наступает разрастание слизистой оболочки влагалища с ороговением поверхностных эпителиальных слоев, тогда влагалищный секрет и у кастрированной мыши превращается из слизистого секрета в чистую стадию чешуек.



Рис. 17. Влагалище мыши в конце метэструса после полного отторжения слизистой оболочки.

(а — только слой базальных клеток.)

#### ЛИТЕРАТУРА; ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 5

1. Zondek, B. u. Aschheim: Klin. Wschr. 1925, Nr 29. 1388. Arch. Gynäk. 127, H. 1 (1925).
2. Dierks: Arch. Gynäk. 130.
3. Allen: Contribution to Embriology. Carneg. Inst. Washington. 1927, Nr 98.

## Глава 6

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Я хотел бы описать во всех деталях методику, необходимую для обнаружения женского гормона, так как из многих направленных ко мне запросов я убедился, что в отношении техники исследований существует много сомнений.

Предварительным условием для испытания гормона является полная кастрация самки.

#### КАСТРАЦИЯ

Если при кастрации проявить недостаточную осторожность, то, как мы это укажем позднее (стр. 31), остающиеся в теле мельчайшие кусочки яичника могут регенерировать. Кажущаяся кастрированной мышь приходит в этом случае в течку спустя 6 недель. Поэтому мы считаем необходимым для того, кто не обладает достаточной опытностью, исследовать ежедневно животных по меньшей мере 6 недель после кастрации, чтобы убедиться в том, что эструс больше не наступает.

Мы раньше проводили кастрацию со стороны живота, но после перешли к операции со спины, так как эта операция технически проще. Над позвоночником делается продольный надрез длиной в  $1\frac{1}{2}$  см или поперечный разрез в области нижнего полюса почки. При этом большей частью уже можно видеть яичник с его жировой капсулой,

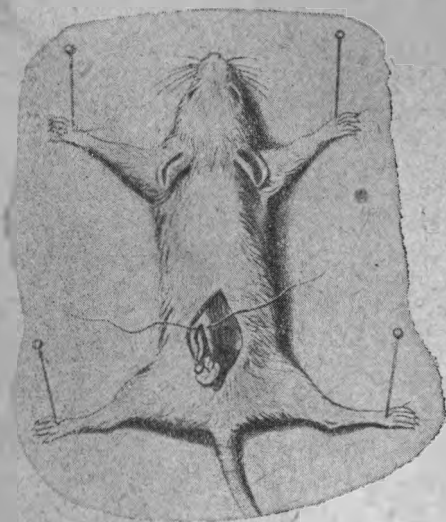


Рис. 18. Кастрация мыши.

Наркотизированная мышь растянута животом вниз на корковой пластинке при помощи булавок. Через разрезы мышц извлекают яичник и верхнюю часть маточного рукава. Яичник с лежащим наружу кусочком рога матки отрезают, после того как наложен шов через мускулатуру спины и перевязан рог матки. Затем накладывают кожный шов.

Мы наркотизировали мышь эфиром под стеклянным сосудом или стеклянным колпаком и растягивали животное животом к низу на пробковой пластинке, в которую мы вкалывали через ноги большие булавки (рис. 18). Этот простой метод проявил себя как наиболее целесообразный. После операции животные сейчас же начинают бегать.

### ИССЛЕДОВАНИЯ МАЗКОВ

Овариальный цикл, как мы видели, находит себе выражение во влагалищном секрете мыши.

Взятие мазков мы производим следующим образом:

1. Мышь держат левой рукой. Большой и указательный пальцы фиксируют мышь за заднюю часть головы, между ушами. Спина мыши располагается на дорзальной поверхности 3-го и 4-го пальцев, хвост зажимают между 4-м и 5-м пальцами (рис. 19). Голова мыши прижимается к груди исследователя. Благодаря этому достигается следующее:

а) мышь лежит спокойно, б) влагалище открывается.

2. Влагалищный секрет берут при помощи платиновой петли, прокаленной в пламени и снова охлажденной. Платиновую проволочку собственноручно сги-

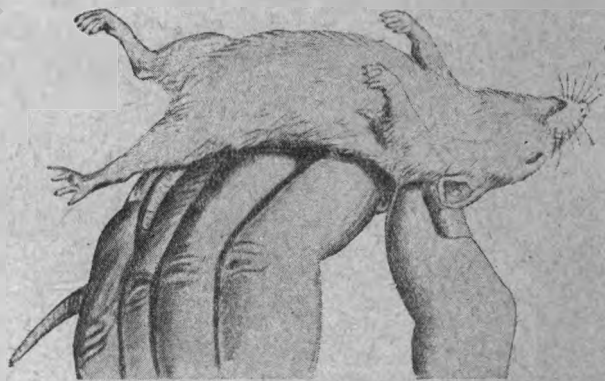


Рис. 19. Положение мыши при получении секрета.

бают, делают маленькую петлю, чтобы ее легко, без поранений, можно было ввести во влагалище. При этом нужно обратить внимание на следующее:

а) Проникать нужно по возможности как можно выше во влагалище и делать соскоб так же точно, как при выскабливании кюреткой, легко надавливая по очереди на все 4 стороны и не вынимая петли из влагалища при каждом движении.

б) При введении петли, как и при ее извлечении, не соскабливать с вестибулярной части влагалища. Эта часть относится к внешним покровам тела, на которых, независимо от овариального цикла, эпителий ороговеет и отторгается. Благодаря этому могут быть стерты чешуйки, не обусловленные овариальными процессами. Если мышь держать указанным выше образом, то влагалище всегда открывается настолько, что можно получить не вызывающий сомнений влагалищный соскоб. Все же иногда захватываются отдельные ороговевшие эпителиальные клетки вестибулярной области. При экспертизе они не играют никакой роли.

3. Когда животное испускает мочу, то нужно обождать со взятием мазка, чтобы моча не примешалась к влагалищному секрету.

4. Мазки фиксируют в спирте и окрашивают гемалауп-эозином. Контрастирующее окрашивание мы считаем безусловно необходимым, так как иначе могут произойти ошибки.

5. На предметное стекло можно нанести 5 мазков, так что опыт на 5 животных можно объединить на одном предметном стекле. Номера животных отмечают чернилами для стекла на предметном стекле. У каждого животного дважды в день (10 и 17—18 часов) берется соскоб.

Гормональные исследования нужно проводить на очень большом животном материале.

Мы считаем целесообразным каждый опыт регистрировать дважды, чтобы спустя годы можно было сейчас же его отыскать. Каждый опыт имеет отдельную карточку, на которой указывают порядок опыта и вес животного, макроскопические данные вскрытия и данные по влагалищным мазкам, причем в последних отмечают только: «положительно» или «отрицательно». Для контроля влагалищных мазков, для каждого опыта, кроме того, заводят отдельную тетрадь. Последняя содержит в заголовке каждой страницы в напечатанном виде обозначения: лейкоциты, эпителий, творожистая масса, слизь, чешуйки.

Наши протоколы при отдельных функциональных стадиях выглядят следующим образом:

Стадии	Лейкоциты	Эпителий	Слизь	Творожистая масса	Чешуйки
Диэструс . . . . .	++	++	++	—	—
Проэструс . . . . .	—	++++	—	+	—
Эструс . . . . .	—	—	—	—	++++
Метэструс . . . . .	++++	++	—	—	++
Кастрат . . . . .	++	++	++	—	—

Из этой схемы видно, что в стадии диэструс (так же точно, как у кастрата) находятся лейкоциты, эпителий и нити слизи. Отдельные чешуйки не должны протоколироваться или могут быть обозначены одним +. Изменение в отношении отдельных клеточных видов друг к другу протоколируется нами числом знаков + (1—4 плюса). Это удобно для оценки, так как при некотором навыке, не производя подсчета, легко оценить отношение клеточных количеств друг к другу. В остальном отношении видов клеток друг к другу для теста не имеет значения.

Опытный исследователь при взятии секрета видит большей частью уже макроскопически, с какой стадией он имеет дело.

Если при взятии платиновой петлей влагалищного секрета находят в петле частично грубую, частично нежную, вытягивающуюся в нити паутинообразную массу, то отсюда уже можно диагностировать, что находящиеся во влагалище выделяющие слизь клетки пребывают еще в деятельном состоянии, другими словами, что еще имеет место диэструс. При переходе в стадию проэструс секрет значительно уменьшается в количестве, так что может случиться, что вовсе не будет получено секрета. Тогда нужно спустя несколько часов еще раз взять мазок из влагалища. При этом получается или лишь масса, подобная сыворотке, слабо окрашивающаяся эозином, или слабо окрашивающаяся творожистая масса (рис. 11).

Течка узнается уже по влагалищному мазку без окраски, благодаря типичному крупчатому состоянию, и предметное стекло выглядит так, словно оно покрыто мельчайшими зернами песка. Влагалище периода течки узнается макроскопически по тому, что оно открыто шире, чем обыкновенно, так что ничего не стоит ввести во влагалище платиновую петлю. Вульва поразительно суха, передняя вагинальная стенка под клитором утолщена.

### МЕТОД ИМПЛАНТАЦИИ

Предыдущие исследования (гл. 1) показали мне, что содержание гормона в ткани можно изучить не только путем упрощенного приготовления экстракта. Даже если известен химизм ткани, все же нельзя экстрагировать гормон, находящийся в маленьких кусочках ткани, тем более в клеточных группах, так что не может быть речи о применении метода экстрагирования для тонких гормональных исследований. При больших количествах ткани, необходимых для получения экстракта, проведение гормональных исследований до сих пор было возможно лишь с яичником

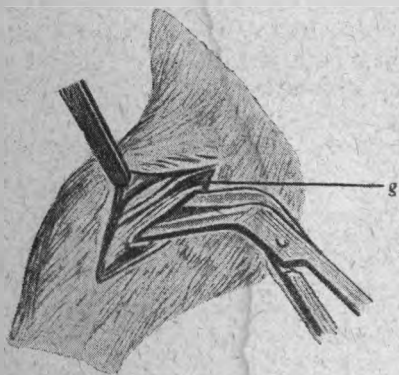


Рис. 20. Метод имплантации.

I. Освобождается мускулатура бедра через разрез кожи (g — полый сосуд). Изогнутые пинцеты вводят в мускул под сосудом и раздвигают, так что образуется щель в мускуле.

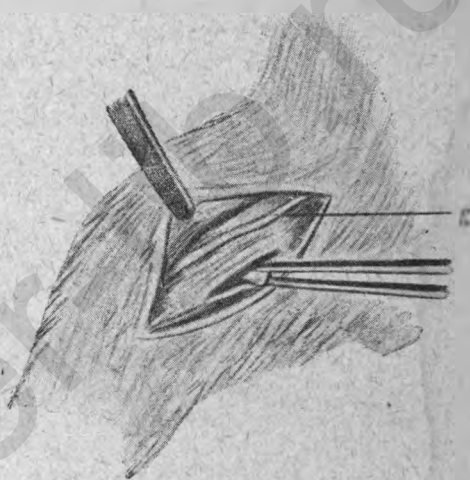


Рис. 21. Метод имплантации.

II. В щель мускула пинцетом вкладывают ткань, подлежащую испытанию.

животных, но не человека. Функция же яичника у человека и животных, как будет ниже показано, совершенно не идентична, причем в качестве примера следовало бы указать хотя бы на различное содержание фолликулина в желтом теле.

*Для изучения физиологии яичника я пользовался методом имплантации (см. стр. 20). Этим могли быть исследованы отдельные части яичника.*

Кусочки, предназначенные для пересадки, делят на три части, оба внешних отрезка имплантируют в бедро мышцы, средняя часть шла для гистологического исследования. Гистологическое исследование дает нам в известной степени представление об имплантированных кусочках ткани. Знакомый с апатомией яичника исследователь может иногда уже на макроскопическом объекте при помощи лупы определить те части, которые он хочет испытать.

Нужно пересаживать лишь маленькие кусочки ткани весом от 1 мг или нескольких сантиграммов (иногда 1 дг). Резорбция специфического, химически неизменного вещества наступает так быстро, что течка у мыши вызывается спустя 3—4 суток. *Имплантация, следовательно, служит лишь для резорбции пересаженной ткани.* Для дальнейшего контроля можно, кроме того, вновь удалить имплантированные кусочки ткани, чтобы исследовать гистологически те изменения, которые наступили во время и после резорбции гормона.

*Комбинация методов имплантации и мазков позволяет ограничить гистологические исследования благодаря функциональному испытанию, и наоборот, дает возможность подвести анатомическую основу под функциональную проверку.*

Если мы при помощи метода имплантации установили особенно высокое содержание гормона в отдельных отрезках ткани, если мы нашли подобное депо гормона, то можем подвергнуть эти части ткани химическому исследованию. Метод имплантации указывает нам путь, по которому должно идти исследование. Метод позволил нам (и я полагаю, что это представляет выгоду настоящих исследований) связать во едино анатомические, биологические, гистологические и химические исследования.

Я хотел бы еще раз упомянуть, что имплантированию должны подлежать ткани *чужеродные*, так как они быстро распадаются в организме, благодаря чему освобождается гормон. Если имплантировать, например, мыши мышиные яичники, то гормональное действие в организме реципиента не возникает, так как имплантированный яичник мыши в организме мыши распадается очень медленно. Имплантация у различных видов грызунов также едва приводит к цели (например, имплантация мыши яичника кролика). Отличным является метод для чужеродного материала, например, при имплантации мыши яичника человека или коровы.

Метод имплантации я провожу следующим образом. У привязанного животного с помощью маленьких ножниц обнажаю мускулатуру сгиба бедра задней конечности, причем минуя крупный сосуд. После этого с помощью кривых ножниц раздвигаю мускулатуру медиально от сосуда в продольном направлении (рис. 20 и 21). В возникшую таким образом щель при помощи узкого тупого пинцета проталкиваю маленькие кусочки ткани. При извлечении пинцета мускульные волокна снова сходятся. Кроме того, из разреза на коже можно провести пинцет под кожу и таким образом продвинуть отдельные кусочки ткани вплоть до подмышечной впадины.

#### МЕТОД СКАРМЛИВАНИЯ

Если в распоряжении имеется много материала, то можно им кормить мышей. Они едят человеческую ткань, в особенности плаценту, большей частью без отказа. Если желательно испытать сухое вещество, то последнее примешивают к пище, лучше всего к молоку. Если животные не поедают, то нужно исследуемое вещество насильно ввести мышам. Метод скармливания может быть употреблен для обнаружения гормональных веществ, так как скармливанием человеческой ткани, содержащей фолликулярный гормон (например, стенка фолликула), мы можем вызвать цикл у кастрированной мыши.

#### МЕТОД ИНЪЕКЦИЙ

Если желательно испытать экстракт или жидкость на содержание гормона, то инъецируют их животному под кожу спины. Инфантильной мыши можно инъецировать в общем за один раз не более чем  $0,4 \text{ см}^3$ , взрослой мыши не более  $0,5\text{—}1 \text{ см}^3$ , инфантильной крысе не более  $1\text{—}2 \text{ см}^3$ , взрослой крысе не более чем  $2\text{—}3 \text{ см}^3$ . Если же впрыснуть большие количества жидкости, то они вследствие большого разбавления крови и высокого содержания протеинов и аминокислот могут действовать токсически, так что животные погибают в судорогах.

Я видел многократно, как инъекция технически производится неправильно. Жидкость нужно инъецировать в подкожную ткань, но не в брюшную и не в грудную полости. Животное держат так, как это было описано для взятия секрета, и инъецируют жидкость *sub cutis* живота. Образующееся при этом вздутие должно быть распределено растиранием. Еще целесообразнее следующий метод: животное кладут на устойчивый предмет и держат его крепко левой рукой за заднюю часть головы и хвост, в то время как правой рукой инъецируют под кожу спины.

#### ИСТОЧНИКИ ОШИБОК

Кастрация должна быть проведена так тщательно, чтобы быть уверенным в том, что яичники экстирпированы *in toto*. Если оставить хотя бы один фолликул, то он может вновь развиться, так что кажущаяся кастрированной мышь спустя в среднем 6 недель вновь начинает циклировать. Мы сами видели подобные случаи, так что



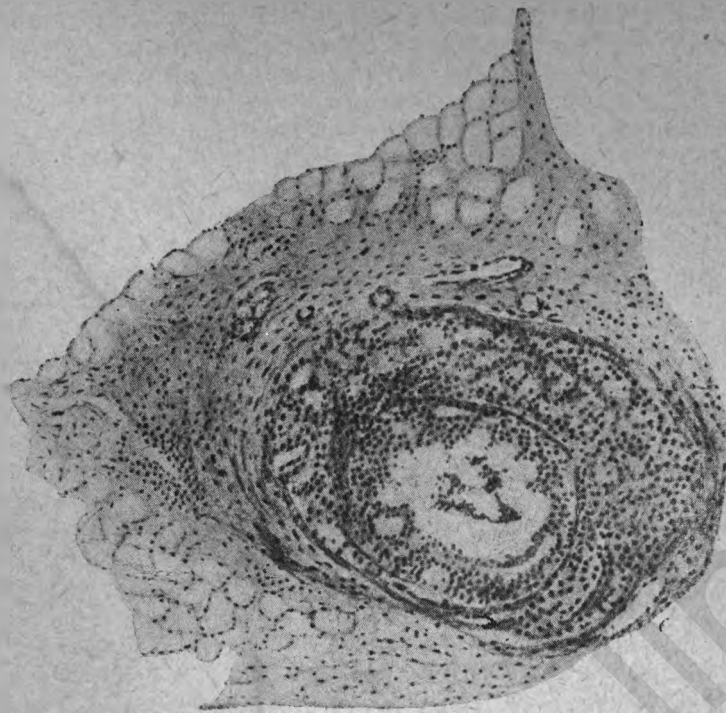


Рис. 22. Остаток яичника с фолликулом после неполной кастрации.

Каким образом мы можем избежать ошибок? — Следующим образом.

а) Экстирпированный яичник раздавливают между двумя предметными стеклами и рассматривают при слабом увеличении. Можно точно определить жировую ткань, яйцеводы и яичник. Как показывает рис. 23, видны отдельные фолликулы, и по резко очерченному краю яичника можно судить о том, что ovaries удален *in toto*.

б) Чтобы полностью быть уверенным, нужно ежедневно исследовать влагалищный секрет кастрированной мыши. Если спустя 6 недель цикл не появляется, то животное кастрировано надежно и может быть употреблено для опыта. *Животное, следовательно, должно быть исследовано после кастрации в течение 6 недель.*

Важнейшим источником ошибок является неправильное истолкование препарата мазка. Чтобы правильно истолковать соскоб, безусловно необходимо точно знать гистологию влагалища на отдельных стадиях течки (гл. 5). Для течки характерна лишь чистая стадия чешуек. На переходные стадии не нужно обращать внимания. Мы думаем, что *недостаточно* считать реакцию положительной лишь по



Рис. 23. Экстирпированный яичник, раздавленный между двумя предметными стеклами:

О — яичник с многочисленными фолликулами, F — жировая ткань, T — труба.

<sup>1</sup> Zondek, B. u. Aschheim: Arch. Gynäk. 127, 267 (1925).



изменению секрета влагалища (например, по отсутствию лейкоцитов), так как этим снижается точность самого по себе отличного способа. *Влагалищный секрет у кастрированной мыши может многократно меняться от неизвестных причин.* Особенно нужно подчеркнуть, что инъекцией неспецифических средств и раздражением от операционного вмешательства (например, имплантации) влагалищный секрет может настолько измениться, что появляется лейкоцитоз или лейкоциты внезапно исчезают. Это изменение влагалищного секрета не должно быть использовано для гормональной реакции. Чистая стадия чешуек никогда не наступает под влиянием инъекции неспецифических средств или вследствие какой-нибудь внешней причины. Поэтому положительной реакцией, т. е. действием женского полового гормона, нужно считать только появление чистой стадии чешуек во влагалищном секрете.

## Глава 7

### ЛОКАЛИЗАЦИЯ ЖЕНСКОГО ПОЛОВОГО ГОРМОНА (Фолликулярного ГОРМОНА) В ЯИЧНИКЕ ЧЕЛОВЕКА (1)

С помощью приведенной в предыдущей главе методики стало возможным изучение значения женского полового гормона для всего организма. Жидкости тела могли быть испытаны на содержание в них гормона посредством инъекций, для исследования тканей был использован метод имплантаций. Как гинекологов, нас, главным образом, интересовала гормональная проблема у женщины, в то время как ту же проблему у животного<sup>1</sup> мы изучали лишь постольку, поскольку она была необходима для понимания общих биологических вопросов.

Прежде всего были проведены предварительные опыты по выяснению вопроса о специфичности теста. Необходима ясность в отношении того, можно ли инъекцией неспецифического средства так же вызвать реакцию течки, как это я раньше наблюдал для реакции роста матки (гл. 2). Мы исследовали поэтому действие неспецифического белка и биогенных аминов, мы инъецировали кровь, спинномозговую жидкость, содержимое овариальных кист и т. д. Этими средствами мы никогда не смогли вызвать у кастрированного животного течки, никогда не удавалось неспецифическим путем превратить слизистый секрет кастрированного животного в секрет, состоящий из чешуек. Мы имплантировали железистую ткань (печень, селезенку), мы пересаживали свежую ткань эндокринных желез (человеческий гипофиз, щитовидную железу, тимус и надпочечники). Все опыты дали отрицательный результат. Этим была доказана специфичность теста (тест Аллена и Дойзи). Теперь на этой точной основе мы могли перейти к исследованию вопроса: что же является местом локализации и продуцирования гормона в самом яичнике?

Материал добывался в стерильном виде при операции и исследовался в свежем состоянии. Яичники большей частью получались от женщины, у которых были удалены яичники и матка в связи с карциномой шейки. Вследствие этого в нашем распоряжении были функционально и анатомически здоровые яичники. Путем анамнеза и осмотра обоих яичников во время операции и с помощью одновременного исследования слизистой оболочки матки, мы точно были осведомлены о функциональной фазе яичника. Отдельные тканевые образования яичника легко отпрепаровывать. Мелкие фолликулы разделялись на два или больше кусочков, чтобы при имплантации в бедро мыши они имели бы, по возможности, более широкую поверхность. У крупных, т. е. близких к разрыву, фолликулов удается без труда отделить стенку, так что она может быть имплантирована. Как мы увидим ниже, удается также изолировать отдельные виды клеток яичника и этим путем испытывать их активность.

#### ОПЫТЫ С КОРОЙ ЯИЧНИКА

Из коры яичника вырезались маленькие кусочки, которые разделялись на три части. Средняя часть бралась для микроскопического исследования, внешние же части имплантировались кастрированным мышам. Результат был следующий: *в коре яичника, т. е. в зародышевом эпителии, в строме и в примордиальных фолликулах, не имеется женского полового гормона.*

<sup>1</sup> В последние годы я много занимался гормональными исследованиями у животных (см. гл. 12, 13, 15, 19, 27, 35 и 37).

## ОПЫТЫ СО СТЕНКОЙ Фолликула

Прежде всего были проведены опыты со стенкой мелких фолликулов, имевших от 2 до 6 мм в поперечнике. Имплаптацией стенки таких фолликулов в большинстве случаев нельзя было вызвать реакции точки. Но если одной мыши пересадить несколько мелких фолликулов, то опыты дают положительный результат. Из этого нужно заключить, что в мелких фолликулах гормон находится *in statu nascendi*, так что присутствующего в стенке количества гормона оказывается недостаточно, чтобы вызвать реакцию точки. Если же пересадить несколько фолликулов, то количество введенного гормона увеличивается, так что наступает реакция точки. Это предположение находит себе подкрепление в опытах с фолликулярной жидкостью.

Исследование стенки готового лопнуть фолликула человека (11—14 день цикла) давало постоянно положительный результат. Тот же результат мог быть получен с фолликулом величиной с вишню, взятым у коровы. *Таким образом, в стенке созревающих фолликулов у человека и животного регулярно может быть обнаружен женский половой гормон.*

## ОПЫТЫ С Фолликулярным соком

Опыты с фолликулярным соком особенно интересовали нас, так как Аллен и Дойзи (2) нашли гормон в фолликулярном соке коровы и свиньи, вследствие чего они избрали фолликулярный сок в качестве исходного материала для исследования женского полового гормона. Мы могли регулярно обнаружить половой гормон и в фолликулярной жидкости человека в том случае, если фолликул достиг определенной величины, т. е. когда он достаточно созрел. Если фолликул содержал меньше чем 0,5 см<sup>3</sup> сока, то результат получался отрицательный. Если объем его достигал 1 см<sup>3</sup>, то результат всех опытов был положительный. При этом в 0,25—0,5 см<sup>3</sup> содержалась 1 мышьяная единица, т. е. инъекцией такого количества фолликулярного сока удается привести кастрированную мышь в течку. Такую же концентрацию гормона можно обнаружить и в фолликулярном соке коровы.

Готовый лопнуть фолликул человека содержит 2—3 см<sup>3</sup> фолликулярного сока, следовательно, 8—12 М. Е.<sup>1</sup> гормона.

До сих пор мы видели, что по мере созревания фолликула в его стенке, как и в соке, может быть обнаружен гормон. Каковы же гормональные отношения после разрыва фолликула, когда фолликул преобразуется в желтое тело, в *corpus luteum*?

## ОПЫТЫ С Желтым телом

Желтое тело легко удается изолировать из яичника при помощи пинцета и ножниц, желтая оболочка может быть очень легко отделена от кровяного ядра, так что ткань желтого тела может быть точно исследована. Человеческое желтое тело, находящееся в расцвете, т. е. желтое тело за несколько дней до наступления ожидаемой менструации, проявляет себя всегда гормонально активным, при чем уже имплантацией совсем маленьких кусочков можно вызвать реакцию точки. Отсюда следует, что в человеческом желтом теле, находящемся в состоянии расцвета, не только удается обнаружить гормон, но здесь он присутствует в особенно высокой концентрации. В противоположность человеку, в желтом теле животного (коровы) гормон или совсем не присутствует, или находится в относительно небольшом количестве (см. стр. 55 и гл. 35).

При имплантации стенки желтого тела периода менструаций результаты получаются непостоянные. Гормон может присутствовать в желтом теле, но он может быть уже на пути к исчезновению или даже отсутствовать. Желтое тело периода после прекращения менструаций, подвергающееся дегенерации, напротив никогда не содержит активной субстанции, оно, следовательно, лишено изучаемой функции.

Не должно удивлять, что в желтом теле во время менструаций еще имеется активная субстанция, так как жизненные процессы в яичнике не прекращаются

<sup>1</sup> М. Е. — мышьяная единица.

внезапно. Не все клетки дегенерируют одновременно, одни живут и функционируют дольше, чем другие. Резорбция теперь уже количественно уменьшившегося гормона не оказывает, однако, действия на реагирующий орган, т. е. на слизистую оболочку матки. Если Яффэ (Jaffé), в противоположность Роберту Мейеру и Шредеру, пришел на основе своих исследований липоидов к представлению, что желтое тело послеменструального периода еще обладает функцией, то это, на основе настоящих гормональных исследований, не может быть подтверждено.

Подытоживая, можно сказать следующее о локализации гормона в яичнике (рис. 24).

1. В послеменструальный период желтое тело, находящееся в состоянии деградации, лишено гормона. Мелкие фолликулы (e) или не содержат гормона или содержат его лишь редко.

2. В междуменструальный период мы находим гормон как в стенке созревающего фолликула, так и в фолликулярном соке (d). Если фолликул разрывается (e), то гормон свободно вытекает в брюшную полость, проникая отсюда в организм лимфатическими путями.

3. В прегравидной фазе желтое тело (f) является носителем гормона. Концентрация

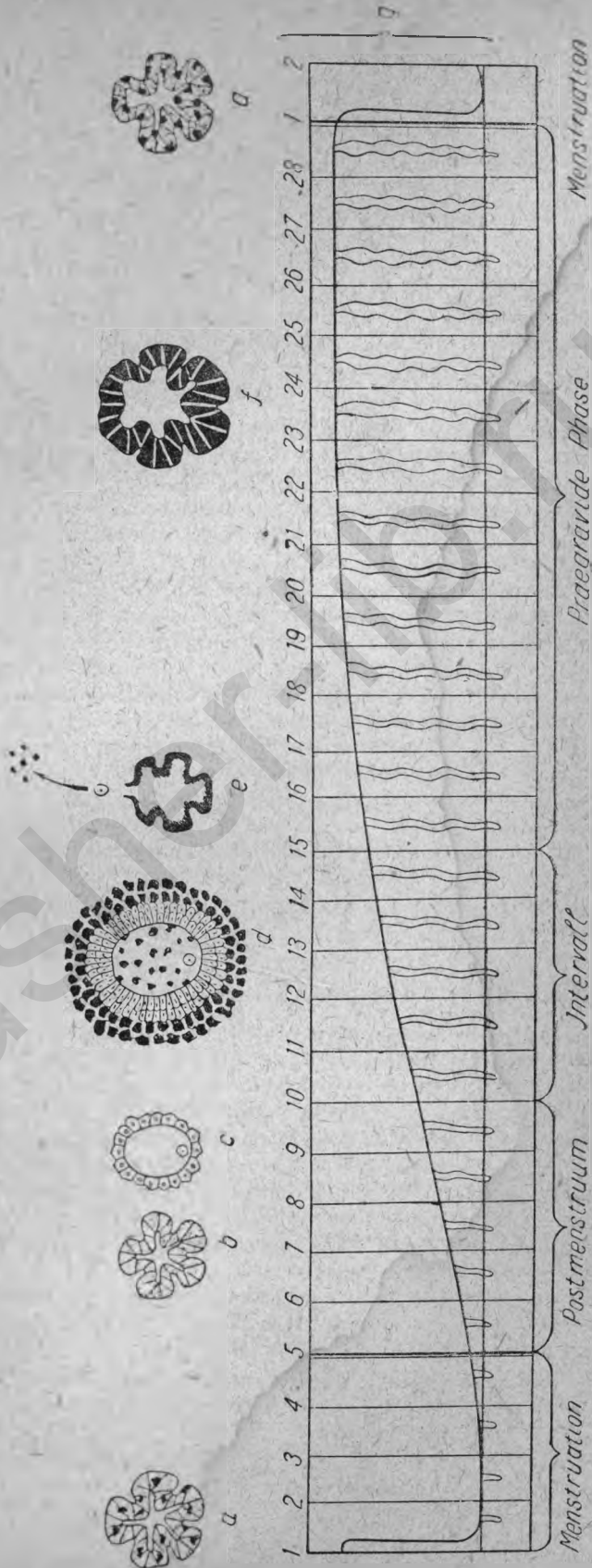


Рис. 24. Локализация гормона в яичнике:

a — желтое тело в начале менструаций, b — желтое тело дегенерирует, c — развивающийся фолликул, d — готовый лопнуть фолликул, e — фолликул во времени разрыва, f — желтое тело в период расцвета, g — развитие и дегенерация слизистой оболочки матки.

гормона теперь наибольшая. В это время резорбция гормона из васкуляризированных клеток желтого тела происходит гематогенным путем (следовательно, комбинированная внутренняя секреция лимфатическим и кровеносным путями).

4. Во время менструаций гормон постепенно исчезает из желтого тела (а), так что желтое тело послеме́нструального периода (b) лишено уже гормона.

Мы видим таким образом следующее:

- a) продукция гормона связана с фолликулярным<sup>1</sup> аппаратом;
- b) продукция гормона происходит циклически, так что
- c) концентрация в отдельных фазах различна.

Наименьшей она является в послеме́нструальный период, наивысшей — в прегра-  
видной фазе. Это не значит, что в яичнике послеме́нструального периода вообще не вырабатывается гормона. Он пребывает *in statu nascendi* или же образуется в таком малом количестве, что не может быть обнаружен. О количестве продуцируемого в яичнике фолликулина нельзя сказать ничего точного, так как гормон длительное время отдается в кровяное русло (пролиферационная фаза, см. гл. 49). Мы можем установить только путем метода имплантации, сколько находится гормона в яичнике к моменту исследования. Так, в человеческом фолликуле, готовом лопнуть, в 2—3 см<sup>3</sup> содержимого (я извлекал фолликулярный сок во время операции при помощи шприца) имеется от 8 до 12 М. Е. фолликулина (в литре фолликулярного сока — 4 000 М. Е.). Такую же величину мы нашли и для фолликулярного сока коровы. Аллен, Прайт и Дойзи (Pratt и Doisy) приводят более высокие количества гормона, а именно — 7 390 К. Е.<sup>2</sup> на литр фолликулярной жидкости человека. В человеческом желтом теле, находящемся в расцвете (вес 2 г), мы нашли 8—10 М. Е. фолликулина (4—5 000 М. Е. на 1 кг). В желтом теле животных мы или не находили фолликулина, или находили его лишь в малых количествах (см. стр. 34). Франк и Густавсон (Frank и Gustavson), Слотта и Фельс (Slotta и Fels) показали в желтом теле свињи 150 М. Е. на 1 кг веса, следовательно, лишь маленькие количества.

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 7

1. Zondek, B. u. Aschheim: Arch. Gynäk. 127, 270—276 (1925) u. Klin. Wschr. 1925, Nr 29 u. Nr 10, S. 400.
2. Allen a. Doisy: J. amer. med. Assoc. 81, 819 (1923). — Allen, Pratt a. Doisy: Ebenda 85, 399 (1925).

### Глава 8

#### ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ КЛЕТОК

В предыдущей главе мы установили специфичность овариального вещества в человеческом яичнике. Мы нашли гормон: 1) в стенке фолликула, 2) в фолликулярной жидкости, 3) в находящемся в расцвете желтом теле, из которого он, с началом менструаций, исчезает. Какими клетками продуцируется гормон (фолликулин)? Расцветающее желтое тело состоит в основном из комплекса клеток гранулезы и лютеиновых клеток. Так как мы находим в желтом теле высокую концентрацию фолликулина, то мы можем заключить, что гормон здесь также и продуцируется. Но между желтым телом женщины и желтым телом животных имеется специфическое различие, так как у животного гормон не найден или найден только в незначительном количестве. В человеческом желтом теле в период расцвета имеются еще остатки клеток thesa, которые устремляются в полость желтого тела, что не имеет места в желтом теле животных. Из этого можно заключить, что эти клетки thesa

<sup>1</sup> Так как женский половой гормон в яичнике продуцируется только в фолликулярном аппарате, я назвал гормон «фолликулином». Название фолликулин впервые было применено Г. Клейном (1911). Курье (1925) также пользовался этим наименованием. Под фолликулином я понимаю женский половой гормон, гормон фолликула, продуцируемый в человеческом и животном фолликулярном аппарате и выделяемый в фолликулярный сок, который вызывает у кастрированных грызунов течку (эстрогенный гормон), у человека — разрастание слизистой оболочки матки, т. е. фазу пролиферации.

<sup>2</sup> К. Е. — крысиная единица.

являются производителницами фолликулина. Тем самым мы приходим к вопросу имеющему большое значение для физиологии половой железы. Клетки thesa соот- ветствуют лейдиговским, или межучочным, клеткам в семеннике. Имеют ли эти интерстициальные клетки thesa функциональное значение? Являются ли они, как принято многими авторами, особенно Ш т и в е (Stieve), только складом пита- тельного материала для клеток гранулезы? Впрочем, тогда разрастание клеток thesa в атретических фолликулах при беременности не имело бы функционального значения. С другой стороны [особенно Ш т е й н а х (Steinach), Л и п ш ю т ц и др.], приписывают клеткам thesa эндокринную функцию, подобную лейдиговским межучочным клеткам.

Многие авторы настаивают на признании внутрисекреторной функции клеток thesa, потому что они произошли из соединительной ткани. Это соединительноткан- ное происхождение до сих пор еще с очевидностью не доказано. Но даже если это так, то в функциональном отношении соединительная ткань соединительной ткани разн. Клетки thesa имеют столь же малое отношение к соединительной ткани, как к опорной ткани, сколь, примерно, и клетки decidua.

Имея в виду принципиальную важность вопроса о значении интерстициальных клеток яичника, сле- дует остановиться несколько ближе на различных взглядах.

Б у е н и А н ц е л ь (Buin и Ancel), так же как и Л и м о н (Limon) описали в 1902 г. интерсти- циальную ткань яичника как эпителидные клетки, которые у ряда классов животных развиваются из атретических фолликулов и находятся в различных местах яичника, частью в тяжах, частью лежат разроз- ненно. Клетки должны быть соединительнотканного происхождения и развиваться из thesa interna после гибели яйца.

Эти данные были подтверждены многими учеными [Ф. К о н (F. Cohn), Ф р е н к е л ь (Fraenkel)] с тем ограничением, что этот своеобразный клеточный комплекс находится, главным образом, у грызунов, в то время как в отношении других классов животных данные очень непостояны или вообще нет никакой базы для существования интерстициальной железы (по Ф р е н к е л ь у, у 50% всех исследованных животных).

Какое положение (и это для нашего вопроса является решающим) имеется у человека? Имеются ли в яичнике клетки, которые можно сравнить с межучочными клетками семенника, имеется ли интерстициаль- ная железа в яичнике?

З е й ц мог обнаружить в яичниках беременной женщины при фолликулярной атрезии увеличение клеток thesa interna с одновременным появлением жира и лютеина, из чего он заключил, что во время бере- менности происходят изменения, генетически и морфологически аналогичные интерстициальной железе животных.

В а л л а р т (Wallart) расширил эти данные, доказав, что уже у новорожденных присутствуют интер- стициальные клетки и происходит длительный прирост их до зрелости и часто до третьего десятка лет (силь- нейшее развитие в первый год жизни!). Условия развития thesa interna в интерстициальную железу, по В а л л а р т у, наиболее благоприятны в зоне, расположенной под корой яичника, потому что здесь главным образом развиваются атретические фолликулы.

Интерстициальным клеткам нельзя приписывать биологического значения, так как Л. Ф р е н к е л ь у многих, и как раз у высокостоящих, млекопитающих находил интерстициальную ткань лишь очень редко, а у отдельных родов — непостоянно. Так, у волка клеточный комплекс присутствует почти регулярно, у собаки же только изредка. А ш н е р не считает исследования Ф р е н к е л ь а доказательными, потому что подопытные животные были не одного возраста, что имеет основное значение для данного вопроса. Если учесть эту погрешность, то А ш н е р полагает, что появление интерстициальных клеток как онтогенети- чески, так и филогенетически станет закономерным. У млекопитающих имеется параллелизм между плодо- витостью и интенсивностью образования фолликулов и атрезией, как предварительной стадией интерсти- циальной железы яичника. Так, животные, одновременно приносящие по несколько детенышей во все время половой зрелости, имеют хорошо развитую интерстициальную железу, в то время как у высокоразвитых животных и человека, вследствие значительно более слабой выработки фолликулов и атрезии, интерсти- циальная ткань в качестве железистого образования вообще больше не встречается, и можно говорить лишь только о рудиментарном ее развитии. Чем выше степень развития, тем больше интерстициальная железа биологически замещается желтым телом. У человека интерстициальная железа проявляет наивысшее разви- тие в первые годы жизни, перед зрелостью уже заметно уменьшается и с наступлением менструаций и обра- зованием желтого тела редуцируется до минимума. Описанный Зейцем и Валлартом прирост числа интерстициальных клеток во время менструаций А ш н е р о м оспаривается. Но, повидимому, во время беременности фолликулярная атрезия и идущее рука об руку с ней образование thesa-лютеиновых клеток значительно повышается.

В согласии с Л. Ф р е н к е л ь м Роберт М е й е р на основе своих широких опытов отрицает у чело- века существование самостоятельной интерстициальной железы. Наибольшее развитие клеток thesa, по Роберту М е й е р у, находят при хориаэпителиоме, причем здесь нельзя говорить об эндокринном значе- нии. Как заболевшее лицо обуславливает усиленное образование лютеиновых клеток, так и в нормальном генеративном цикле яйцо вызывает разрастание клеток thesa, которое опять исчезает с гибелью яйца. Не следует приписывать специфического значения клеткам thesa также и во время беременности; хотя в яични- ках плода и детей и находят явственные остатки фолликулярной атрезии, но, однако, никогда не встречаются ни особого развития thesa, ни длительного существования thesa в атрезирующихся и вообще клеток thesa во вполне атретизированных фолликулах. Изменения, описанные в литературе под названием интерстициаль- ной железы, по Роберту М е й е р у, представляют совершенно деградировавшие, часто безядерные остатки



клеток, причем липоидное содержимое указывает не на функцию, а на сильную резорбируемость. Но ни в коем случае нельзя приписывать интерстициальным клеткам функционального действия на вторично-половые признаки, так как и при гетеросексуальности, в случае бесспорно женского типа, в половых железах не находят никаких следов яичника, хотя имеются семенные каналы и большие очаги нормальных лейдиговских межтубочных клеток. Интерстициальные клетки в семенниках и фолликулярная thesa в яичнике имеют значение исключительно как склад питательного вещества для созревания половых клеток.



Рис. 25. Стенка текалютеиновой кисты:  
Th — thesa.

Прозрачное содержимое кисты, будучи введено кастрированной мыши (0,5 см<sup>3</sup>), через 72 часа вызвало типичную стадию чешуек. Следовательно, киста содержала фолликулин. Гистологическое исследование показало, что стенка кисты внутри была выстлана только клетками thesa (thesa-лютеиновая киста, см. рис. 25). Обычная овариальная киста не содержит гормона ни в стенке, ни в жидкости. Следовательно, здесь гормон продуцировался клетками thesa.

Мы искали дальнейшую экспериментальную опору для этого воззрения и нашли следующее:

1. Если имплантировать кору яичника от беременных, то часто получают положительный результат. Вне беременности яичники никогда не содержат гормона в коре. Мы можем считать местом образования овариального гормона в коре во время беременности только богатые thesa-клетками атрезирующиеся фолликулы.

2. Убедительным кажется нам следующий опыт: мы изолировали друг от друга thesa-клетки и клетки гранулезы, и каждый из этих двух клеточных компонентов испытывали изолированно по тесту. В стенке готового лопнуть фолликула можно, как наглядно показывает рис. 26, отделить друг от друга клеточные слои. Имплантация клеток thesa вызывает течку у кастрированных мышей, следовательно, в клетках thesa содержится готовый фолликулин. Имплантация клеток гранулезы осталась безрезультатной, т. е. в этой стадии (созревание фолликула) клетки гранулезы еще не содержат фолликулина. Этим, нам кажется, доказано, что клетки thesa продуцируют фолликулин.

С этим согласуются также исследования Фельнера, который доказал наличие в яичнике беременных женского сексуального липида. Фельнер также полагал, что интерстициальные клетки содержат активный липид.

С этим согласуются также исследования Фельнера, который доказал наличие в яичнике беременных женского сексуального липида. Фельнер также полагал, что интерстициальные клетки содержат активный липид.

Для нас было бы заманчивым изучить указанной выше методикой вопрос о функциональном значении интерстициальных клеток. О результате предупредим заранее: клетки thesa являются местом образования фолликулярного гормона.

К этому взгляду пришли Ашгейм и я в результате следующего опыта. У одной женщины с трубной беременностью в яичнике находилась киста величиной в куриное яйцо.

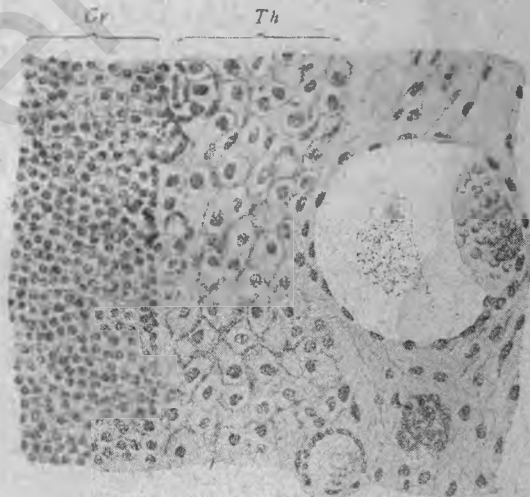


Рис. 26. Стенка крупного фолликула:  
Th — крупные клетки thesa с сосудами (5—6 рядов),  
Gr — мелкие клетки гранулезы в 8 рядов.



Итак, бесспорно, что интерстициальные клетки являются не только складом питательного материала, но что они содержат и продуцируют фолликулин. Во время созревания яйца выработка фолликулина связана с клетками thesa. Если же яйцо созрело, то thesa-клетки дегенерируют и тогда очень сильно пролиферируют клетки гранулезы. Весьма вероятно, что клетки thesa продуцируют фолликулин и передают его далее клеткам гранулезы также и в желтом теле в период расцвета, хотя здесь они представляют еще только незначительные клеточные тяжи (см. стр. 37). Все же возможно, хотя и мало вероятно, что и клетки гранулезы женщины образуют фолликулин, в случае чего в продуцировании фолликулина принимали бы участие и клетки thesa и гранулезы.

*Клетки thesa человека и животных продуцируют фолликулин. Клетки гранулезы женщины, возможно, продуцируют фолликулин и безусловно продуцируют гормон желтого тела (прожестин); клетки гранулезы у животных продуцируют только прожестин (см. гл. 18).*

### ПРОИСХОЖДЕНИЕ Фолликулярной жидкости (1)

Результаты наших исследований приводят нас к вопросу, является ли правильным нынешнее представление о происхождении фолликулярной жидкости? Во всех учебниках и руководствах по гинекологии о происхождении фолликулярной жидкости встречаем указание, что она должна рассматриваться как трансудат из сосудов, причем в нем растворено еще некоторое количество эпителиальных клеток гранулезы. Эти данные приведены также Л у ш к о й и В а л ь д е й е р о м (Luschka и Waldeyer) (2). В а л ь д е й е р пишет (стр. 39): «Liquor folliculi следует свести отчасти к прямому превращению протоплазмы клеток гранулезы, подобно тому, как Г и с (His) считает желточные шары в птичьих фолликулах измененными клетками гранулезы. Но у млекопитающих дело доходит не только до набухания, но и до совершенно равномерного растворения метаморфозированной клеточной протоплазмы в трансудирующей кровяной сыворотке. Таким образом возникающая масса образует liquor folliculi. Тем самым я могу совершенно согласиться с описанием способа образования фолликулярной жидкости, данным Л у ш к о й». В а л ь д е й е р приводит еще, что liquor folliculi в относительно большом количестве содержит паральбумин, что вязкий раствор паральбумина может быть очень хорошо представлен как измененная, набухшая и растворенная клеточная протоплазма. В противовес этому, П ф а н н е н ш т и л ь (Pfanzenstiel) подчеркивает, что liquor folliculi совершенно не содержит псевдомучина (паральбумин, коллоид) и имеет только ненабухающую серозную жидкость.

Мы не можем сказать, насколько в образовании liquoris принимает участие растворение клеток гранулезы. Легко можно представить, что растворение (дегенерация) клеток гранулезы происходит в растущем фолликуле, который погибает вследствие атрезии, но для фолликула, который дошел до вскрытия и выталкивания зрелого яйца, эта дегенерация не имеет места.

Но если даже приять, что при созревании фолликулина эпителиальные клетки растворяются, то это должно иметь в высшей степени важное значение для образования liquoris. Специфичность liquoris обусловлена гормоном, возникающим из стенки фолликула. Клетки гранулезы зрелого фолликула, по нашим исследованиям, не содержат фолликулина, клетки же thesa уже и содержат и продуцируют его. Поэтому мы приходим к заключению: *фолликулярная жидкость содержит секрет клеток thesa, она является секретом клеток thesa*. Жидкость возникает, как каждая жидкость в теле, из крови (или из лимфатической жидкости), но только в результате отделения овариального гормона со стороны клеток thesa она становится действительно liquor folliculi.

### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 8

1. Zondek, B. u. Aschheim: Klin. Wschr. 1926, Nr 10, S. 400.
2. Luschka u. Waldeyer: Eierstock und Ei. Leipzig, 1870.

## Фолликулярный гормон и липоиды яичника

До того как получили представление о биологической методике, в исследованиях, главным образом, опирались на морфологическое изучение яичника. Основные работы последних десятилетий разъяснили замечательным образом отношение яичника к матке, в особенности к разрастанию и деградации слизистой оболочки матки. Особое внимание при этом было уделено появляющимся в желтом теле жирам, которые пытались анализировать сложным гистохимическим исследованием, чтобы этим углубить понимание функции желтого тела [Роберт Мейер, Маркотти (Marcotty), Вейсхаупт (Weishaupt), Микulich-Радецки (Mikuliz-Radecki), Вичинский (Wiecznyński), Яффе и др.]. Эти исследования, как Роберт Мейер ясно подчеркнул, не разъяснили функционального значения липоидов.

Мы убедились сейчас, что с помощью бывших до сих пор гистохимических исследований мы вообще не продвинем дальше этого вопроса, так как жиры, которые мы окрашиваем в яичнике и которые дают такие красивые картины, ничего не говорят о функции яичника.

Я могу привести из наших исследований примеры, которые мы дали в оригинальной работе (1).

Мы нашли:

1. В стенке готового лопнуть фолликула совсем мало липоидов. При имплантации этой фолликулярной стенки кастрированной мыши в последней через 3 дня наступает цикл, т. е. стенка продуцирует гормон.

Вывод: мало липоидов; функционально активна.

2. Мы привели рисунки двух желтых тел периода расцвета (см. цветн. табл. I, рис. А и В). В отношении суданофильных субстанций они показывают значительные различия, т. е. одно желтое тело показывает мало, другое много жира. Оба желтые тела дают при имплантации совсем маленьких кусочков в мускулатуре бедра кастрированной мыши положительный результат (чешуйки), т. е. оба желтые тела продуцируют много фолликулина.

Вывод: оба желтые тела периода расцвета функционируют очень активно. Гистологически в отношении содержания жира они проявляют значительные отличия.

3. Рис. С, цветн. табл. I, показывает corpus luteum graviditatis. Обычно гистохимическим исследованием едва можно обнаружить жировые вещества, при имплантации получается, однако, положительный результат.

Вывод: corpus luteum graviditatis, в котором гистологически едва можно обнаружить жир, биологически является гормонально активным.

4. В противоположность этому в желтом теле послеменструального периода мы видим чрезвычайно много жира (ожирение), биологически же оно не оказывает никакого действия.

Вывод: гистологически много жира, биологически не активно.

Этих примеров, пожалуй, достаточно. Они ясно показывают, что гистохимическое исследование липоидов яичника не дает нам представления о функции. Из гистохимической картины, даже когда она так красиво выглядит, нельзя еще заключить о функции. Жир и жир, даже если он одинаково выглядит, функционально не один и тот же. Липоиды, которые мы видим, не являются самим гормоном. Тело использует жиры лишь как средство для растворения гормона в яичнике.

Даже улучшение гистохимических исследований не может разъяснить вопроса о функции. Несколькими примерами этому.

Яффе, как и его сотрудники, находят гистохимически:

а) у человека в готовом лопнуть фолликуле — смесь из холестерина и жирных кислот, а также эфир холестерина;

б) у крупного рогатого скота в готовом лопнуть фолликуле — фосфатиды и цереброзиды;

в) у человека в желтом теле послеменструального периода — эфир холестерина и смесь жирных кислот.

Сравним это с нашими приведенными выше биологическими исследованиями. Мы находим как у человека (*a*), так и у крупного рогатого скота (*b*) в готовом лопнуть фолликуле гормон (фолликулин). Липонды же в фолликуле, как это мы знаем из *a* и *b*, совершенно различны. Там холестеринны, тут фосфатиды и цереброзиды.

Сравним *a* с *b*. В готовом лопнуть фолликуле находится фолликулин, в желтом теле послемеенструального периода нет гормона. Гистохимически же и в *a* и в *b* находятся почти одни и те же липонды, т. е. холестеринны.

Сравнение гистохимических исследований Я ф фе с нашими биологическими выводами указывает на то, что фолликулин не идентичен с гистохимически установленными липондами, т. е. с холестеринном, фосфатидами и цереброзидами.

Основное в наших исследованиях я вижу в том, что нами показана неидентичность гормона с липондами, установленными по окрашиванию; гормон лишь как-то сцеплен с липондами. Далее наши исследования учат, что мы не должны переоценивать гистохимической методики<sup>1</sup>, что она не должна быть использована при специальном исследовании функциональных процессов. Этот ход мыслей был развит далее Кауфманом и Леманом (Kaufmann и Lehmann) (2). Они могли показать, что употребляемые в гистологической технике методы дифференцирования жира неспецифичны, что употребляемые красящие вещества не могут претендовать на специфичность в отношении жировых групп, не говоря уже об отдельных веществах. Только качественные и количественные анализы могут привести к верным результатам.

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 9

1. Zondek, B. u. Aschheim: Arch. Gynäk. 127, H. 1, 286—289 (1925).
2. Kaufmann u. Lehmann: Virchows Arch. 261, H. 2, 623/648 (1926).

### Глава 10

## ЭКЗОГЕННЫЕ ВЛИЯНИЯ И ОВАРИАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ

Прежде чем я подойду собственно к фолликулярному гормону, я хотел бы в настоящей главе сообщить об исследованиях, которые посвящены экзогенным воздействиям на овариальную функцию.

### РЕНТГЕНОВСКИЕ ЛУЧИ И ОВАРИАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ

#### а) Кастрационное облучение

Сильнее всего мы можем подействовать экзогенно на яичник рентгеновскими лучами. Общеизвестно, что лучами Рентгена человеческий яичник может быть выведен из строя, так что менструальный ритм через 6—8 недель после облучения обрывается. Рентгено-кастрация женщины принадлежит к нашим употребительным клинничко-терапевтическим мероприятиям. Масса работ посвящена влиянию рентгеновских лучей на яичник животных, причем до сих пор действие контролировалось только анатомическими изменениями яичника. С помощью нового теста, т. е. течковой реакции, возможно, наряду с анатомическими изменениями, изучать также течение овариальной функции. Одновременно эти исследования производились Перкесом (Parkes) (1) в Лондоне и Шубертом (Schubert) (2) в то время в нашей лаборатории в Благотворительной женской клинике, а позднее были подтверждены и расширены Шугтом и Геллертом (Schugt и Gellert). Работы приводят к согласующимся выводам, о которых я вкратце хотел бы сообщить, так как они имеют существенное значение для понимания овариальной функции.

Кастрационная доза для человека составляет около 200 R, для белой мыши 54 R (Шугт). Если облучать этой дозой белую мышь, то течковый цикл не прекращается. Если рентгеновская доза повышается больше, чем в 5 раз (300 R), то несмотря на это не наступает никаких функциональных изменений, и даже при повышении до 400 и 500 R течковый цикл может ритмически продолжаться неделями.

<sup>1</sup> Как подчеркнул Роберт Мейер, из чисто гистологического рассмотрения с обычными окрасками можно скорее получить представление о функции.

Представляла интерес анатомическая картина этих яичников, облученных высокой дозой рентгена. Через несколько недель после облучения в яичниках появляются резчайшие анатомические изменения. При серийном изучении нельзя найти ни одного нетронутого фолликула, ни одного свежего желтого тела! Следовательно, яичник запустел, фолликулы не созревают, и несмотря на это ритмически продолжается выработка гормона. Еще неделю спустя после облучения репродуктивный аппарат имеет типичное эстральное строение, в то время как в яичниках зрелые фолликулы, выделяющие фолликулин, отсутствуют. Рис. 27 (рис. 27—29 заимствованы из работы Шуберта) изображает яичник мыши, убитой через 100 дней после облучения 500 R. В последние 10 дней установился длительный эструс; зародышевый эпителий сохранен; под ним несколько небольших остатков фолликула без

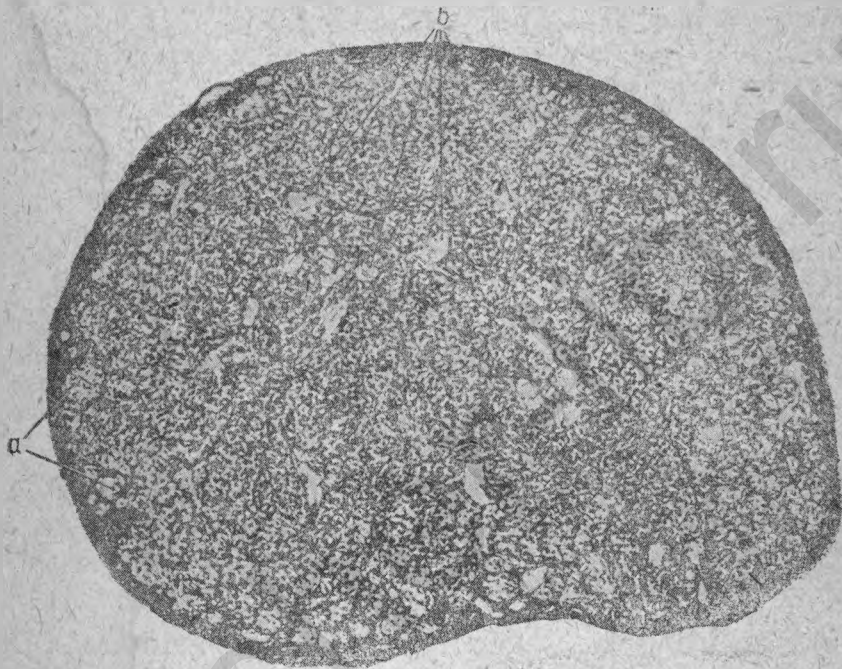


Рис. 27. Рентгенизированный яичник спустя 10 дней после облучения 500 R. Ритмический эструс, в последние 10 дней длительная течка. Яичник состоит из эпителиоидной ткани. Ни одного незатронутого яйца, ни одного незатронутого фолликула! Зародышевый эпителий сохранен, под ним отдельные мелкие остатки фолликулов. Многочисленные вакуоли с бесструктурным содержимым (возможно, остатки яйцеклеток):

*a* — остатки фолликулов, *b* — вакуоли с остатками яиц.

яйца; многочисленные вакуоли с бесструктурным содержимым (предположительно остатки яйцеклетки). Главную массу составляет эпителиоидная ткань.

Сообщенные данные указывают, что циклическая выработка фолликулина в яичнике не зависит от цикла созревания яиц. Я не хотел бы задерживаться на тонком изучении облученных яичников и образующихся в яичнике так называемых эпителиоидных клетках, так как это завело бы слишком далеко. Я только подчеркиваю здесь независимость течкового цикла от созревания яйца, потому что этот вопрос будет еще занимать нас позже.

Далее, из исследований мы узнаем, что хирургическая кастрация и рентгеновская кастрация функционально все же существенно различны. При хирургической кастрации течковый цикл мышей тотчас же прекращается, после кастрации никогда не наступает вновь стадия чешуек. При рентгеновской же кастрации мы видим, что животное анатомически стерилизовано облучением, так как созревание фолликулов больше не наступает, но ритмическое продуцирование гормона и обусловленное этим характерное для течки строение влагалища может длиться не-

делями. С этим различием гормональных процессов в организме после хирургической кастрации и после рентгеновского облучения мы сможем познакомиться также и позднее, в сообщениях о гормоне передней доли гипофиза (см. гл. 43).

Облучение высокими дозами рентгена, впрочем, также и у мышей через много недель приводит к функциональным изменениям, распознаваемым по неправильному чередованию отдельных фаз течки. Особенно интересно устанавливаемое при этом анатомическое состояние влагалища, которое выражается в нигде более не наблюдаемой полиморфии влагалищного эпителия (Шуберт), так что в одном и том же влагалище (рис. 28 и 29) можно видеть рядом друг с другом разнообразные стадии цикла. На одном месте на полигональных клетках сидит высокий слизистый эпителий (проэструс), дальше происходит проникновение лейкоцитов между полигональными клетками (метэструс) (см. гл. 29).

Я хотел бы сообщить здесь об исследованиях (Б. Ц о п д е к, не опубликовано), которые, собственно, принадлежат к главе о гормонах передней доли гипофиза, но по сути дела рациональнее их включить сюда. Я проводил исследования по влиянию рентгенизации и установил при этом, что через 3—4 месяца после облучения оварияльный цикл совершенно прекращается, так что здесь также наступает функциональная гибель яичника. Меня же интересовал вопрос, может ли такой яичник, умерщвленный анатомически и функционально рентгеновскими лучами, восстановить под влиянием гормона передней доли гипофиза свою функцию. Все опыты дали отрицательный результат, т. е. *яичники, которые несколько недель до того, несмотря на анатомические нарушения, еще ритмически продуцировали фолликулин, после прекращения выработки фолликулина, т. е. после их функциональной гибели, не могли быть вновь возвращены к жизни также и гормоном передней доли гипофиза.*

## б) Раздражающее облучение рентгеном

Наряду с кастрационным облучением, большую клиническую роль играет раздражающее облучение. Пытались, соответственно закону Аридт-Шульце (Arndt-Schultze), оказать на яичник функциональное раздражающее действие небольшими дозами рентгена.

Как мы установили, яичник начинает функционировать не сам по себе; как первое созревание яйца, так и ритм оварияльной функции зависят от действия и управления со стороны гормона передней доли (см. гл. 20). Меня же интересовал вопрос, можно ли облучением малыми дозами рентгена привести в действие гормональную функцию еще нефункционирующего яичника, другими словами, возможно ли вызвать облучением созревание фолликулов и образование в фолликулярных клетках фолликулина, а тем самым — течковую реакцию.

Для этой цели были облучены яичники 40 инфантильных мышей<sup>1</sup>. Так как у мышей кастрационная доза (см. стр. 41) составляет около 50 R, а раздражающая доза в общем применяется в виде 1/10 кастрационной дозы, то животные сначала получили 5 R. Так как этот опыт с функциональной стороны был отрицательным, то дозы постепенно повышались (10, 25 R) до кастрационной (50 R).

Облучение малой дозой (5 R) оказало влияние на анатомическое строение яичника. Между поверхностно расположенными фолликулами с периферии яичника вдвигались круглые клеточные группы, величиной в фолликул, имеющие один слой theca и один слой granulosa. На периферии этого образования видны клетки, сходные с theca, с веретенообразно вытянутой в длину протоплазмой и овальным ядром. Прежде всего создается впечатление, что здесь мы имеем дело с разрушившимися примердиальными фолликулами. И это предположение не исключено, так как они вырастали из зародышевого эпителия. Эти своеобразные изменения были описаны и при кастрационном облучении (Перкес, Шуберт, Геллерт, Шухт и др.), причем до сих пор не было сказано чего-либо окончательного о способе возникновения этих клеточных групп.

<sup>1</sup> В этих исследованиях мне оказал помощь Ш а т ц (Schatz), который резюмировал опыты в своей диссертационной работе (июль 1927 г.).



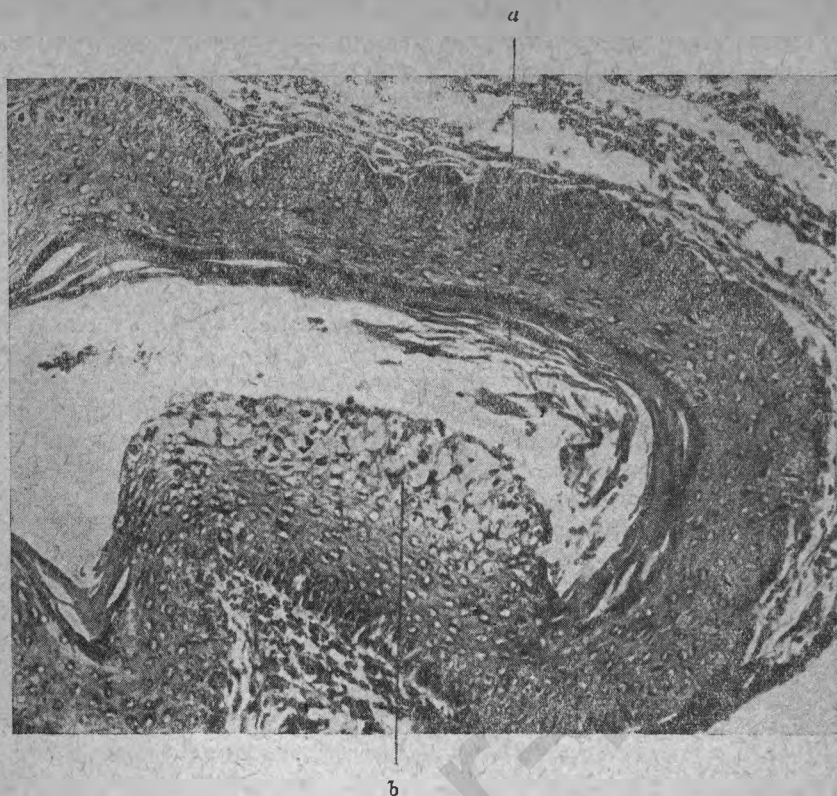


Рис. 28. Полиморфия слизистой оболочки влагалища после рентгенизации:  
*a* — строение во время эструса, *b* — во время проэструса.

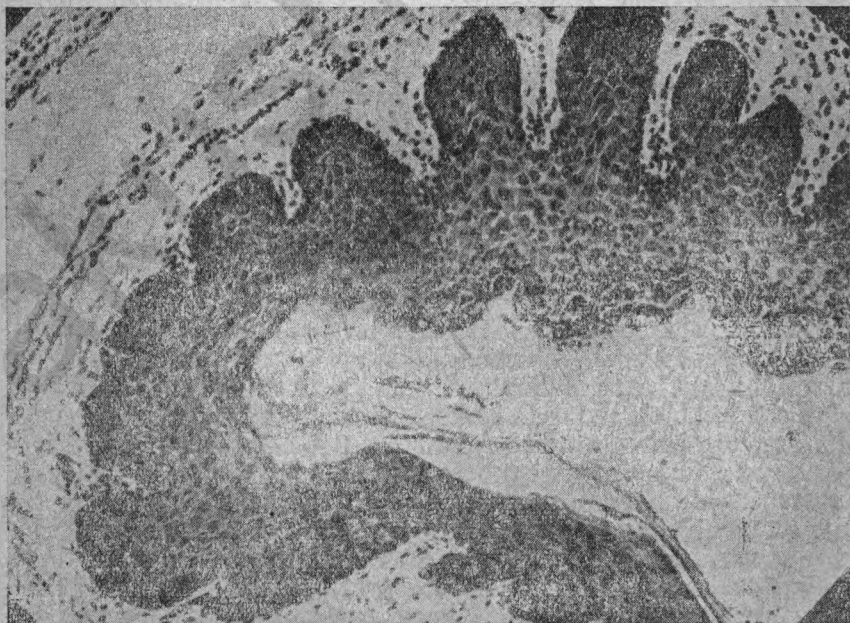


Рис. 29. Полиморфия слизистой оболочки влагалища после рентгенизации.  
 В нижней части эстральное строение, в верхней — проникновение лейкоцитов через  
 слизистую оболочку (метастром).



У некоторых животных (в общем дозой в 5 R было облучено 15 мышей) можно было установить отдельные увеличенные фолликулы с отчетливой фолликулярной полостью и *cumulus oophorus*). Но в этих увеличенных фолликулах никогда не образовывался гормон, никогда это не приводило к функциональному действию, к увеличению матки и воссозданию слизистой оболочки влагалища.

В дальнейших опытах с повышенной дозой рентгена (10—25 R) предоставлялся более сильный стимул росту фолликулов, приводивший к образованию почти готовых лопнувших фолликулов. *Но в этих крупных фолликулах фолликулин не образовывался! Фолликулы росли, но не функционировали.* При еще больших дозах рентгена (40 R) результат тот же самый.

Итоги опытов показывают, что рентгеновским облучением еще нефункционирующего инфантильного яичника, наряду с новообразованием клеточных групп, сходных с фолликулами, можно вызвать стимуляцию роста фолликулов (увеличение фолликулов), но не преждевременную гормональную функцию фолликулярного аппарата. Это не кажется мне удивительным, так как функция яичника не может быть пущена в ход без гипофизарного стимула (гонадотропный гормон). Возможно, что овариальная функция инфантильных животных может быть приведена в действие рентгеновским облучением передней доли гипофиза. Хотя такого рода опыты с инфантильными организмами протекали отрицательно, но все же возможно, что раздражающее облучение уже больше нефункционирующего яичника половозрелого организма было бы результативным, так как здесь уже имелось взаимодействие между яичником и передней долей гипофиза (см. гл. 40). Я при этом упомянул бы, что, например, разовым введением фолликулина инфантильному животному может быть вызвана только разовая течка, но что однократная доза фолликулина у старых животных с дегенерировавшей половой функцией приводит яичник в действие так, что после этого снова появляется течковый цикл с нормальным ритмом (см. стр. 72). До сих пор я еще не имел случая исследовать влияние небольших доз рентгена на уже функционировавший яичник старых животных. Такие опыты имели бы большое значение для выяснения вопроса о раздражающем облучении яичника. Настоящие отрицательные данные на инфантильных животных показывают, что к раздражающему облучению яичника следует относиться с известным скепсисом. Дальнейшие исследования учат, что анатомическое увеличение фолликула не указывает на функцию фолликула, что, следовательно, дать нам представление о жизненном процессе может только комбинированное морфологическое и функциональное исследование.

### НАРУШЕНИЕ ПИТАНИЯ И ОВАРИАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ

Нас поражало, что иногда мыши, без внешних причин, приходили в длительный эструс, так что в течение недель ежедневно во влагалищных мазках находились чешуйки. Анатомическое изучение яичников таких животных привело к мнению, что этот длительный эструс представляет функциональное ослабление яичника, обусловленное атрезией фолликулов, которые незадолго до своего отмирания в качестве прекомпенсации продуцируют фолликулин в повышенном количестве. В пользу этого представления говорит также длительный эструс, часто наблюдаемый после рентгеновского облучения. Дальше мы увидим, как яичник может быть различным образом поврежден экзогенными влияниями и как это различным способом вызванное повреждение вызывает один и тот же функциональный, т. е. гормональный эффект — длительную течку. Я кормил крыс односторонне, чисто белковой пищей (Б. Ц о н д е к, не опубликовано), причем через 2—3 недели вследствие белкового отравления крысы начинали сильно падать в весе. У этих животных овариальный ритм менялся, эстральные паузы удлинялись или нередко наступал длительный эструс. Во второй серии опытов я обильно кормил животных молоком и овсом, по каждые два дня в неделю они получали чисто мясное питание (тимус или печень). Животные процветали. У них после нескольких недель вскармливания овариальный цикл также менялся, интервал становился все длиннее. Длительный эструс не наступал, напротив, у некоторых мышей течковый цикл совершенно прекращался. *Уже эти опыты показывают, что питанием можно воздействовать на овариальную функцию.*

*А-авитаминоз.* Мы видим, что воссоздание и орогование верхнего клеточного слоя слизистой влагалища, так же как и обусловленное этим массовое отделение чешуек (стадия чешуек), у кастрированного животного может быть вызвано только фолликулином. Следует указать лишь на одно исключение. Если кормить крыс пищей, лишенной витамина А, то через 5—6 недель паступает длительный эструс, который не зависит от овариальной функции, так как он возникает и у кастрированных крыс. Следовательно, крыса реагирует на *отсутствие одного* определенного витамина теми же самыми морфологическими изменениями слизистой оболочки влагалища, как это в иных условиях имеет место лишь вследствие физиологического действия фолликулярного гормона. В своих ценных исследованиях Мори (Mori) (3), а особенно Вольбах и Гове (Wolbach и Howe) (4) показали, что А-авитаминоз вызывает глубоко идущие метапластические изменения в различных слизистых оболочках, которые на слизистой оболочке влагалища проявляются в эстральной реакции. Ивенси и Бишоп (Evans и Bishop) (5) уже в 1922 году отмечали длительный эструс при А-авитаминозе. Из того факта, что введем 1—2 капля рыбьего жира длительный эструс может быть мгновенно прерван, следует, что эструс обусловлен только недостатком витамина А, в то время как введение других витаминов (В, С, D) остается без всякого влияния. Действие витамина настолько мгновенно, что оно может быть использовано для количественного определения витамина А [Гольвег и Дорн (Hohlweg и Dohrn) (6)]. Кольпокератоз, как показали Клусманн и Симола (Klussmann и Simola) (7), наблюдается и у морских свинок. Так же, как витамином А, кольпокератоз может быть прерван и каротином (Клусманн и Симола).

*Следовательно, у кастрированных крыс хронический кольпокератоз может быть вызван хроническим введением фолликулина или хроническим лишением витамина А. Напротив, мы можем прервать кольпокератоз лишением фолликулина или введением витамина А.*

При гормональном изучении кольпокератоза, обусловленного витамином А, не может считаться источником ошибок, так как наши подопытные животные при обычном рационе получают достаточно витамина А.

В 1928 году — вслед за публикацией Рейса (Reiss) (8) — я кормил крыс только полированным рисом. Почти у всех животных после 4—6-недельного кормления наступил длительный эструс. В качестве примера я приведу следующий опыт<sup>1</sup>.

Крыса 72 с 18/V кормилась полированным рисом, с 4/VI ежедневно исследовались влагалищные выделения. До 14/VI наблюдалась картина диэструса: умеренное количество эпителия, обильная слизь и лейкоциты. Вес животного на 5/VI составлял 110 г. С 16/VI до 26/VI во влагалищном секрете обнаруживались исключительно лейкоциты. 28/VI — чистая стадия чешуек, которая держалась без перерыва до 1/VIII. Во время 5-недельного длительного эструса вес животного немного уменьшился. Вес 21/VII—102 г. 1/VIII животное было кастрировано. Один яичник был зафиксирован для окрашивания жира, другой — в ценкере. 2/VIII животное пало.

Животное (крыса 72) кормилось авитаминозной пищей с 18/V до 1/VIII (следовательно, свыше 10 недель). На 6-й день одностороннего питания начался длительный эструс. После 5-недельного длительного эструса яичники были хирургически удалены. При гистологическом исследовании я нашел поразительно незначительные морфологические изменения в яичнике. Мы видели как созревающие фолликулы с *capillus oophorus*, так и желтые тела. Ряд фолликулов атрезировался. Следует указать на незначительное содержание жира (окраска суданом) в желтых телах.

Следовательно, мы находим характерное различие после рентгеновского облучения — разительные изменения яичника, полное прекращение созревания яиц, и несмотря на это — вначале циклическое, позднее непрерывное образование гормона (длительный эструс), в конце концов, после неправильного ритма, полную приостановку гормональной функции. Длительный эструс мы находим также после авитаминозного кормления, но при этом в яичнике нет никаких серьезных анатомических изменений. Мы видим здесь созревающие фолликулы и желтые тела, и только может быть по атрезии некоторых фолликулов можно заключить о функциональных изменениях. Эти исследования указывают на большое различие

<sup>1</sup> Об этих исследованиях сообщил Ф. Фауст в произведенной у меня диссертацион. работе.

между анатомическим и функциональным рассматриванием. По анатомической картине яичника мы никак не можем сказать, функционирует ли яичник, продуцирует ли он гормон. При анатомически нормальном виде яичника функция (т. е. выработка гормона) может быть прекращена, и наоборот, несмотря на тяжелые анатомические изменения железы, ее функция может быть в значительной мере нарушена. Следовательно, при одной и той же гормональной функции (длительный эструс) мы видим совершенно различное строение эндокринной железы. При длительном эструсе, обусловленном рентгеновскими лучами, мы находим резкие анатомические изменения яичника, которые отсутствуют при длительном эструсе, вызванном авитаминозом.

### ЯДЫ И ОВАРИАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ <sup>1</sup>

Одностороннее питание ведет к эндогенному нарушению обмена веществ (стр. 45), чем оказывается влияние на эндокринную функцию. Мы знаем из клинического опыта, что, например, у морфинисток затронут менструальный цикл. В настоящих опытах я избрал разнородные яды, чтобы установить, могут ли быть наблюдаемые изменения сведены к специфическому общему отравлению. Прежде всего я обратился к продуцируемому в эндокринной железе (надпочечник), возбуждающему п. sympathicus, адреналину. К р а у л ь (Kraul) (9) сделал наблюдение, что адреналином может быть прекращен цикл половозрелых мышей. Рост фолликулов тормозился, а развитие интерстициальной железы стимулировалось. К р а у л ь думает, что воздействие, оказанное адреналином на п. sympathicus, влияет тормозящим образом на яичник. Я хочу предостеречь от подобного вывода на основании собственных исследований. Мы не могли подтвердить данных К р а у л ь. У взрослых животных, обработанных адреналином, не обнаруживается прекращения течковой фазы, хотя у некоторых интервал был удлинен. В некоторых опытах мог быть получен также длительный эструс, который держался только некоторое время (8—10 дней), прерываясь после этого интервала опять нормальными течковыми фазами.

Как вытекает из следующего опыта, адреналин не тормозит созревания фолликулов и выработки фолликулина в яичнике: я инъцировал инфантильным мышам, весом в 6—8 г, ежедневно 0,05 или 0,1 мг адреналина. Если бы адреналин тормозил созревание фолликулов и половую функцию, то инфантильные животные или вообще не приходили бы в течку, или запаздывали бы с первой течкой. Но это не имело места. Течковая реакция наступала у инфантильных животных, хронически обрабатываемых адреналином, в то же время, как и у необработанных контрольных животных. Но впоследствии проявляется все же существенное различие. У контрольных животных течковый цикл протекает ритмически, у мышей же, обработанных адреналином, наступает длительный период эструса, который прерывается только на короткое время. Наступает, хотя и не всегда, чистый длительный эструс и хроническая длительная выработка фолликулина с краткими интервалами. Детали видны из следующего протокола опыта.

Мышь 8910 получала с 19/1 ежедневно 0,05 см<sup>3</sup> адреналина. Вес 6,7 г. В мазках у неполовозрелого животного находят слизь и лейкоциты. 1/II вес составлял 9,2 г, 9/II—12,0 г, 16/II—14,0 г. В этот день в секрете впервые, наряду с лейкоцитами, появились чешуйки. Стадия чешуек в следующие дни усилилась. Лейкоциты почти совершенно исчезли. Стадия чешуек держалась до 28/II, следовательно, 10 дней. С 28/II до 2/III наступил интервал, во время которого лейкоциты и эпителий вытеснили чешуйки. Со 2/III по 6/III опять стадия чешуек. 7/III и 8/III чешуйки исчезли, показавшись вновь в 14-дневном непрерывавшемся длительном эструсе с 9/III по 23/III. После этого эструса появился двухдневный интервал с картиной диэструса. С 27/III до смерти 3/IV опять появилась чистая стадия чешуек. 3/IV мышь была убита. Вес 17,4 г. Матки большие. Один яичник зафиксирован для окрашивания жира, другой — в центере.

При вскрытии обработанного адреналином животного во время длительного эструса обнаружены матки, до вздутия переполненные секретом. Яичники увеличены, гиперемизованы и в них можно найти старые желтые тела. Гистологическое изучение яичника показывает резкую гиперемию яичников, старые желтые тела, готовые лопнуть фолликулы, наряду с этим — многочисленные атретические фолликулы. Окраска жира (суданом) дала возможность найти обильную суданофильную субстанцию в интерстициуме и в телах.

<sup>1</sup> Б. Цондек, не опубликовано.

**Наркотики.** Меня особенно интересовало влияние на овариальную функцию наркотиков, потому что с злоупотреблением этими ядами мы встречаемся в клинике. Я уже упоминал, что у морфинисток наблюдается нерегулярность в протекании менструаций. Далее, мне казалось интересным отношение наркотиков к выработке гормона в яичниках, потому что Г. Цондек и Банзи (H. Zondek и Bansi) (10) нашли, что наркотики вообще тормозят действие гормонов, так как клетки становятся нечувствительными к гормону. Действительно, в сотрудничестве с Г. Цондеком я установил, что этот закон пригоден также для женского полового гормона, фолликулина. Точной титрацией (Б. Цондек, не опубликовано) раствора фолликулина может быть установлено, что кастрированные мыши, обработанные люминалом, требуют большей дозы гормона для вызывания течки, чем контрольные животные.

При обработке морфином (подкожно 2 мг ежедневно) я сначала не нашел никаких изменений в ходе течки. Но через 3 недели ритм становится нерегулярным. Некоторые животные месяцами переносят обработку морфием. У всех в конце концов наступает длительный эструс, иногда продолжающийся неделями. Животные, убитые в разгаре течки, имеют большие, красно-фиолетовые, толстые матки. В яичниках видны только еще отдельные крупные фолликулы, а также старые желтые тела. Следует упомянуть, в сравнении с обработкой адrenaлином, о *дегенеративных изменениях клеток ткани, так что яичник в некоторых местах выглядит как яичник, облученный рентгеном.* Эти тяжело поврежденные яичники переполняют организм гормоном, и благодаря фолликулину, продуцируемому в избытке погибающими фолликулярными клетками, наступает длительная течка.

**Спирт.** В заключение следует еще сообщить о моих опытах со спиртом (Б. Цондек, не опубликовано). Животные с предварительно точно изученным циклом получали ежедневно под кожу 0,1 см<sup>3</sup> 35% или 70% раствора спирта. Подробности явствуют из протокола опыта.

Мышь Т 62, взрослая, с 20/IV до начала июня дала 11 раз чистую стадию чешуек с довольно регулярными 5—7-дневными интервалами. С 6/VII мышь ежедневно получала подкожно 0,1 см<sup>3</sup> 35% спирта. С 5/VII по 16/VII у животного установился 11-дневный эструс, который с 17/VII по 25/VII прервался метэструсом. После этого, повидимому, выработка гормона опять стала нормальной. Появился довольно регулярный цикл с 3—5-дневными интервалами, с постоянно длившейся несколько дней стадией чешуек. 31/XII началось, наконец, длительный эструс, который держался непрерывно 5 недель, до 8/II (начало после 5-месячной обработки спиртом). В некоторые дни наряду с чешуйками появлялись лейкоциты. 8/II длительный эструс уступил место продолжавшемуся 14 дней метэструсу. 21/II опять появились чешуйки. 23/II мышь была убита. Матки гигантские. Капсула правого яичника растянута. Один яичник зафиксирован для окрашивания жира, другой — в ценкере.

Гистологическое изучение яичников животного, обработанного спиртом (Т 62), показало средние и крупные фолликулы с *stimulus oothogus* и яйцом. В корковой части фолликула видны светлые пузыреобразно раздутые клетки и вакуоли. Особенно поразительна сильная гиперемия яичников и *появление значительных кровоизлияний в неоплывшие фолликулы.* Я специально упоминаю об этом, так как позднее, в главах о гормоне передней доли гипофиза, мы будем знакомиться с этими кровоизлияниями в фолликулы как со специальной реакцией гонадотропного гормона на мышцах (см. гл. 20). Эти фолликулярные кровотечения, обусловленные хроническим введением спирта, впрочем, не так сильны, как при гормоне передней доли. Но кровотечения замечательны тем, что они ни физиологически, ни под воздействием каких-либо средств до сих пор у мышей не наблюдались.

Рост фолликулов спиртом не тормозится. Удивительным является скудное присутствие желтых тел у животных, обработанных алкоголем. Окраска жира показала массовое скопление жира в интэрстициуме яичника и в краевых клетках фолликула, где находятся дегенерировавшие клетки.

Овариальный цикл в течение недель подвергся только незначительному влиянию, но в конце концов и при введении спирта, как выражение токсического повреждения, переходит в длительный эструс.

**Таллий.** Среди ядов особое место занимает таллий, который, по Б у ш к е с сотрудниками, оказывает специфическое действие на эндокринные железы. Характерен тот факт, что изменения, обусловленные таллием, прекращаются, когда яд перестают вводить животным.

В сотрудничестве с Бушке и Берманом (Bermann) (11) я испытал действие таллия на течковый цикл мышей. Кормление Thallium aceticum требует большого внимания, потому что вследствие сильной его ядовитости животные быстро погибают. Только точнейшим наблюдением и точной дозировкой можно сохранить жизнь животного. Это удалось нам в отношении 18 мышей.

Результат следующий. Во время кормления таллием течка вообще не наступает<sup>1</sup>, т. е. во влагалищном секрете стадия чешуек больше не наблюдается. Если же кормление таллием прекращается, то через 1—8 недель опять наступает течка. Следовательно, задержка оварииальной функции, обусловленная таллием, носит обратимый характер. Имеем ли мы здесь дело со специфическим действием таллия или вообще с действием металла, остается под вопросом. Этот вопрос, как мне кажется, имеет второстепенное значение. Важен тот факт, что ядом можно задержать течковый цикл, что нам до сих пор другими<sup>2</sup> веществами не удавалось. Повторной имплантацией тимуса человека и животных мы могли достичь известного угнетения, но не прекращения оварииальной функции. Мыши, у которых я экстирпировал оба надпочечника, имели нормальный цикл еще в течение месяцев. Рентгеновское облучение также может вызывать исчезновение цикла только через месяц. Тем интереснее тот факт, что ядовитое действие таллия может вызвать реакцию торможения внезапно. Если исследовать яичники животных, обработанных таллием, то анатомически нельзя установить никаких изменений. Видны готовые лопнуть фолликулы, которые выглядят как при физиологическом эструсе, но несмотря на анатомический интегритет яичники совершенно не функционируют, так что фолликулин больше не образуется. При этом (это должно быть еще раз упомянуто) способность реагировать на гормоны у животных, обработанных таллием, не нарушается. Если им вводить фолликулин или гонадотропный гормон гипофиза, то сейчас же наступает течка.

Подводя итог настоящим исследованиям, получаем, что экзогенными воздействиями, как облучение рентгеном, одностороннее кормление и яды, яичник анатомически и функционально может быть поврежден, но анатомические изменения и функциональные нарушения идут отнюдь не параллельно. В качестве общего функционального проявления токсических нарушений в организме мы имеем длительное образование в яичнике фолликулина, о чем мы узнаем по длительному эструсу. При обработке рентгеном мы вообще анатомически не находим в яичнике никаких созревающих фолликулов, и несмотря на это имеем функциональное ритмическое образование гормона или длительный эструс. У животных, обработанных морфием, мы находим большие, готовые лопнуть фолликулы с повреждением фолликулярной ткани и функциональной длительной точкой. При обработке спиртом мы видим длительную течку и при этом готовые лопнуть фолликулы с незначительными повреждениями ткани. Наконец, под воздействием таллия мы анатомически совсем не находим никаких изменений, но при этом имеем тяжелые функциональные воздействия, полное прекращение образования фолликулина и вследствие этого прекращение полового цикла.

Не следует совершать ошибки и видеть в установленном биологическом действии также специфическую реакцию исследуемого вещества. Так, например, действие адреналина на оварииальную функцию следует рассматривать как общее отражающее действие яда, а не как специфическую функциональную реакцию на симпатикус. Каждый опыт должен расцениваться с общебиологической точки зрения! Прежде всего должны быть проведены многочисленные проверочные исследования для исключения источника ошибок.

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 10

1. Parkes, A. S.: Proc. Roy. Soc. 101, 71 u. 421 u. 102, 51 (1927).
2. v. Schubert: Habilitationsschrift (eingereicht Juli 1926).
3. Mori: J. amer. med. Soc. 79 (1922). — Bull. Hopkins Hosp. 33, 357 (1922).
4. Wolbach u. Howe: J. exper. Med. 42, 753 (1925); Arch. of Path. 5, 239 (1928).
5. Evans u. Bishop: Anat. Rev. 23, 17 (1922). J. metabol. Res. 1, 335 (1922).

<sup>1</sup> Опыты с таллием были проведены подтверждены дель-Кастильо [del Castillo (Semana med. 1929, I)].

<sup>2</sup> Относительно тормозящего действия гормона желтого тела на эструс будет указано в главе 18.



6. Hohlweg u. Dohrn: Z. exper. Med. 71, 762 (1930).
7. Klusmann, E. u. Simola, P. E.: Biochem. Z. 258, 194 (1933).
8. Reiss, M.: Klin. Wschr. 1928, Nr 18, 849.
9. Kraul: Arch. Gynäk. 131, 600 (1927).
10. Zondek, H. u. Bansi: Klin. Wschr. 1927, Nr 28. Biochem. Z. 195, H. 4—6, 376 (1928).
11. Buschke, Zondek, B. u. Bermann: Klin. Wschr. 1927, Nr 15, 683.

## Г л а в а 11

### ЭСТРУС, МЕНСТРУАЦИИ, МЕНСТРУАЛЬНАЯ КРОВЬ

Экспериментальные данные, полученные в отношении течковой реакции у мыши, не должны безоговорочно переноситься на человека. Мы не должны, как это, к сожалению, часто делают, сравнивать течку с менструациями или предменструальной стадией у женщины. К течке приводит возникающий в фолликулярном аппарате гормон (фолликулин). В яичнике в разгар течки мы находим готовый лопнуть или свежелопнувший фолликул. Совсем иначе обстоит дело у женщины. Здесь мы наблюдаем разрыв фолликула в интервале! Слизистая оболочка матки воссоздается под влиянием гормона (фолликулина), образующегося также и в человеческом яичнике, причем функция железистого эпителия не наступает. Предменструальная фаза у женщины (см. гл. 18) вызывается не только фолликулином, образующимся в фолликулярном аппарате, для этого необходимо также еще и действие гормона желтого тела. В обычном цикле мышей нет фазы, которая была бы сравнима с предменструальной стадией или менструациями женщины. Течка, т. е. воссоздание слизистой влагалища, массовое выталкивание ороговевших клеток в просвет влагалища, у грызунов имеет специальный биологический смысл. Массы чешуек вместе со спермой образуют пробку, так что после спаривания, происшедшего во время эструса, второе осеменение невозможно. Только под влиянием коитуса или оплодотворения у мышей наступают изменения (высокий слизистый эпителий влагалища, полипозное разрастание слизистой оболочки матки), которые можно сравнить с предменструальными изменениями у женщины.

Реакция течки лучше всего подходит для изучения всех тех функциональных явлений, которые связаны с созреванием фолликулов и образованием фолликулина. Но не следует делать ошибки, отождествляя течку с менструациями (подробнее см. гл. 37).

Эти замечания побудили меня к исследованиям, которые я провел с менструальной реакцией у женщин. До сих пор неясен вопрос о смысле менструаций. В народном поверии и в старой медицине матку считали экскреторным органом для выделения вредных продуктов, образующихся при обмене веществ, так что в менструациях видели необходимые для женского организма ежемесячные очищения. Удивительное и авантюрное представление о сильной ядовитости менструальной крови в восточных народных поверьях было перенесено П л и н и е м в научную медицину и еще в настоящее время играет немаловажную роль среди населения. Можно привести такие примеры, что будто бы плоды должны падать с дерева, если вблизи находится менструирующая, или брожение вина должно прекратиться, если в погреб войдет менструирующая. Еще и теперь этот вопрос дискутируется научно, как это видно хотя бы из того, что Ш и ф ф (Schiff) якобы наблюдал несколько лет тому назад менструирующую, которая могла вызвать увядание цветов, если только брала их в руки. Мнение о необходимости ежемесячных очищений менструальной кровью особенно было представлено А ш н е р о м. В противоположность этому существует взгляд, защищаемый Робертом М с й е р о м, что менструации есть аборт неоплодотворенного яйца, ошибка природы, следовательно, в известной мере патологический процесс. Менструации как таковые должны рассматриваться не как предусмотренный природой процесс и все преобразования слизистой оболочки матки служат не к тому, чтобы привести к менструациям, а к тому, чтобы сделать возможным наступление беременности. При различии этих представлений меня интересовал вопрос, позволяет ли продукт менструации, т. е. менструальная кровь, обнаружить какие-либо отклонения, которые можно было бы использовать в защиту того или иного представления. Г о т т е (Gautier) (1) и Б у р ц е (Bourcet)

(2) нашли, что в менструальную кровь в больших количествах выделяются ядовитые вещества, а именно — мышьяк и иод. Я считаю, что эти данные заслуживают большого внимания, так как выделение ядов должно было бы много говорить в пользу экскреционной теории менструаций. Особенно важным мне кажется выделение мышьяка, менее важным — повышенное содержание в менструальной крови иода, так как мы часто наблюдаем изменение выделения иода. В двух случаях гематоколпоса (скопление менструальной крови во влагалище) я пытался установить содержание в этой крови мышьяка и увидел, насколько трудно точно определить минимальное количество мышьяка. Поэтому я несколько скептически отношусь к анализам Готье и Бурце (1900). В последние годы метод обнаружения малейших количеств мышьяка разработан очень точно, так что было бы очень желательно, чтобы данные исследования были проведены вновь.

В моих исследованиях, проведенных совместно со Штикелем (3), мы собирали менструальную кровь посредством изготовленной нами самими пипетки непосредственно из тела матки, чтобы избежать изменений крови, которые могут наступить в пути через шейку. Для контроля постоянно испытывалась венозная кровь той же женщины, чтобы можно было сравнить между собой обе картины крови.

Результаты были следующие. В менструальной крови наблюдается олигоцитемия. Не так ясен вопрос относительно лейкоцитов. Большею частью наблюдается лейкопения, степень которой, однако, подвергается большим колебаниям, чем у эритроцитов. Как средние значения можно привести следующие: 2 990 000 эритроцитов и 3 160 лейкоцитов в 1 мм<sup>3</sup> менструальной крови. Гемоглобин в менструальной крови регулярно обнаруживается, но в меньшем количестве, чем в общей крови. Однако, это понижение не пропорционально снижению числа эритроцитов. Вследствие этого содержание гемоглобина в менструальной крови относительно высоко, так что цветной показатель, как правило, больше единицы. Поскольку во время менструаций исключено центральное нарушение со стороны костного мозга, это повышение цветного показателя должно быть сведено к местным причинам. Мы видим их в частичном гемолизе маточной крови.

Дифференцировка картины крови в общей крови менструирующих женщин показывает сдвиг в сторону лимфоцитов за счет лейкоцитов. Изменения других видов клеток не было найдено. В менструальной крови лимфоцитоз выражен отчетливо, так что лимфоциты составляют до 62% всех лейкоцитов (примешиваются круглые клетки слизистой оболочки матки?). Нейтрофилы соответственно уменьшены, остальные виды клеток не обнаруживают никаких существенных изменений.

Исследование физических свойств менструальной крови дало следующее: в то время как удельный вес общей крови не изменяется во время менструаций, в менструальной крови мы находим пониженное значение.

Испытание сухого вещества и содержания воды (весовой анализ) обнаружало ясную гидремию менструальной крови. В то время как в общей крови менструирующих женщин сухое вещество составляет 20,7%, содержание воды соответственно 79,3%, в менструальной крови мы нашли в среднем 17,2% сухого вещества и 82,8% воды.

Молекулярная концентрация (определение точки замерзания) в общей крови во время менструаций нормальная, в менструальной же крови понижена ( $\Delta = -0,51^\circ$ ).

Рефрактометрическое определение белка дало и в общей и в менструальной крови нормальное значение.

Хотя резистентность эритроцитов менструальной крови изменена незначительно, кровь обнаруживает ясный гемолиз. Тон окраски колеблется; однако нельзя приписать одному какому-либо определенному фактору ответственность за разницу в количестве растворенного гемоглобина. В качестве причины может идти речь о ферментативном действии. Гемолиз происходит только при контакте со слизистой матки.

В то время как способность к свертыванию общей крови во время менструаций не изменяется, менструальная кровь практически способна к свертыванию утерала. В первые 24 часа менструальная кровь прямо вытекает из трубочек для свертывания крови. На 2-й день образуются легкие хлопья и тяжи, тогда как на 3-й

день кровь частично пристает к трубочке, что объясняется ее (крови) подсыханием и потерей воды. Менструальная кровь, находящаяся в контакте только со слизистой оболочкой матки, не свертывается. Кровь, взятая из *portio* менструирующей матки посредством прокола, обнаруживает нормальную свертываемость.

Из настоящих исследований мы видим, что менструальная кровь значительно отличается от общей крови менструирующей женщины. Число кровяных телец, как и содержание красящего вещества, в менструальной крови уменьшено. Цветной показатель большей частью выше 1. Дифференцировка крови показывает сдвиг в пользу лимфоцитов за счет нейтрофилов. Происходит ясная гидремия, молекулярная концентрация уменьшена. Особенно должны быть выдвинуты два фактора, которые характерным образом отличают менструальную кровь от общей крови: 1 — гемолиз и 2 — свертываемость. Возможно, что оба эти фактора обусловлены ферментивным действием слизистой оболочки матки.

Проблема недостаточной свертываемости менструальной крови давно занимала физиологов и гинекологов и почти каждый автор составлял свою теорию. Ретциус (*Retzius*) приводит в качестве причины кислую реакцию крови вследствие примеси свободной фосфорной и молочной кислот. Хотя Кригер (*Krieger*) (4) считает причиной щелочной секрет шейки, а Шредер (*Schröder*) (5) кислый секрет влагалища, это опровергается моими опытами, так как мы брали менструальную кровь непосредственно из тела матки, так что она наверняка не содержала примесей из влагалища и из шейки. Христи и Денк (*Christea* и *Denk*) (6), так же как и Лавagner (*Lawagner*), видели причину несвертываемости крови в недостатке фибринфермента. Гальбаль, Франкль и Ашнер (7) нашли в слизистой матки в предменструальной фазе большое количество трипсина, в то время как содержание его в постменструальной фазе было значительно ниже. Предменструальная гиперемия должна была вызвать сильную активацию трипсического фермента. Это вызывало набухание клеток стромы в поверхностном слое стромы и растяжение поверхностных капилляров слизистой. Подобный же фермент должен обуславливать также и неспособность к свертываемости.

Это выдающееся качество менструальной крови, недостаточная свертываемость показывает нам, что менструальная кровь является особой кровью. Это свойство ее является целесообразным, так как иначе кровь свертывалась бы в теле матки в комки и очищение матки, т. е. выталкивание слизистой во время менструаций, было бы невозможно. Если менструальная кровь доказывает несвертываемостью свою целесообразность, то отделение крови также должно иметь физиологическое значение. Если мы, по Роберту Мейеру, будем видеть в менструациях совсем непредусмотренный природой, до известной степени патологический, процесс, то невозможно понять, почему менструальная кровь должна обладать иными свойствами, чем общая кровь. Если преобразование слизистой оболочки матки служит только для того, чтобы сделать возможным наступление беременности, а не для того, чтобы вызвать менструации, то и при менструациях, как при патологическом процессе, кровь должна была бы иметь обычные свойства, для менструаций она не должна быть целесообразно составлена. Я выдвигаю это соображение потому, что я считаю взгляд Роберта Мейера слишком смелым. Пусть даже конструктивные процессы в матке служат для беременности. Но если беременность не наступает, то менструации, т. е. выделение менструальной крови, являются для организма важнейшим регуляторным процессом! Следует только упомянуть, что концентрация гормона (фолликулина) в менструальной крови в 7 раз выше, чем в общей крови [Р. Франк и Гольдбергер (*R. T. Frank* и *Goldberger*) (8)], так что менструальная кровь принимает участие и в выделении неиспользованного организмом фолликулина.

Оттекание менструальной крови является необходимым процессом не только для психики, но и для организма женщины. Мы, гинекологи, из этого должны извлечь тот урок (в этом я согласен с Ашнером), что при наших хирургических вмешательствах мы должны быть возможно более консервативны и должны применять возможно более консервативные методы, чтобы, если это где-либо только возможно, сохранить женщинам менструальные кровотечения.

1. Gautier: C. r. Acad. Sci. Paris, 1900, 362.
2. Bourcet: Ebenda 493.
3. Sticckel u. B. Zondek: Z. Geburtsh. 81, 1 (1921).
4. Krieger: Die Menstruation. 1869.
5. Schröder, R.: Verh. dtsh. Ges. Gynäk. Halle, 1913.
6. Cristea u. Denk: Wien. klin. Wschr. 1910, Nr 7.
7. Halban, Frankl u. Aschner: Gynäk. Rdsch. 1910.
8. Frank, R. T. u. Goldberger: Journ. Americ. med. Assoc. 87, 1719 (1926).

## Глава 12

### ПОЛУЧЕНИЕ И ХИМИЯ Фолликулярного Гормона

Чтобы дать наиболее наглядный вид моему исследованию, я не буду задерживаться на хронологическом изложении работ и расположу их с деловой точки зрения, что также позволит избежать и повторов. Я теперь прерываю изложение результатов биологического изучения для того, чтобы сообщить о химических исследованиях, которые я провел в сотрудничестве с Браном (Brahn), а позднее — с ван-Эйвейком (van Eweyk).

#### ПОНЯТИЕ О ЕДИНИЦЕ ГОРМОНА

Изготовление фолликулярного гормона получило огромное развитие в результате теста Аллена и Дойзи, так как с этой методикой в короткое время могли быть проверены данные химического изучения. Отдельные фракции можно впрыснуть кастрированным мышам и в общем уже через 80 часов установить, содержит ли исследуемая жидкость гормон. Если половой гормон присутствует, то слизистая оболочка влагалища испытывает типичное развитие с ороговением верхнего клеточного слоя, влагалищный секрет из слизистого становится чешуйчатым. Если же слизистые выделения не меняются, то мы знаем, что впрыснутая жидкость не содержит полового гормона. Самое меньшее количество гормона, которое может вызывать реакцию точки, называют мышиною единицей (М. Е.).

Мышиная единица в литературе разными исследователями определялась по-разному, так что в этой области господствует некоторая путаница. По моему мнению, точное суждение и точный титр достигаются только установлением *чистой* стадии чешуек (полная точка), тем более, что стадия чешуек в мазке легко и с очевидностью распознается уже макроскопически по своему зернистому характеру. Лакер, Харт, де-Ионг, Вийзенбек (Wijsenbek) (1) в качестве теста довольствовались определением переходной стадии от проэструса к эструсу. Под положительным результатом (+) понимали ту картину, когда лейкоциты почти исчезали и в картине мазка явно преобладали эпителий, кроме того, можно было видеть безъядерных клеток примерно столько же, сколько и клеток с ядром. Отдельные реакции обозначались: —, (+), = (—), + и ++. По моему мнению, этой не резко определенной реакцией оставляется известный простор субъективному усмотрению наблюдателя. Выгодой же описанного теста является как раз объективный, доступный определению биологический процесс точки, характеризующийся чешуйками, очевидными и не вызывающими сомнений у исследователя. Для Лакера представляло интерес уловить количества гормона, которые лежат ниже 1 мышинной единицы, когда действие впрыснутого гормона не вызывает ороговения. Из подобной же точки зрения исходят Леве (Loewe) (2) Ланге (Lange) и Фауре (Faure), предлагающие вместо рассмотренной оценки картины точки вычисление процента, который представляют чешуйки в общей клеточной картине мазка. «Мы получаем таким образом для каждого точкового процесса, вызванного долей гормона кастрированной самке мыши, наглядное линейное изображение ежедневного состояния клеточных элементов вообще и чешуйчатых в частности». Модификация Леве нашла мало сторонников, потому что вычисление процента чешуек весьма усложняет методику. Появление чешуек происходит и вне точки, так что Леве сам приводит указание относительно 30% чешуек как о физиологическом пределе колебаний во время стадии покоя необработанных кастратов.

Было бы желательно достигнуть согласия в определении единицы фолликулярного гормона. Б у т е п а н д т в своей химической работе также применяет единицу полной течки, т. е. *первое появление чистой стадии чешуек*. Так как мы уже знаем, что 1 единица имеет вес 0,000125 мг, то, мне кажется, нет никакой нужды определять еще меньшие количества гормона. Я полагаю, что от модификаций, которыми хотят установить количество гормона ниже 1 единицы, только страдает точность исследования, так что я рекомендую придерживаться определения единицы, установленной по полной течке.

Все исследователи согласны, что реакция течки зависит не только от абсолютного количества гормона, но также и от способа и от продолжительности введения гормона. Если мы впрыснем одно и то же количество гормона, растворенное в масле или в воде, то водный раствор скорей резорбируется и выделяется, чем масло, вследствие чего действие на течку водного раствора не таково же, как масляного раствора. Если мы впрыснем то же количество гормона в *одной* дозе, то действие будет слабее, чем если мы это же количество гормона разделим на несколько частей. А л л е п и Д о й з и разделяли свой, растворенный в масле, препарат гормона на 3 части, даваемые в течение 24 часов. Я разделял водный раствор гормона на 6 частей, инъекцируемых в течение 48 часов. Б у т е н а п д т вводил гормон в однократных дозах, что хотя и точнее и удобнее при масляных растворах, но нецелесообразно при водных растворах из-за слишком быстрой резорбции. Не все кастрированные животные реагируют одинаковым образом, в результате чего наступает известный разбой. Чтобы возможно лучше выправить эту ошибку, нужно работать на большем числе животных. Я бы хотел предложить следующее определение: *1 мышинная или крысиная единица<sup>1</sup> фолликулярного гормона, определяемая по полной течке, представляет собой то количество гормона, которое при 6-кратной инъекции в течение 48 часов вызывает у 75% из 24 животных, использованных для проверки, через 80 часов чистую стадию чешуек.*

## ПОЛУЧЕНИЕ ФОЛЛИКУЛЯРНОГО ГОРМОНА

Целью настоящего исследования не является описание всех опытов, предпринятых для получения фолликулярного гормона, так как в этой книге я в основном хочу изложить свои собственные исследования. Следует только подчеркнуть, что А л л е п и Д о й з и (3) с сотрудниками при помощи своего теста сейчас же начали получение гормона и поразительно продвинули его, к чему я позже еще вернусь. Работы американцев дали новый импульс изучению, так что в последующее время над этим вопросом успешно работали почти во всех странах.

Собственные химические исследования исходили из наблюдений, которые мы сделали при сравнительной анатомо-биологической работе (1924). Мы видели, что фолликулярный гормон, продуцируемый в желтых телах человека, не идентичен с видимыми липоидами (гл. 9), что при наличии большого количества липоидов часто можно найти только незначительное количество фолликулина, и обратно, но что гормон всегда связан с наличием липоидов. Это наблюдение привело к представлению, что гормон не идентичен с липоидами, что он только присоединен к липоидам и может быть от них освобожден. После этого исследование шло по пути рассмотрения липоидов только как растворителей, которые служат в организме для концентрации гормона. Липоиды, которые мы экстрагировали из тканей, содержащих гормон, были для нас только носителями гормона, из которых гормон должен быть переведен в раствор. Я бы полагал, что нашей химической работе поэтому должно быть придано принципиальное значение, поскольку мы знаем, с каким трудом добились метода получения растворимого в воде гормона.

Эти исследования привели нас к получению фолликулина, который уже свыше 6 лет применяется в общей клинике.

<sup>1</sup> Стандартный препарат Medical-Research Council (1 М. Е. = 0,1γ) дает возможность контролировать собственные исследования.



## Исходный материал

В качестве исходного материала для получения фолликулярного гормона пужно иметь в виду следующие жидкости или ткапи:

а) *Фолликулярная жидкость*. Р. Т. Франк (R. T. Frank) (4), так же как А л л е н и Д о й з и (5), установили, что фолликулярная жидкость постоянно содержит гормон и что она может быть использована в качестве исходного материала (относительно количества см. стр. 34).

В липоидах, полученных из яичников рыб и куриных яиц, Ф е л ь н е р (6) нашел незначительные количества гормона, причем 30 яиц и  $\frac{1}{8}$  кг яичников рыб содержат больше фолликулина, чем одна плацента.

б) *Желтое тело*. Мы показали (7) (стр. 34—36 и гл. 35), что желтое тело человека содержит в себе и продуцирует фолликулин (4—5 000 М. Е. на 1 кг). В желтом теле животных мы, в согласии с А л л е н о м и Д о й з и, К а у ф м а н о м и др., вообще не могли найти фолликулина, в то время как Ф р а н к и Г у с т а в с о н (Gustawson) нашли незначительное количество его (около 150 К. Е. на 1 кг). Так как для получения гормона можно иметь в виду только желтые тела животных, ткапь желтого тела не может быть применена в качестве источника гормона.

в) *Плацента*. И с к о в е с к о, Ф е л ь н е р, Г е р м а н, А ш н е р и др. показали в 1912/13 г. (см. гл. 2), что женский половой гормон присутствует в плаценте. Имплантацией 0,1 г плаценты человека мы могли вызвать реакцию чешуек, так что в 0,1 г имеется 1 М. Е. Следовательно, при среднем весе в 500 г в зрелой человеческой плаценте содержится 5 000 М. Е. фолликулина (см. гл. 35). Предположение о том, что человеческая плацента содержит значительно большее количество гормона, чем плацента животных, в опытах на лошадях (В. Ц о н д е к, не опубликовано) не подтвердилось. В зрелой плаценте я нашел 10 000 М. Е. фолликулина на килограмм ворсинчатой ткани, следовательно, то же самое количество гормона, что и в плаценте человека.

Продуцирует ли плацента фолликулин или только накапливает его, будет обсуждено позднее (см. гл. 36).

д) *Моча беременных женщин*. В 1927 г. А ш г е й м п я (8) сообщили, что в моче беременных женщин выделяется большое количество гормона, так что в последний месяц беременности в литре мочи может быть обнаружено в среднем 12 000 М. Е. В соответствии с этим моча беременных женщин является хорошим исходным материалом для получения гормона.

е) *Моча жеребых кобыл*. В моче беременных животных я только у коровы нашел незначительное количество фолликулина (500 М. Е. на литр). Такого рода моча, при незначительном выходе, не может приниматься во внимание в качестве исходного материала. Но и моча беременных женщин также потеряла свое значение в качестве исходного материала для получения гормона, так как в 1930 г. я нашел (9), что моча жеребой кобылы является значительно лучшим исходным материалом, чем моча беременных женщин. Моча кобыл содержит в литре в среднем 100 000 М. Е. фолликулина, т. е. в 10 раз больше, чем моча женщин. В сборной моче 5 жеребых кобыл 5—6 месяцев жеребости я нашел 400 000 М. Е. фолликулина в литре. Я мог обнаружить и до 1 000 000 М. Е. в литре, следовательно, в 20—100 раз больше, чем в моче беременных женщин.

Моча беременных женщин предоставляется в наше распоряжение только из родильных домов, где женщины задерживаются в среднем на 10 дней. За это время они выделяют, примерно, 10—15 литров мочи, из которых мы можем получить в круглых цифрах 150 000 М. Е. фолликулина. В отличие от этого моча жеребых кобыл может собираться в течение всей жеребости. При суточном количестве мочи в 10 л жеребая кобыла дает в день 1 000 000 М. Е. фолликулина. Если мы примем, что жеребая кобыла поставляет это количество гормона 250 дней (лошадь носит 320 дней), то одной кобылой за время жеребости было бы выделено 250 000 000 М. Е. фолликулина. Тем самым мы можем от одной жеребой кобылы получить столько же гормона, сколько от 1 500 пациенток родовспомогательных клиник. Мочи, выделенной за время жеребости одной кобылой, достаточно для получения 25 г кристаллического фолликулина.

г) *Моча жеребцов*. В то время как моча мужчины и самцов животных, как будет приведено ниже, содержит только незначительные количества фолликулина (50—200 М. Е. в литре), было показано, что, поразительным образом, в мочу жеребцов (10, 11) и других самцов Equidae выделяются громадные количества фолликулина (см. гл. 15). Содержание фолликулина в моче жеребцов, по моим анализам, в среднем составляет 170 000 М. Е. на литр, суточное выделение — 1 700 000 М. Е. В то время как моча кобыл может быть использована только во время жеребости, моча жеребцов непрерывно имеется в распоряжении как источник гормона. Один жеребец в течение года выделяет 612 000 000 М. Е., т. е. доставляет материал свыше чем для 60 г кристаллического гормона.

В первом издании этой книги в отношении мочи жеребых кобыл, как исходного материала для получения фолликулина, я писал: «Этот дешевый, в неограниченном количестве имеющийся богатый гормоном исходный материал, по моему мнению, имеет значение не только для клинического применения (получение концентрированного раствора фолликулина с тысячами единиц), но также и для дальнейшего химического изучения». И я должен сказать, что в течение последнего времени это исполнилось. Химическая индустрия почти всех стран для клинического употребления доставляет препараты гормона с 1 000—50 000 М. Е. в см<sup>3</sup>, которые, по моим сведениям, представляют чистую мочу жеребых кобыл. С этими концентрированными препаратами были достигнуты неслыханные клинические успехи (см. главу 49). Химическое исследование показало, что моча жеребых кобыл содержит различные изомеры фолликулярного гормона ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ) и наряду с этим еще особые химически очень близко стоящие вещества (эквиллин, гишпулин и эквиленин, см. стр. 58 и 63).

Наряду с мочей жеребых кобыл, в качестве дешевого исходного материала для получения гормона в нашем распоряжении в настоящее время имеется таким образом моча жеребцов. Это должно содействовать дальнейшему удешевлению изготовления концентрированных препаратов гормона для клинического употребления.

Резюмируя, следует сказать, что: *моча лошади является лучшим исходным материалом для получения фолликулярного гормона.*

г) *Моча женщин с полигормональными расстройствами*. Может быть описана особая форма аменорреи (см. гл. 42), которая характеризуется перепроизводством фолликулина, так что гормон выделяется в мочу в довольно больших количествах (больше 100 единиц в литре). Далее, я нашел, что особые формы кровотечений и первая фаза климактерия (см. гл. 42, подраздел 3) имеют полигормональную природу, так что здесь в мочу выделяется относительно большое количество фолликулина (до 1 000 единиц и больше в литре). Можно было бы использовать для получения также мочу в случае полигормональных расстройств, но эту мочу настолько трудно доставать, что она практически не принимается во внимание для добывания фолликулина.

*Присутствие фолликулина вне женского организма*. В мужском организме гормон был обнаружен в семенниках (30 М. Е. на 1 кг), в моче (50—200 М. Е. в 1 л) и в крови [Л а к е р, Д о р н (Dohrn), Г и р ш (Hirsch), З е м а н (Seemann) (12)]. Эти данные говорят заштейнаховское представление о двоякой функции зародышевых желез. Интересен факт, что имеющийся в мужском организме женский половой гормон действует тормозящим образом на развитие семенников (см. гл. 13, стр. 75). Мне кажется важным тот факт, что семенники лошади, по моим исследованиям (13), занимают особое, исключительное место в гормональном отношении. В семенниках лошади — но не других видов млекопитающих — продуцируются большие количества фолликулина. Семенник лошади содержит 66 000 М. Е. на 1 кг и 11 550 М. Е. на семенник. Судя по этому, семенник лошади содержит фолликулина в 1 000 раз больше, чем семенники человека и других млекопитающих. *Семенник лошади известен до сих пор как ткань, более богатая фолликулином, чем какая-либо другая* (см. гл. 15). В придатках же семенников лошади содержится лишь совсем незначительное количество фолликулина (меньше 10 М. Е. на придаток). В желчи человека и животных обоих полов фолликулин был найден Г з е л л ь - Б у с с е (Gsell-Busse) (14) (600—800 К. Е. на литр); я обнаружил гормон в желчи коров и свиней. И вне животного организма фолликулин, так же как инсулин, в незначительных количествах обнаружен в растениях, в цветах (до 200 М. Е. на 1 кг сырого вещества).

затем в картофеле, репе, дрожжах и др. [Ле ве, Ланге и Шпор (Spohr), так же как и Фауре, Дорн (Dohrn), Полль и Блотефогель (Blotefogel), Дингеманзе (Dingemanse) и Лакер (15)].

У низших видов животного царства (Cölaterata и Arthropoda) также найдены незначительные количества гормона [Швердтфегер (Schwerdtfeger) (16)], как и в молодых растущих культурах бактерий [Зильберштейн (Silberstein), Мольнар (Molnar) и Энгель (Engel)]. Очень устойчивый по отношению к внешним влияниям гормон, имеющийся в животном и растительном материале, может сохраняться тысячелетия, как это вытекает из того, что гормон был найден в битуме (нефть, торф, уголь) в количестве от 400 до 2 000 М. Е. на 1 кг [Ашегейм и Гольвег (Aschheim и Hohlweg) (17)].

### **Собственные методы получения фолликулина**

#### **а) Получение из плаценты и фолликулярной жидкости (18)**

**Плацента.** Сейчас же после родов плаценту обескровливают и тонко измельчают в мясорубке. Можно работать с этой свежей кашцей из ткани или лучше сначала приготовить сухой порошок при 70° в фаустовском аппарате. Кашцу или порошок в течение 48 часов экстрагируют спиртом, после этого отжимают через материю и добавляют 96 процентный спирт (48-часовое экстрагирование). Затем выжатая плацента около 8 часов экстрагируется кипящим эфиром на паровой бане. Эфир сливается, а плацента дальше экстрагируется тем же способом в течение 8 часов с хлороформом. Эфирная и хлороформная вытяжка выпариваются до незначительного объема на водяной бане. Мутный спиртовой экстракт, так же как и образовавшийся маслянистый остаток, освобождают от воды в фаустовском аппарате. Все липоиды растворяются в абсолютном спирте и используется только часть, растворимая в спирте. После того как спирт отогнан, оставшееся вещество хорошо растирается с 1/10-нормальной уксусной кислотой, кипятится непродолжительное время, отфильтровывается, и остаток еще раз кипятится с уксусной кислотой. Объединенный экстракт еще оставляют стоять на холоду, вследствие чего часть выпадает при вымораживании. Растворимая часть дальше просветляется фильтрованием, концентрируется в вакууме и нейтрализуется содой. После этого получают прозрачный раствор гормона, свободный от белка.

**Фолликулярная жидкость.** Метод освобождения от белков. Мы добывали фолликулярный сок коровы, который возможно скорее после забоя получали шприцем из фолликулов. Фолликулярная жидкость разбавлялась в воде и белки осаждались при слабо кислой реакции и 80°. Фильтрат концентрировался в вакууме. Получали водный экстракт гормона, который, однако, еще давал слабую реакцию на белок с сульфогалициловой кислотой, так что мы вскоре оставили этот метод получения.

**Метод омыления** (Цондек и Бран) (18). К 1 л фолликулярного сока добавляли 2 л 96% спирта и экстрагировали несколько дней в термостате при 56°. Раствор фильтровали и отгонкой водного спирта фильтрат высушивали почти досуха. Остаток несколько часов обрабатывали абсолютным спиртом при нагревании на водяной бане или в соклете и только после этого использовали часть, растворимую в абсолютном спирте. Далее, первый осадок (белок фолликулярной жидкости) многократно экстрагируют при нагревании абсолютным спиртом и здесь также используют часть, растворимую в спирте. Все липоиды, в конце концов, находятся в 100 см<sup>3</sup> абсолютного спирта, который представляет собой прозрачный, глицерино-желтый раствор. Теперь спирт 24 часа обрабатывается *сильной щелочью* (10—15 см<sup>3</sup> 2 н NaOH) *до полного омыления*. Спирт отгоняют, а мыльную часть растворяют в 100—200 см<sup>3</sup> воды. После этого производят многократное взбалтывание гормона, принадлежащего к неомыляемым веществам, с большим количеством эфира. Гормон переходит в эфир. Последний отгоняют, в результате чего остается беловатый порошок. Его растворяют в 30 см<sup>3</sup> абсолютного спирта. На водяной бане к нагретому спирту добавляют 50 см<sup>3</sup> 1/10-нормальной уксусной кислоты. Спирт выпаривают, а гормон переходит в разбавленную уксусную кислоту. Мутноватый раствор просветляют фильтрованием. После нейтрализации раствор гормона годен к употреблению, т. е. гормон, находящийся в 1 л фолликулярного сока (3 000 М. Е.), растворен только в 50 см<sup>3</sup> воды.

#### **б) Получение фолликулина из мочи (19)**

**а) Моча людей (метод омыления).** Получение фолликулина легче всего и дешевле всего удается из мочи (см. стр. 55), так как сюда гормон отделяется в больших количествах. В отношении женской мочи я несколько изменил наш только что приведенный метод омыления. В этом случае не следует производить экстракцию липоидов спиртом, потому что последний растворяет мочевину. Для первичной экстракции применяют лучше всего эфир или другие растворители, не смешивающиеся с водой (например, бензол, хлороформ и т. д.). В деталях получение производится следующим образом:

1 л мочи беременной женщины, если она не имеет кислой реакции, подкисляют уксусной кислотой до слабоясистой реакции на лакмус (для просветления можно фильтровать на кизельгур). Для экономии растворителя кипячением можно выпарить мочу до половины объема. Мочу экстрагируют при нагревании 2—3 раза четырьмя объемами эфира или бензола, причем гормон переходит в эфир или, соответственно, в бензол. Эфир отгоняют, после чего на чашке остается желтовато-белая, пристающая ко дну масса. Ее обра-

Батывают 2% NaOH. Омыление длится 24 часа при 60°. Этот водный мыльный раствор после охлаждения встряхивают с большим количеством эфира, и гормон снова переходит в эфир. Эфир отгоняют, а остаток растворяют в 1/10-нормальной уксусной кислоте (например, 50 см<sup>3</sup>), фильтруют и нейтрализуют. Для очищения гормона обе последние фазы, т. е. перевод гормона из эфира в слабокислый раствор, могут быть повторены. После этого гормон растворяют в 50 см<sup>3</sup> воды, раствор белый, без цвета и без запаха.

β) *Моча лошадей*. Приведенный метод получения должен быть модифицирован для мочи лошадей. Я нашел (20), что фолликулин выделяется в моче жеребых кобыл в форме, нерастворимой в летучих органических растворителях (эфир, бензол). Если встряхивать или экстрагировать нативную щелочную мочу жеребых кобыл эфиром или бензолом, то гормон совершенно не переходит в растворитель. В отличие от этого фолликулин из фолликулярного сока, плаценты и мочи человека легко экстрагируется эфиром или бензолом. Когда я впервые работал с мочой кобыл, то я думал, что течка, вызываемая у инфантильных крыс мочой кобыл, должна быть отнесена за счет гормона передней доли гипофиза, вызывающего созревание фолликулов, потому что гормон не растворяется в эфире. Но так как гормон кипячением не разрушался и эстральное действие гормона проявлялось у кастрированных животных, то я смог идентифицировать гормон с фолликулином.

Если подкислить щелочную мочу кобыл, то и после этого при встряхивании или экстрагировании с эфиром или бензолом гормон в растворитель не переходит. Наоборот, после встряхивания с эфиром в моче жеребых кобыл часто обнаруживают большее содержание фолликулина (до 40%), что свидетельствует об устранении эфиром задерживающего вещества. Попутно следовало бы упомянуть, что, по моим исследованиям, и в моче стельных коров фолликулин выделяется неспособным растворяться, в форме нерастворимой или трудно растворимой в эфире. Но в моче коров это тормозящее вещество, растворимое в эфире, не найдено. Количество фолликулина (см. также стр. 55 и гл. 35) в моче стельных коров лишь очень незначительно (500—800 М. Е. в литре), так что моча стельных коров не может быть принята во внимание в качестве исходного материала для фолликулина.

Фолликулин в моче кобыл можно перевести в форму, растворимую в эфире или бензоле, если перед экстрагированием ее подкислить HCl до кислой реакции на конго или ясно подщелочить КОН и кипятить 5 минут. Нужно предположить, что при этой обработке происходит гидролиз еще ближе не определенной, не растворяющейся в эфире формы фолликулина. При этом следует указать также на наблюдение Г л и м м а и В а д е н а (Glimm и Waden) (21), что после кипячения подкисленной мочи беременной женщины эфиром еще могут быть извлечены такие количества гормона, которые без названной обработки нельзя было бы экстрагировать. В моче человека также имеются небольшие количества гормона, которые не растворяются в эфире. В последнее время Л а к е р сообщает (22), что и при кислой реакции на конго строгенный гормон не может быть полностью экстрагирован из мочи человека, но что это становится возможным, если к моче прибавить столько HCl, что она станет 3—4% раствором HCl, и тогда в течение нескольких часов мочу несколько раз кипятят с бензолом (см. стр. 92).

В отличие от мочи кобыл фолликулин в моче жеребцов, как я установил (23), выделяется в двух различных формах: 1) в растворимой в летучих растворителях и 2) в форме, нерастворимой в этих растворителях. Если встряхивают или экстрагируют нативную щелочную мочу жеребца с эфиром или бензолом, то гормон переходит в экстрагирующее вещество, но, правда, лишь в малом количестве. Таким путем можно извлечь в среднем только 5% (максимум 25%) фолликулина. И после подкисления положение не изменяется. Если же сильно подкисленную HCl мочу жеребца кипятить 5 минут, то оставшиеся после этого количества гормона экстрагируются эфиром или бензолом. Значит фолликулин и в моче жеребца в основном содержится в форме нерастворимой в летучих растворителях. По отношению мочи к этим растворителям можно установить, идет ли дело о жеребце или о жеребой кобыле (см. стр. 81).

Если же мочу лошадей осаждать органическими растворителями, смешивающимися с водой (спирт, ацетон), то гормон можно легко экстрагировать спиртом или ацетоном из остатка от выпаривания фильтра. Это справедливо как для мочи жеребцов, так и для мочи жеребой кобылы.

Следовало бы подчеркнуть, что я мог количественно экстрагировать фолликулин эфиром или бензолом как из плаценты лошади, так и из семенников лошади. Судя по этому, в организме растворимость гормона изменяется. В месте образования (плацента лошади, семенник лошади) фолликулин, следовательно, находится в форме, растворимой в эфире или в бензоле, но в моче появляется в форме, не растворяющейся ни в одном из этих экстрагирующих веществ. Где происходят эти изменения в организме и за счет чего их нужно отнести, до сих пор неясно.

Получение фолликулина из мочи жеребых кобыл. Мочу, сильно подкисленную HCl (моча равна 2% раствору HCl), кипятят 5 минут и после этого многократно экстрагируют эфиром или бензолом. Дальнейшее очищение этого грубого экстракта происходит по методу, данному для мочи человека, так как фолликулин, экстрагированный из мочи кобыл *после* гидролиза, ведет себя так же, как и гормон, полученный из мочи человека.

Фолликулин из лошадиной мочи может быть получен также и следующим образом. К слабо подкисленной моче добавляют пятикратное количество ацетона. После 24-часового стояния на дне образуется слегка клейкий осадок, совершенно не содержащий гормона. Фильтрат, содержащий гормон, выпаривают, а осадок опять экстрагируют ацетоном при подогревании и помешивании до тех пор, пока не останется клейкая масса. Ацетон выпаривают до небольшого объема, оставляют на 24 часа при  $-5^{\circ}$ , причем обильно выпадает кристаллическое вещество (мочевина). Гормон остается в ацетоне, который отгоняют после добавления воды. Водный раствор оставляют на 24 часа при комнатной температуре, отфильтровывают с ситарголом, благодаря чему происходит адсорбция загрязняющих веществ. После повторной фильтрации получают чистый, без запаха, водный раствор гормона.

В последнее время в химии фолликулярного гормона были достигнуты большие успехи, после того, как Э. А. Д о й з и, а также и Б у т е н а н д т у удалось приготовить кристаллический гормон (см. стр. 61).

В дальнейших моих исследованиях мною руководили следующие мысли: как можно наипростейшим образом концентрировать гормон из мочи? Как можно приготовить гормон в концентрированном водном растворе?

#### в) Получение фолликулина из мочи посредством адсорбции и осаждения тяжелыми металлами (24) <sup>1</sup>

Г. Ц о н д е к и Б а н з и (25) в качестве характеристики гормона написали, что он легко адсорбируется. Далее, они нашли важный факт, что наркотики задерживают адсорбцию гормона (см. стр. 48) и могут воздействовать на разделение гормона и адсорбирующего субстрата. При этом оказалось, что поверхностно активные вещества по своей способности препятствовать адсорбции гормона или вытеснять гормон, например, с поверхности угля, следуют закону гомологического ряда Ричардсона. Из этих фактов мы исходили при наших исследованиях. Л а к е р уже в 1927 г. сообщил на конгрессе фармакологов о том, что фолликулярный гормон легко адсорбируется.

Наши исследования касались адсорбции фолликулина из мочи с тем, чтобы этим путем связать небольшим количеством угля большие количества гормона. При кислой реакции мочи уголь полностью адсорбирует гормон. Также из чистого раствора гормона (фолликулина) углем может быть достигнута полная адсорбция. Иначе, о чем следует попутно упомянуть, обстоит дело, по нашим исследованиям, например, при адсорбции кизельгуром. При слабой уксусно-кислой реакции адсорбции фолликулина кизельгуром не происходит, в то время как в чистых растворах фолликулина наступает почти полная адсорбция. Следовательно, кизельгур пригоден для просветления мочи, но не для просветления чистого раствора фолликулина.

**Извлечение гормона после адсорбции.** Адсорбция гормона на угле очень прочная и некоторыми органическими растворителями, в которых гормон сам по себе хорошо растворим, его не удается получить обратно из угля. Обработка угля эфиром или хлороформом безрезультатна. Но извлечение удается при помощи спирта, при чем и для фолликулина справедлива закономерность, установленная Г. Ц о н д е к о м и Б а н з и, а именно, что при одной и той же концентрации гормона способность спирта воздействовать на вытеснение гормона увеличивается с числом С-атомов. Исходя из этой точки зрения, мы с хорошим резуль-

<sup>1</sup> Б. Ц о н д е к и в а н - Э й в е й к [Klin. Wschr. 31, 1436 (1930)]. Эти исследования были закончены в мае 1928 г., так что я мог вкратце доложить о них в своем реферате на Собрании естествоиспытателей в Гамбурге (1928 г.). Публикация, по объективным обстоятельствам, последовала только в 1930 г.



татом применяли амиловый спирт. Экстракция угля этиловым спиртом была безуспешной, амиловым же спиртом и переведением остатка от амилового спирта в воду удалось получить выход гормона в 30—40%. При этом оказалось, что уголь, экстрагированный раньше амиловым спиртом, вновь дает известный выход гормона при экстрагировании хлороформом (первичное экстрагирование угля хлороформом безуспешно). Этот выход составляет 20—40%. Комбинированной обработкой угля амиловым спиртом и хлороформом мы могли, следовательно, извлечь обратно около 65% адсорбированного гормона.

Гормон, полученный из угля, очищают в абсолютном спирте, т. е. используют только часть, растворимую в спирте. Дальнейшее получение и очищение гормона может быть проведено по методу омыления Цондека и Брана (см. стр. 57) или по следующему методу.

**Осаждение гормона солями тяжелых металлов.** Метод основан на нашем знакомстве с тем обстоятельством, что фолликулин подобно ферментам [Вильштеттер (Willstätter)] может быть связан в осадке с определенными сопутствующими веществами, которые должны быть определенным образом приготовлены (Б. Цондек и ван-Эйвейк). Для этого необходимо образовать осадок добавлением в слабокислую мочу солей тяжелых металлов органических кислот. Если точно придерживаться определенных количественных отношений, то фильтрат будет совершенно свободен от гормона, все же количество гормона содержится в осадке. Из подобного осадка металлов снова удастся извлечь гормон в свободном состоянии, причем получается раствор с постоянно высоким содержанием гормона и с постоянно низким содержанием сопутствующих веществ. Осаждение солями тяжелых металлов возможно, например, ацетатом серебра и ацетатом свинца и ацетатом ртути. Трехосновный ацетат свинца лучше всего оправдал себя в наших опытах. Из очищенного и концентрированного раствора гормона при повторном осаждении тяжелыми металлами гормон уже больше не выпадает, но мы этим можем устранить примеси, так что таким образом дается возможность дальнейшего очищения.

Из осадка с тяжелыми металлами гормон может быть вновь осажден следующим образом:

а) Осадок металла (например, свинца), растворенный в воде, переводится обработкой с серной кислотой в неорганические соединения (сульфид свинца), причем гормон переходит в раствор. После фильтрования гормон содержится в фильтре.

б) Осадок обрабатывается органическими растворителями (хлороформ, уретан, эфир, бензол, спирт и т. д.).

в) Последовательным применением различных органических растворителей, смешивающихся и несмешивающихся с водой, удастся значительное концентрирование при выпадении балластных веществ.

Я отказываюсь от подробного описания различных методов, но хотел бы только сообщить метод, который лучше всего оправдал себя при получении концентрированного водного раствора гормона посредством метода осаждения. Я привожу детали и количественные соотношения с тем, чтобы этот метод мог быть точно выполнен. Гормон осаждается из мочи трехосновным уксусно-кислым свинцом и из осадка получается экстрагированием спиртом. Затем следует очищение гормона ацетоном и перевод гормона из ацетона в уксусно-этиловый эфир. В подробностях получение происходит следующим образом.

**Пример.** 3 л мочи беременных женщин подкисляют уксусной кислотой до слабокислой реакции на лакмус и фильтруют через кизельгур. При перемешивании добавляют 54 г *Plumbum acetatum tribasicum* [Шухарт-Герлиц (Schuchart-Görlitz)]. Образуется желтовато-белый осадок, который оставляют на 24 часа. Осадок отфильтровывают и 2—3 раза экстрагируют при  $t^{\circ}$  40—50°, добавляя по 200 см<sup>3</sup> спирта. Спирт отгоняют, остаток растворяют в 20 см<sup>3</sup> абсолютного спирта (следовательно, применяют только часть, растворимую в спирте). Спирт нагревают, фильтруют горячим, при взбалтывании медленно выливают в 250 см<sup>3</sup> ацетона, причем в ацетоне образуется объемистый осадок. Осадок совершенно не содержит гормона. После того как ацетон отфильтрован и освобожден от осадка, образованного примесями, его выпаривают приблизительно до 10 см<sup>3</sup>. В этот концентрированный раствор ацетона добавляют уксусно-этиловый эфир или ацето-уксусный эфир, который переносят в делительную воронку и встряхивают после добавления около одной трети общего объема воды. Образуется два слоя, из которых один, содержащий воду (ацетоновый), практически лишен гормона. Гормон находится в уксусно-этиловом эфире. Целесообразно производить двукратное взбалтывание. Эфирные порции соединяют, выпаривают, осадок растворяют в уксусно-этиловом эфире. Уксусно-этиловый эфир постепенно, при добавлении абсолютного спирта и воды, отгоняют, пока в конце концов не будут отогнаны спирт и эфир. После этого гормон находится в воде, которую кипятят и фильтруют. Если гормон растворяют в 30 см<sup>3</sup> воды, то в этих 30 см<sup>3</sup> находится гормон из 3 л исходной мочи.

При больших количествах гормона количества тех же осаждающих веществ употребляют не в процентном отношении. Так, например, при 10 л исходной мочи необходимо 180 г трехосновного ацетата свинца, 2—3 раза по 400 см<sup>3</sup> абсолютного спирта, который отгоняют до 40 см<sup>3</sup>, 800 см<sup>3</sup> ацетона, 5 раз по 80 см<sup>3</sup> уксусно-этилового эфира.

Таким образом удается получить водный раствор гормона, который содержит в 1 см<sup>3</sup> до 8 000 единиц фолликулина, определяемых по полной течке.

Мы считаем, что получение гормона из мочи посредством осаждения солями тяжелых металлов является шагом вперед, так как при собирании мочи, добавлением солей металлов фолликулин можно собрать в осадок и таким образом можно использовать для обработки мочи не большие количества мочи, а сравнительно маленькие количества осадка. Значительное концентрирование гормона в водном растворе дает возможность получать необходимые для реакции количества гормона в форме, пригодной для инъекций.

### О химии фолликулярного гормона

Мы тщательно занимались получением гормона в возможно чистой форме. Из мочи приготавливали растворы гормона с непостоянной степенью очищения, причем сухой остаток (на мышиную единицу, определяемую по полной течке) составлял от 0,01 до 0,001 мг. В некоторых особых опытах мне в 1927 г. удалось настолько значительно очистить гормон, что его активность колебалась между 0,001 и 0,0001 мг.

Значительно очищенным получается фолликулярный гормон на основе собственных методов и важных работ Лакера (26), так что по очищенности он приближается к кристаллическому продукту. Заслуга первого приготовления кристаллического гормона принадлежит Э. А. Дойзи и А. Бутенандту.

В сообщении о химии фолликулярного гормона я в основном опираюсь на реферат о химии половых гормонов, который Бутенандт (27) доложил на собрании естествоиспытателей в Майнце; я в то время сообщал о биологии гормона [27/IX 1932 г. (28)].

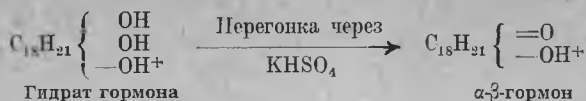
Фолликулярный гормон обнаруживается как в животном, так и в растительном материале (см. стр. 55—56). В литературе неоднократно выражалось сомнение в том, является ли показательным установление эстрального действия вещества для того, чтобы его определять как фолликулярный гормон. В этом отношении, мне кажется, имеет особое значение тот факт, что Бутенандт и Якоби (Jacobi) (29) могли идентифицировать с  $\alpha$ -гормоном фолликула эстрогенное вещество, встречающееся в растениях. Гормон, экстрагируемый из пальмовых зерен, совпадает с продуктом, полученным из мочи беременных женщин и кобыл ( $\alpha$ -гормон). Скаржинский (Skarzynski) (30) недавно сообщал об изолировании гидрата гормона из женских цветов ивы. Это замечательно, потому что гидрат до сих пор мог быть получен только из мочи беременных и плаценты, но не из мочи кобыл (см. табл. 7).

В течение последних лет удалось изолировать несколько изомеров фолликулярного гормона из разнородного исходного материала. До сих пор были известны три изомера фолликулярного гормона ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ), но Бутенандт и Штермер (Störmer) указали на возможность существования и других изомеров. Изомеры имеют одинаковый состав, но различные физические свойства и физиологическую активность и дают различающиеся между собой производные. С подробностями можно ознакомиться по таблице 7, которая представляет собой заимствование из сопоставления, сделанного Штермером и Вестфалем (Westphal) (31). В таблицу я добавил  $\alpha$ -гормон, изолированный из мочи жеребца, и гидрат гормона, полученный из растений (цветы ивы).

Мэрриеном (32), Бутенандтом и Гильдебрантом (33), а также и Дойзи (34) из мочи беременных и плаценты был изолирован гидрат гормона фолликула C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>, который недавно, как только что было упомянуто, был получен также из растительного материала. Гидрат содержит в молекуле больше элементов воды, чем фолликулярный гормон, но имеет значительно более слабое биологическое действие, чем гормон (только 0,9%), что, вероятно, основано на частичном отщеплении в организме воды. Гидрату даны различные обозначения.

Вещество	Изолировано из	К е м	Суммарная формула	Характерная группа	Точка плавления	Оптическое вращение	Максимум избирательной световой абсорбции	Физиологическая активность в грамме около
$\alpha$ -фолликулярный гормон	Мочи беременных  Мочи кобыл  Экстракта из пальмовых зерен Мочи жеребцов	Э. А. Дойзи и сотрудники (1929) А. Бутенандт (1929) Э. Лакер и сотрудники (1930) Э. Лакер и сотрудники (1931) А. Жирар и сотрудники (1932) А. Бутенандт и Г. Якоби (1932)  Э. А. Гейслер (1934) В. Делофен и Феррари (1934)	$C_{18}H_{22}O_2$	1 C=O-группа, 1 фенол. OH	255° (не коррег.)	= + 156° в хлороформе	280—265 $m_{\mu}$	8 млн. М. Е.
$\beta$ -фолликулярный гормон	Мочи кобыл путем отщепления воды из гидрата	А. Бутенандт и Х. Штермер (1932)	$C_{18}H_{22}O_2$	1 C=O-группа, 1 фенол. OH	257° (не коррег.)	= + 166° в хлороформе	280—285 $m_{\mu}$	1—2 млн. М. Е.
$\delta$ -фолликулярный гормон	Мочи кобыл	Э. Швенк и Гильдебрандт (1932)	$C_{18}H_{22}O_2$	1 C=O-группа, 1 фенол. OH	209° (не коррег.)	= + 46° в хлороформе	—	4—5 млн. М. Е.
Гидрат фолликулярного гормона	Мочи беременных  Плаценты Растений (цветы ивы)	Г. Ф. Мэрриэн (1930) А. Бутенандт и Ф. Гильдебрант (1931) Э. А. Дойзи и сотрудники (1931) Д. Б. Коллип, Д. С. Л. Браун (1931) Скаржинский (1933)	$C_{18}H_{24}O_3$	2 спирт. OH, 1 фенол. OH	280° (не коррег.)	= + 30° в спирте	280—285 $m_{\mu}$	75 000 М. Е.
Эквилин	Мочи кобыл	А. Жирар и сотрудники (1932)	$C_{18}H_{20}O_2$	1 C=O-группа, 1 фенол. OH	238—224° (коррег.)	= + 308° в диоксоне	284 $m_{\mu}$	1,2 млн. М. Е.
Гиппулин	Мочи кобыл	А. Жирар и сотрудники (1932)	$C_{18}H_{20}O_2$	1 C=O-группа, 1 фенол. OH	233° (коррег.)	= + 128° в диоксоне	—	1,2 млн. М. Е.
Эквиленин	Мочи кобыл	А. Жирар и сотрудники (1932)	$C_{18}H_{18}O_2$	1 C=O-группа, 1 фенол. OH	258—259° (коррег.)	= + 87° в диоксоне	—	40 000 до 700 000 М. Е.

Он назван М э р р и е н о м «тригидроксизэстрин», Д о й з и — «theelol» и К о л л и п о м — «emmenin». Химическая идентичность этих веществ стала очень вероятной благодаря работам Б у т е н а н д т а и Б р а у н а (35). Гидрат гормона отщеплением воды при перегонке с бисульфатом калия в высоком вакууме может быть переведен в смесь  $\alpha$ - и  $\beta$ -гормонов, которые, по Б у т е н а н д т у (36), вероятно, находятся в диастероизомерии.



Организм жеребой кобылы, наряду с тремя фолликулярными гормонами ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ), может продуцировать некоторые продукты дегидрирования, которые Ж н р а р (37) и его сотрудники изолировали и обозначили как эквилин, гишнулин и эквиленин. Физиологическая активность этих продуктов значительно ниже, чем  $\alpha$ -гормона (только 5—15%). Интересен факт, что эквилин обнаруживается в больших количествах в моче жеребых кобыл в начале жеребости и лишь едва — в конце. Выделение же эквиленина начинается только с 200-го дня жеребости и увеличивается с прогрессированием жеребости, в то время как фолликулярный гормон к этому времени появляется еще в незначительных количествах. С развитием жеребости у кобыл увеличиваются также и продукты дегидрирования. Представляет интерес установить, какие отношения имеются в моче жеребцов, из которой до сих пор был изолирован  $\alpha$ -гормон [Э. А. Г е й с л е р (38), Д е л о ф е н п Ф е р р а р и (39)]. Семь изолированных до сих пор, близко родственных друг другу, эстрогенных активных веществ группы фолликулярного гормона характеризуются своим общим  $C_{18}$ -углеродным скелетом, который располагается в виде тетрациклического остова, имеющего три шестичленных и одно пятичленное кольцо с одной метиловой группой. В качестве функциональной группы они содержат по одной группе CO и одной фенольной гидроксильной группе, т. е. являются оксикетонами. Гидрат гормона фолликула на месте группы CO имеет 2 гидроксила. Следовательно, в отношении функции атома кислорода фолликулярный гормон является оксикетоном, его же гидрат — триол.

Интересно, как показали физиологические опыты, что для проявления высокой биологической активности необходимы свободные как гидроксильные, так и кетонные группы (Б у т е н а н д т). Если организм не может регенерировать гормона из дериватов, то они лишены существенного биологического действия, как это имеет место для метилового эфира и семикарбазона. Но если дериваты немедленно расщепляются, то они отличаются длительным биологическим действием. При сравнении кристаллического эфира фолликулярного гормона Б у т е н а н д т (40) нашел, что бензоат имеет очень длительное эстральное действие, в то время как для ацетата это имеет место лишь в незначительной степени, так что он едва отличается от фолликулина. После однократной инъекции 10 М. Е. бензоилированного неочищенного масла наступает длительный эструс. Различие между гормоном и эфиром гормона (бензоатом) вытекает также и из моих, сообщенных па стр. 100, исследований о разнообразной инактивации этого вещества в организме.

Ш в е н к и Г и л ь д е б р а н д (41), так же как и Ж н р а р (42) с сотрудниками описали дигидрофолликулярный гормон (продукт восстановления фолликулярного гормона). Эфиры давали формулу  $C_{18}H_{24}O_2$ . Продукт, возникающий благодаря редукции кетогруппы молекулы гормона, превращается во вторичную алкольную группу и должен был иметь шестикратное эстрогенное действие. Но проведенные Д а в и д о м (David) (43) проверочные исследования дали только удвоенное повышение активности дигидрогормона по отношению к  $\alpha$ -гормону. Д а в и д исследовал также некоторые эфирные дериваты дигидрогормона. При этом оказалось, что этерификация уксусной кислотой или бензойной кислотой во всех случаях является причиной ослабления активности в смысле вызывания течки, причем присоединение бензойной кислоты вызывало это в большей степени, чем ацетилирование. Диацетат приблизительно в 4 раза менее активен, дибензоат практически неактивен, а монобензоидиат только наполовину активен по сравнению с дигидрогормоном. После гидролиза первоначальная активность вновь восстанавливается.

Основываясь на нашем методе омыления (см. стр. 57) М э р р и е н (44) в веществах мочи беременных женщин, переходящих при омылении в эфир, нашел принадлежащее к неомыляемым, не идентичным с гормоном, вещество, кристаллизующееся в бесцветные пластинки. М э р р и е н мог установить спиртовой характер этого

нового вещества, имеющегося только в моче беременных женщин, но не в какой-либо другой, которому он на основе своего определения молекулярного веса и анализа придал формулу  $C_{19}H_{30}(OH)_2$  или  $C_{20}H_{32}(OH)_2$ . В 100 л мочи беременных Мэрриен нашел 0,087—0,218 г этого вещества. Бутенандт (45) пришел к тем же результатам. Он придерживается взгляда, что это вещество, названное им прегнадиолом, является первым нейтральным продуктом окисления стерина, происходящего в организме. Прегнадиол, в отличие от женского полового гормона, трудно растворяется во всех органических растворителях. По Бутенандту, прегнадиол с большой вероятностью имеет молекулярную формулу  $C_{21}H_{36}O_2$ .

Фоликулярный гормон близко родственен стеринам и желчным кислотам. Бутенандт об этом пишет: «Существенные успехи в изучении строения стерина сделали чрезвычайно большой вероятностью близкое отношение полового гормона к стеринам, и на этот факт указывали уже Розенгейм (Rosenheim) и Кинг (King), так же как Мэрриен и Хэслевуд (Haslewood). В настоящее время представляется обоснованной и экспериментально проверяемой рабочей гипотезой предположение о том, что известное и хорошо обоснованное расщепление стерина в боковой цепи, ведущее через желчные кислоты к прегнадиолу (в котором можно видеть важного спутника фоликулярного гормона в моче беременных) и тесное отношение которого к гормону предпологалось раньше), далее переходит в фоликулярный гормон  $C_{18}H_{22}O_2$ . Переход совершенно расщепленного в боковой цепи оксикетона  $C_{19}H_{30}O_2$  представляет собой ароматизацию шестичленного кольца, превращающую алкольную гидроксильную группу в фенольную, и характеризуется потерей одной  $CH_2$  группы. Этот переход имеет свою аналогию с тем пор, как Виндаус и Ингоффен (Windaus и Inhoffen) познакомили с превращением эргостерина  $C_{28}H_{44}O$  в неэргостерин  $(C_{27}H_{40}O)$ , как примером ароматизации ядра с отщеплением метана». В 1933 г. Бутенандту, Вейдличу и Томсону (Weidlich и Thompson) (46) дальнейшим расщеплением удалось перевести уже полученную Мэрриеном (47) и Дойзи (48) путем сплавления с калием гидрата фоликулярного гормона фенолдикарбоновую кислоту ( $C_{18}H_{22}O_5$ ) в ди-метил-фенантрен. То же вещество изготовил Бутенандт из этно-биславофовой кислоты Виланда и путем синтеза вскрыл его строение. Этими данными еще сильнее была подчеркнута связь между обоими классами веществ: половыми гормонами и желчными кислотами.

**Синтетическое эстрогенное вещество.** Кратко должно быть упомянуто о важных работах Кука (Cock), Доддса (Dodds), Хевитта (Hewett) и Лоусона (Lawson) (49), которым удалось синтетическое получение действующих эстрогенных веществ с молекулой того же порядка, что и у фоликулярного гормона. Они смогли вызвать полную течку у кастрированных мышей дозой в 100 мг полученного ими 1-кето-1, 2, 3, 4-тетра-гидро-фенантрена, т. е. вещества, имеющего в 1 000 000 раз более слабое действие, чем  $\alpha$ -гормон фолликула. Далее важен и интересен тот факт, что ряд веществ, наряду с эстрогенным, имеет и карциногенное действие. Так, 9, 10-дигидрокси-9, 10-ди-п-бутил-9, 10-дигидро-1, 2, 5, 6-добензаптрацен имеет более сильное действие, чем дериваты фенантрена. Далее были найдены вещества — 1, 2-бензпирен и 5, 6-дихлорпентено-1, 2-бензаптрацен, которые имеют только слабое эстрогенное, но сильное карциногенное действие.

Недавно авторы сообщили, что будто бы получено более сильное эстрогенное действие веществами, которые имеют группу 9 : 10-дигидрокси-9 : 10-диалкил-9 : 10-дигидро-1 : 2 : 5 : 6-добензаптрацен, причем ди-п-пропил был активен у кастрированных мышей уже в дозе около 5 $\mu$ . Это синтетическое вещество, следовательно, только в 50 раз слабее, чем  $\alpha$ -фоликулярный гормон. Еще следовало бы упомянуть, что реакция течки может быть вызвана витамином D, эргостерином и неэргостерином.

Резюмируя данные столь успешных химических работ последних лет, мы приходим к тому, что существует не одно только единственное вещество, наряду с эстральной реакцией вызывающее также другие биологические реакции фоликулярного гормона, но что (особенно на это указывает Бутенандт), очевидно, может быть получен целый ряд веществ, которые обладают биологическими свойствами фолликулина. Но важно было бы подчеркнуть, что все эти вещества принадлежат к одному и тому же классу веществ и близко родственны друг другу, хотя они физическими и химическими свойствами и степенью биологической активности отличаются друг от друга.

Растворим ли гормон в воде? Бутенандт указывает, что кристаллический гормон трудно растворим в воде. Насыщенный водный раствор гормона содержится в 1 см<sup>3</sup> в среднем около 150 М. Эйвейк и Я методом осаждения (см. стр. 60) могли получить из мочи водный раствор фолликулина, который содержал в 1 см<sup>3</sup> 8 000 единиц (вызывающих полную течку), следовательно, мы достигали в 50 раз большего концентрирования, чем Бутенандт с полученным им кристаллическим гормоном. Я склонен был бы думать, что мы нашим способом получения достигаем большей растворимости гормона в воде, потому что, вероятно, с гормоном извлекаем из мочи сопутствующее вещество, которое повышает растворимость гормона.

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 12

1. Laqueur c. s.: Dtsch. med. Wschr. 1926, Nr 1 u. 2.
2. Loewe c. s.: Zbl. Gynäk. 1925, 1735. Dtsch. med. Wschr. 1926, Nr 8 u. 14.



3. Allen A. Doisy: J. amer. med. Assoc. 81 (1923). — Doisy, Allen a. Johnston: J. biol. Chem. 61, Nr 3 (1924).
4. Frank, R. T.: J. amer. med. Assoc. 78, 181 (1922).
5. Allen a. Doisy: J. amer. med. Assoc. 81, 819 (1923). — Allen, Pratt a. Doisy: Ebenda 85, 399 (1925).
6. Fellner: Klin. Wschr. 1925, Nr 34, 1651.
7. Zondek, B. u. Aschheim: Arch. Gynäk, 127, H. 1 (1925). Klin. Wschr. 1925, Nr 22, 29; 1926, Nr 10.
8. Aschheim u. B. Zondek: Klin. Wschr. Nr 28 (1927); Nr 1 (1928).
9. Zondek, B.: Klin. Wschr. Nr 49, 2285 (1930).
10. Häussler, E. A.: Helwet. chim. Acta 17, 531 (1934).
11. Zondek, B.: Nature (Lond) 133, 209, 494 (1934).
12. Laqueur: Arch. exper. Path. 119, Nr 39. Klin. Wschr. 1927, 1859. — Dohrn: Klin. Wschr. 1927, 359. — Hirsch: Ebenda 1928, 313.
13. Zondek, B.: Nature (Lond) 133, 209 (1934).
14. Gsell-Busse: Klin. Wschr. 1928, 1606. — Pflügers Arch. 219, 629 (1928).
15. Loewe, Lange u. Spohr: Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.- naturwiss. K., Okt. 1926. Pflügers Arch. 216, 156 (1927). — Faure, Dohrn, Poll u. Blootevogel: Med. Klin. 1927, 1397. — Dingemanse u. Laqueur Arch. neerl. Physiol. 14, 271 (1929).
16. Schwerdtfeger, H.: Arch. f. exper. Path. 163, 487 (1931).
17. Aschheim u. Hohlweg: Dtsch. med. Wschr. Nr 1, 12, 1933.
18. Zondek, B. u. Brahn: Klin. Wschr. 1925, Nr 51, S. 2445 u. 1925, Nr 27, 1220.
19. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1928, Nr 11, 485.
20. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1930, Nr 49, 2285.
21. Glimm u. Waden: Biochem. Z. 207, 361 (1929).
22. Laqueur, E.: Naturwiss. 22, 190 (1934).
23. Zondek, B.: Nature (Lond) 133, 209 (1934). Ark. Kemi, Mineral., Geol. (B) 11, 24 (1934).
24. Zondek u. van Eweyk: Klin. Wschr. 31, 1436 (1930).
25. Zondek, H. u. Bansi: Klin. Wschr. 1927. Nr 28; Biochem. Z. 195, 376 (1928).
26. Dingemanse, de Jong, Kober u. Laqueur: Dtsch. med. Wschr. 1930, Nr 8.
27. Butenandt, A.: Naturwiss. 1933, H. 4, 49.
28. Zondek, B.: Naturwiss. 1933, 49.
29. Butenandt, A. u. Jakob, H.: Hoppe-Seylers Z. 218, 104 (1933).
30. Skarzynski, B.: Bull. Acad. Polon. Sci. B. 347 (1933). — Nature (Lond) 131, 76 (1933).
31. Strömer, I. u. Westphal, U.: Erg. Physiol. u. exper. Pharmakol. 35, 318 (1933).
32. Marrian, G. F.: Biochem. J. 24, 1024 (1930).
33. Butenandt, A. u. Hildebrandt, F.: Hoppe-Seylers Z. 199, 243 (1931).
34. Doisy, E. A.: J. of biol. Chem. 91, 641 (1931).
35. Butenandt, A. u. Browne, J. S. L.: Hoppe-Seylers Z. 216, 49 (1933).
36. Butenandt, A.: Hoppe-Seylers Z. 208, 129 (1932).
37. Girard, A. G.: C. R. Acad. Sci. Paris 194, 1020 (1932); 194, 909 (1932); 195, 981 (1932); 196, 137 (1933).
38. Häussler, E. A.: Helwet. chim. Acta 17, 531 (1934).
39. Deulofeu, V. u. Ferrari, J.: Nature (Lond) 133, 835 (1934). — Hoppe-Seylers Z. 226, 192 (1934).
40. Butenandt, A.: Hoppe-Seylers Z. 140, 191 (1933).
41. Schwenk u. Hildebrand: Naturwiss. 21, 177 (1933).
42. Girard c. s.: C. r. Soc. Biol. 112, 964 (1933).
43. Dawid, K.: Acta brew. Neerl. 3, 160 (1933).
44. Marrian: Biochem. J. 23, Nr 5, 1090/98 (1929).
45. Butenandt, A.: Ber. dtsh. chem. Ges., H. 3, 659 (1930).
46. Butenandt, A. u. Weidlich u. Thompson: Ber. dtsh. chem. Ges. 66, 601 (1933).
47. Marrian, G. F.: Lancet 6, 8 (1932).
48. Doisy, E. A.: J. of biol. Chem. 99, 327 (1933).
49. Cook, J. W.: Proc. roy. Soc. (Lond) (B) 111, 485 (1932). — J. chem. Soc. (Lond) 471 (1932). — Cook, J. W. a. Dodds, E. C.: Nature (Lond) 131, 56 a, 205 (1933). — Cook, J. W., Dodds, E. C., Hewett, C. L. a. Lawson, W.: Proc. roy. Soc. (Lond) (B) 114, 272 (1934).

## Г л а в а 13

### БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ Фолликулярного Гормона (Фолликулина)

Женский половой гормон (мы применяли изготовленный нами фолликулин) в опытах на животных проявляет следующее действие.

#### ДЕЙСТВИЕ НА ПОЛОВЫЕ ОРГАНЫ КАСТРИРОВАННЫХ ЖИВОТНЫХ

Если инъцировать кастрированной мыши или крысе фолликулин, то у этих животных по истечении 100 часов наступает течка. Животные воспринимаются

самцом, как паходящиеся в течке, и преследуются им. Вульва сухая, утолщенная, открытая, влагалищный мазок обнаруживает образование творожистого секрета и состоит лишь из чешуек. Слизистая влагалища имеет типичное строение, свойственное периоду течки с ороговением поверхностных клеточных слоев, матки сильно увеличены, фиолетово-красного цвета, иногда вздуты от переполняющего их секрета. При перерезке рогов матки вытекает секрет, содержащий лейкоциты. Слизистая матки обнаруживает изменения желез, характерные для течки, но не ту складчатость и полипозность, которые являются характерными свойствами матки при ранней беременности. Об этом еще будет итти речь в следующей главе.

Если инъцировать кастрированному животному продолжительное время фолликулин, то наступает длительная течка, т. е. длительное отслаивание ороговевших клеток слизистой влагалища.

### ДЕЙСТВИЕ Фолликулина на половые органы инфантильных животных (1).

Фолликулином можно *преждевременно* привести в состояние течки инфантильное животное (спустя около 80 часов после введения гормона). Эти молодые животные также воспринимаются самцом, как находящиеся в течке, и преследуются им. Мы много раз видели, как молодые животные погибали вследствие бурных попыток к половым актам.

Влагалище и матка при экспериментально вызванной преждевременно течке имеют такой же вид, как и при течковых изменениях, наступающих у кастрированных животных под влиянием фолликулина.

Вызывает ли фолликулин также и усиливающее рост действие, т. е. является ли вещество, вызывающее цикл, одновременно и стимулятором роста для матки?

Мы проводили эти исследования на мышах в возрасте 3—4 недель, едва подросших. При очень многочисленных контрольных исследованиях, которые мы проводили в связи с другими постановками вопроса, мы могли установить, что инфантильные мыши приходят обычно в течку, когда достигают веса в 12 г. Мы избирали для наших исследований животных со средним весом в 6—8 г. В таких молодых мышей никогда не наступает спонтанная течка. Животные получали дважды в день по 0,5 М. Е. фолликулина. Контрольным животным инъцировался экстракт из органов, полученный из неспецифических тканей по тем же химическим принципам, что и фолликулин, чем создавались одинаковые условия для опыта.

Ниже я привожу протокол опыта с животным, обработанным фолликулином, и протокол опыта с контрольным животным, обработанным неспецифическим экстрактом (табл. 8 и 9).

Таблица 8

*Действие фолликулина на влагалищный цикл инфантильной мыши*

Даты	Лейкоциты	Эпителии	Слизь	Творожистая масса	Чешуйки	Даты	Лейкоциты	Эпителии	Слизь	Творожистая масса	Чешуйки
16/III <sup>1</sup>	++++	+	—	—	—	27/III	—	—	—	—	++++
17/III	+++	+	—	—	—	28/III	—	—	—	—	++++
18/III	+	+	+	+	—	29/III	—	—	—	—	++++
19/III	++	+	+	++	+	30/III	—	—	—	—	++++
20/III	+	+++	+++	—	—	31/III	—	—	—	—	++++
21/III	—	+	—	+	++++	1/IV	—	—	—	—	++++
22/III	—	—	—	—	++++	2/IV	—	—	—	—	++++
23/III	—	—	—	—	++++	3/IV	—	—	—	—	++++
24/III	—	—	—	—	++++	4/IV	+	—	—	+	+++
25/III	—	—	—	—	++++	5/IV	—	—	—	+	+++
26/III	—	—	—	—	++++	6/IV	—	—	—	—	++++

<sup>1</sup> Начиная с этого дня двукратно в день инъцировался фолликулин по 0,5 М. Е.

## Действие неспецифического органоэкстракта на цикл инфантильной мыши

Дата	Лейкоциты	Эпителий	Слизь	Творожистая масса	Чешуйки	Дата	Лейкоциты	Эпителий	Слизь	Творожистая масса	Чешуйки
16/III <sup>1</sup>	Нет материала	Нет материала	Нет материала	Нет материала	Нет материала	1/IV	+++	+	—	—	—
17/III	+++	+	++	—	—	2/IV	+++	+	+	—	—
18/III	++	++	++	+	—	3/IV	++++	+	—	—	—
19/III	—	++++	++	—	—	4/IV	+++	+	+	—	—
20/III	—	++++	+	++	—	5/IV	—	+	—	+++	—
21/III	+++	++++	+++	—	—	6/IV	++++	+	+++	—	—
22/III	+++	++	++	—	—	7/IV	++++	++	++	—	—
23/III	+++	+	++	—	—	8/IV	++++	+	+++	—	—
24/III	+	++++	+	—	—	9/IV	++++	++	+	—	—
25/III	++	++++	++	—	—	10/IV	++++	+	++	—	—
26/III	+++	+	+	—	—	11/IV	—	++++	++	+	—
27/III	+++	++	++	—	—	12/IV	++	+	+++	—	—
28/III	+++	+	—	—	—	13/IV	+++	++	+	—	+
29/III	++	+	+	—	—	14/IV	+++	+	+++	—	—
30/III	++++	+	++	—	—	15/IV	+++	++	+++	+	—
31/III	++++	+	+++	—	—	16/IV	++++	+	++	—	—
						17/IV	+	++++	+	—	—

Результаты этих опытов однозначны. Животные, обработанные фолликулином, все пришли в течку спустя 3—4 дня, влагалищные мазки у них показывали чистую стадию чешуек. Пока в организм вводится фолликулин, сохраняется стадия чешуек. Длительное введение гормона ведет таким образом к продолжительному ороговению разросшегося многослойного вагинального эпителия; длительное введение фолликулина ведет к длительной стадии чешуек. Если исследовать такое влагалище микроскопически, то в его эпителии нельзя обнаружить разницы по сравнению с влагалищем, давшим под влиянием введения гормона лишь один раз стадию чешуек.

В то время как Фелльнер в ороговении и отслаивании чешуек видит процесс распада, наши исследования ясно показывают, что стадия чешуек во влагалищном соскобе, т. е. ороговение влагалищного эпителия, есть биологически очень важный процесс, зависящий от овариальной функции, наступающий лишь при циркуляции фолликулина в организме.

Если, как это будет ниже показано, фолликулин вызывает у людей разрастание слизистой оболочки матки, а у грызунов ороговение клеток генитального аппарата, то это указывает, как нам кажется, что ороговение влагалищного эпителия биологически не может быть истолковано как процесс распада. Образование чешуек морфологически и гистологически нужно рассматривать просто как дегенерацию, так как ядро дегенерирует, но в функциональном отношении этот процесс ороговения так же мало представляет собой дегенерацию, как и процесс ороговения эпидермиса. Подобно последнему он должен рассматриваться как приспособление, при котором клетка приобретает защитную функцию; ороговение влагалищного эпителия имеет определенную функцию при совокуплении. Значение чешуек заключается в способности их вступать во влагалище в тесную связь с пробкой спермы (этот процесс французы называют «enveloppe»), чем достигается прочная закупорка влагалища, мешающая дальнейшим совокуплениям. Будь стадия чешуек процессом распада в функциональном смысле, то было бы достойно удивления, что при длительном введении гормона образуются продолжительное время функционально лишённые ценности клетки. В действительности же в базальном слое находят митозы, в то время как поверхностный слой ороговевает. Таким образом, слизистая, как целое ко времени течки еще создается.

Эти опыты показывают, что мы должны учиться не судить о функции только по анатомическим данным. Мы видим в настоящем случае, что клеточные процессы

<sup>1</sup> Начиная с этого дня дважды в день ингибировался неспецифический органоэкстракт.

могут еще иметь жизненно важное значение и тогда, когда ядро уже находится в процессе дегенерации.

Инфантильные мышцы, обработанные неспецифическим органоекстрактом, не приходят в течку. Гениталии не показывают никаких изменений, во влагалищном секрете никогда дело не доходит до стадии чешуек, нет ничего, кроме длительного отделения слизи и лейкоцитов (табл. 9).

Матки животных, обработанных фолликулином в течение 14 дней, проявляют отчетливое увеличение и фиолетово-голубую окраску. Полость содержит секрет. Так как может быть сделано возражение, что видимое увеличение размеров обусловлено наполнением секретом, то мы вскрыли матку и после стекания секрета взвешивали маточные трубки животных, обработанных фолликулином, и контрольных. Мы нашли (табл. 10), что вес тщательно отпрепарированных гениталий контрольных животных колебался между 15 и 27 мг. Средний вес достигал 19,7 мг. Напротив, вес у инфантильных животных, с наступившим под влиянием обработки фолликулином ранним половым созреванием и длительной течкой, был значительно повышен.

Таблица 10

Фолликулин			Контроль		
Номер животного	Общий вес (в г)	Вес гениталий (в мг)	Номер животного	Общий вес (в г)	Вес гениталий (в мг)
625	10	92	632	8,5	15
626	9,5	76	634	8,5	21
629	8	75	635	6,5	16
631	10	82	639	9,5	27

Вес гениталий колебался между 75 и 92 мг, средний вес составлял 81,2 мг. Следовательно, вес гениталий мышцей, обработанных фолликулином, в 4,1 раза больше, чем у контрольных. Усиление роста<sup>1</sup> можно отчетливо заметить макроскопически (рис. 30 и 31).



Рис. 30. Инфантильные матки после воздействия фолликулином.

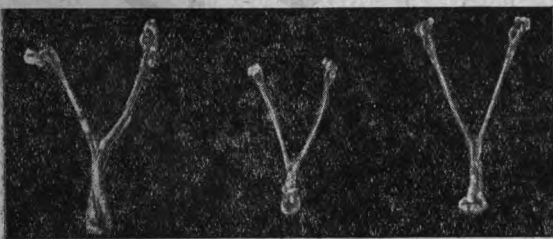


Рис. 31. Инфантильные матки после воздействия неспецифическим экстрактом.

Настоящий вывод я мог бы особенно подчеркнуть, так как для дальнейшей работы он был особенно важен. При вскрытии животных с экспериментальным ранним половым созреванием получается впечатление, будто бы эти большие матки совсем не подходят для маленького, неразвитого организма. Толстое влагалище макроскопически сильно изменено, маточные трубки выглядят как гениталии взрослых животных. Противоположность этому представляют яичники. Здесь не видно никаких изменений. Яичники имеют такой же вид, как и у необработанных контрольных животных. Они лежат возле гиперемированных больших маточных трубок в виде почти бесцветных, величиной с просяное зерно образований. Гистологическое исследование подтверждает макроскопические данные.

Оно показывает, что яичники животных с ранним созреванием, вызванным фолликулином, совсем не подвергаются влиянию гормона, или это влияние очень незначительно (рис. 32 и 33).

<sup>1</sup> Действие на рост матки, по Лакеру, достигается дозой гормона значительно меньшей (1/10), чем действие на течку.

Я позволяю себе привести гистологическое описание яичников из ранее опубликованной работы (2).

Многие из исследованных яичников обнаруживают сильное наполнение больших и мелких сосудов. Ни в одном яичнике нельзя найти созревающие или зрелые фолликулы. Возле многочисленных примордиальных фолликулов имеются мелкие, снабженные двумя-тремя рядами клеток гранулезы и средней величины фолликулы. Ни один из фолликулов не имеет увеличенной фолликулярной полости. Очень большое количество фолликулов проявляет дегенерацию эпителия гранулез (распад ядра, пикнозы), еще в большом количестве имеет место дегенерация яиц в форме фрагментации яиц на несколько обломков, особенно в мелких фолликулах. Средние, хорошо сохранившиеся фолликулы в эпителии гранулезы проявляют много фигур деления ядер. Количество таких митозов кажется большим, чем у контрольных, однако мы придаем этим данным лишь условное значение. В мелких фолликулах, которые выказывали дегенерацию эпителия, мы в яйце нередко находим фигуры деления. Однако и у контрольных мы могли найти подобные фигуры. Интерстициальная ткань присутствовала лишь в виде следов. Одним словом, мы могли бы сказать, что в яичниках животных, обработанных фолликулином, отсутствуют отчетливые изменения. *Вернее, дело не доходит до созревания фолликулов.*

Мы исследовали в дальнейшем, возможно ли обнаружить изменения во всем организме у животных с экспериментальным ранним половым созреванием. При этом мы обратили особое внимание на костную систему, так как, по исследованиям К. Франца (K. Franz), Зелгейма (Sellheim), Тандлера и Гросса

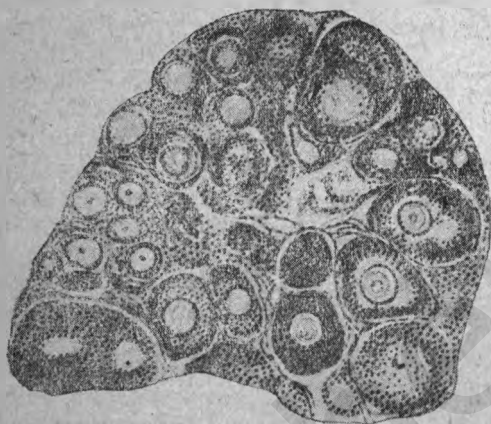


Рис. 32. Часть яичника инфантильной мыши весом в 11 г (контрольное животное).

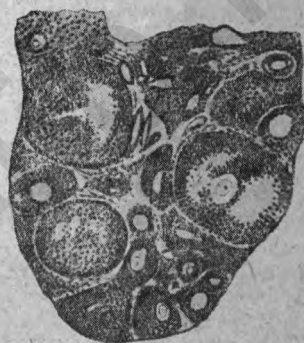


Рис. 33. Часть яичника инфантильной мыши, преждевременно приведенной фолликулином в течку.

(Tandler и Gross), пужно принять связь между ростом костей и половыми железами. По окончании длительного опыта с фолликулином животные были убиты, и скелеты осторожно отпрепаровывались. Осмотр позволяет легко впасть в заблуждение, так как рост скелета даже у братьев и сестер, выросших при одинаковых условиях, может быть сам по себе различен.

Чтобы иметь масштаб для сравнения, мы взвешивали скелеты и при этом получили следующее.

Вес скелета

Таблица 11

Инфантильные контрольные животные (мыши)		Преждевременное созревание мыши под влиянием фолликулина	
№ опытного животного	Вес скелета (в г)	№ опытного животного	Вес скелета (в г)
632	0,42	625	0,55
634	0,45	626	0,48
635	0,40	629	0,48
637	0,67	630	0,71
639	0,57	631	0,52
Средний вес — 0,50		Средний вес — 0,55	



Средний вес скелета у контрольных животных составлял 0,5 г, у животных с ранним половым созреванием — 0,55 г. Следовательно, прирост в весе составляет 10%, что может лежать в пределах ошибки. Таким образом, длительное введение гормона не вызывает значительного изменения костной массы.

Мы делали рентгеновские снимки скелета, чтобы установить изменения в росте, которые могли бы быть у этих животных в росте эпифизов. Опыты были поставлены как на мышах, так и на инфантильных кроликах. Подробное изложение этого опыта излишне, так как мы не могли установить никаких изменений в структуре кости, которые могли бы быть с уверенностью отнесены за счет введения гормона.

### ДЕЙСТВИЕ Фолликулина НА ПОЛОВОЗРЕЛЫХ ЖИВОТНЫХ

У половозрелых животных фолликулин также вызывает течку. Нормальный управляемый передней долей гипофиза ритм нарушается вследствие фолликулина, так что при хроническом введении больших доз фолликулина можно вызвать длительный эструс и у половозрелых животных (Б. Цондек, не опубликовано). На рис. 34 приведен опыт, в котором в результате 30-дневного введения фолликулина по 10 М. Е. половозрелая мышь находилась в длительной течке. Матки были большие, стекловидные и цианотичные! Я особенно упоминаю эти опыты, так как

Зигмунд и Маперт (Sigmund и Mahner) (см. гл. 32) не могли вызвать фолликулином длительной течки у половозрелой мыши. Несмотря на введение гормона, цикл прерывался вследствие созревания яйца, в чем авторы усматривают доказательство правоты учения о примате яйцеклетки.

Если хотят изучить действие фолликулина на овариальный цикл, то нужно вводить не маленькие дозы гормона (1 М. Е.), как это делали

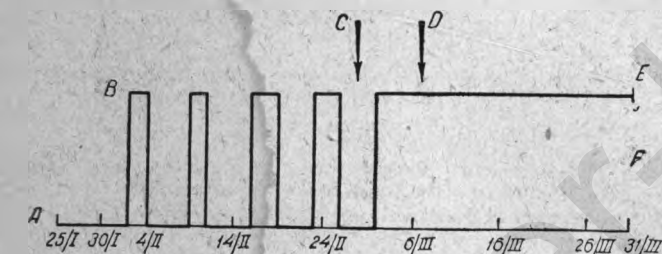


Рис. 34. Длительный эструс у половозрелой мыши вследствие хронического введения фолликулина (30 дней):

A — диэструс; B — эструс; C — 8 М. Е. фолликулина ежедневно; D — 10 М. Е. фолликулина; E — 30/III убита; F — матки большие, стекловидные, цианотичные. 4-недельный длительный эструс.

Манерт и Зигмунд, а необходимо инъцировать животному по меньшей мере 8—10 М. Е. Мы должны преодолеть существующие силы, движущие циклом в организме (передняя доля гипофиза), для чего необходимо большое количество фолликулина.

Из постоянных исследований можно заключить, что большие количества фолликулина в состоянии затормозить действие лютенизирующего гормона, продуцируемого передней долей гипофиза (см. гл. 40), или, что вероятней, подавить действие прожестина (см. стр. 114).

### ДЕЙСТВИЕ Фолликулина НА СЛИЗИСТЫЕ ОБОЛОЧКИ МАТКИ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Путем однократного введения фолликулина можно вызвать течку, хроническая же дача ведет к длительной течке. Матка при этом увеличена, гипермирована, полость матки часто наполнена секретом, так что при перерезании могут вытечь капли секрета. Рога матки цианотичны, так что создается впечатление ранней беременности. Влияет ли фолликулин также на слизистую матки? Результат очень четкий. Хотя фолликулином мы можем также вызвать и рост слизистой оболочки матки, однако, никогда не удается привести железы к полной функции, никогда мы не достигаем при помощи фолликулина разрастания слизистой оболочки, необходимого для восприятия оплодотворенного яйца, т. е. прегравидного превращения. Это положение лучше всего изучать на инфантильных кроликах, у которых благодаря хроническому введению фолликулина я мог вызвать пятикратное утолщение слизистой оболочки. Железы хотя и были увеличены, но показывали лишь однослойное

строение. Слизистая была гладкая и не располагалась, как в прегравидной фазе, полипозно в складки. Подобный результат я получил также и у человека (3), когда изучал влияние фолликулина на слизистую оболочку матки одной кастрированной женщины.

39-летняя женщина в феврале 1924 г. была кастрирована хирургическим путем в нашей клинике в связи с хроническими, часто рецидивирующими опухолями придатков.

16/III 1926 г. я при помощи маленькой кюретки извлек немного слизистой матки. Атрофическая слизистая оболочка показала стадию покоя; гликогена не было (рис. 35).

Начиная с 17 по 25/III 1926 г. пациентка подвергалась воздействию фолликулином (подкожно), ввиду жалоб на сильные рези в животе, боли в пояснице и гнойные выделения.

Ночью с 27 на 28/III наступило спонтанное, довольно сильное маточное кровотечение.

28/III из кровоточащей матки была извлечена слизистая. Микроскопическое изучение показало утолщение слизистой с отчетливо увеличенными и слегка извитыми железами (конец интервала) и гликоген, который мог быть обнаружен, однако, только в лейкоцитах.

Повторное воздействие фолликулином с 2 по 22/IV 1926 г.

24/IV была снова удалена слизистая, причем поразило значительное количество полученной слизистой. Микроскопическое исследование показало, что железы в слизистой оболочке матки находятся в стадии секреции. Железы содержали гликоген (что равно начинающейся стадии секреции, рис. 36 и 37).

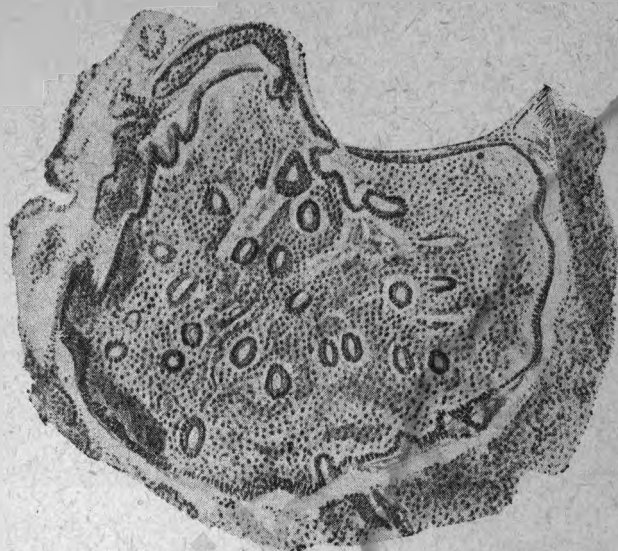


Рис. 35. Слизистая оболочка матки кастрированной женщины в стадии покоя (Лейтц 1, объект. 4).

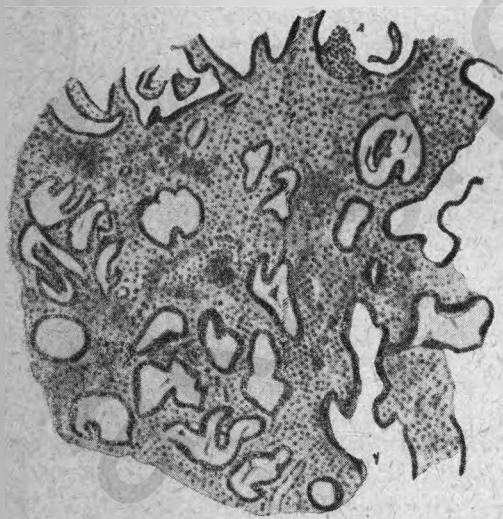


Рис. 36. Слизистая оболочка матки кастрированной женщины после обработки фолликулином. Железы в стадии начинающейся секреции (Лейтц 1, объект. 4).



Рис. 37. Железы в слизистой оболочке матки кастрированной женщины после воздействия фолликулином (окраска по Бесчу показывает в этих железах гликоген). (Лейтц 1, объект. 6.)

Эти исследования доказывают, что и у женщины можно достигнуть разрастания слизистой оболочки матки<sup>1</sup>, которое ведет, однако, лишь к началу секреторной фазы, не вызывая прегравидного преобразования.

<sup>1</sup> Эти исследования были проверены и подтверждены С. Жозефом [S. Joseph: Arch. Gynäk, 132, 192 (1927)].

Этот случай является первым, когда у кастрированной женщины удалось оказать пролиферационное действие на слизистую оболочку матки при помощи эстрогенного гормона. Это исследование я проводил в 1926 г., в то время, когда фолликулин мог быть добыт лишь из фолликулярной жидкости, так как тогда моча лошади в качестве исходного материала еще не была известна. Тогда я мог применять клинически лишь маленькие дозы гормона, так как материал был очень скуден и дорог. Теперь, когда можно получить любое количество фолликулина из лошадиной мочи, мы можем работать со значительно большими дозами гормона, что позволяет нам значительно надежнее достигать гормонального действия фолликулином в смысле пролиферации слизистой матки. Получение в свое время эффекта с гораздо меньшим количеством гормона, добытым из фолликулярной жидкости, указывает, по моему мнению, на то, что в фолликулярной жидкости, помимо фолликулина, должно присутствовать хотя бы еще одно вещество, дополняющее или активирующее гормон (см. гл. 49).

Следовательно, мы заключаем, что фолликулярный гормон влияет на разрастание слизистой оболочки матки в фазе пролиферации и что продуцируемый фолликулярными клетками (клетки theca) гормон (фолликулин) есть гормон F<sub>1</sub>-фазы (см. также гл. 37).

### ДЕЙСТВИЕ ФОЛЛИКУЛИНА НА ПОЛОВЫЕ ОРГАНЫ СТАРЫХ ЖИВОТНЫХ

Явление течки, вызванное у инфантильного животного однократным введением фолликулина, скоро исчезает, так что животное опять впадает в состояние полового покоя. Чтобы у этого животного вызвать течку, нужно новое введение гормона. Однократное введение фолликулина, следовательно, оказывает у инфантильного животного только разовое действие. Обработанные фолликулином инфантильные животные приходят в спонтанную течку также не раньше, чем их братья и сестры. Иное происходит у старых животных. У старых самок мышей, у которых исследованием влагалища было установлено длившееся неделями прекращение течковой волны, можно разовым введением гормона<sup>1</sup> не только вызвать течку, но и сохранить течковый ритм. В согласии со Штейнахом, Гейнлейпом и Визнером (Heinlein и Wiesner) (4) мы можем таким образом у старых животных вызвать истинную реактивацию почти заглушенной овариальной функции. Как можно объяснить различие в действии гормона у инфантильных и старых животных? Мы видели (см. стр. 68), что фолликулин сам по себе не действует на яичник, что фолликулин не в состоянии возбудить процесс созревания фолликулов. Такое действие, как мы увидим позже, исходит от передней доли гипофиза (гл. 19). Так как гипофиз инфантильных животных еще не реагирует видимым образом на раздражение фолликулином, то вызывается лишь разовый половой импульс, в то время как гипофиз старого животного под влиянием фолликулина приводится в действие, оставаясь длительно функционирующим. На основе этих опытов нужно допустить, что фолликулин оказывает стимулирующее действие на переднюю долю (см. гл. 40). При тесной корреляции эндокринных желез и при противоположном действии гормонов вообще возможно, что образующийся в яичнике под влиянием передней доли фолликулин со своей стороны производит стимулирующее действие на переднюю долю. Разнородное действие, которое оказывает фолликулин на еще нефункционирующую переднюю долю гипофиза инфантильных и на уже нефункционирующий гипофиз старых животных, обуславливается, возможно, разными функциональными фазами (см. гл. 26).

### ДЕЙСТВИЕ ФОЛЛИКУЛИНА НА МОЛОЧНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Вопрос об отношении фолликулина ко вторично половым признакам подробно исследован в литературе. Уже венские авторы могли показать, что при помощи очищенного липоидного экстракта, содержащего гормон, можно вызвать рост и секрецию молочных желез (см. гл. 2). Очищенным гормоном в водном растворе Тауск

<sup>1</sup> Опыты я проводил совместно с д-р. Гофманом (Hofmann, Филадельфия).

и де-Йонг вызывали увеличение молочных желез у молодых самцов и самок крыс, равно как и у кастрированных морских свинок, так что Лакер в фолликулярном гормоне видит гормон «для подготовки молочных желез». Фолликулином можно возбудить функцию молочных желез, т. е. привести в действие молочную секрецию. Как показали Лакер и Йонг (6), сначала нужно возбудить рост желез большими дозами фолликулина, после чего дозу гормона нужно очень сильно снизить и длительное время ингибировать совсем маленькие количества гормона. Через 2—3 дня после прекращения дачи большого количества гормона наступает секреция молока. Так, можно было вызвать и поддерживать в течение 40 дней секрецию молока как у взрослых самок, так и у самцов морских свинок путем 3—4-недельной предварительной обработки менформоном (2 раза в день 50 М. Е.) и заключительным снижением дозы гормона (2 раза в день 2,5 М. Е., спускаясь до 2 раз в день по 0,25 М. Е.). Был получен такой же эффект и от введения *per os* (в 25 дней было дано 12 300 М. Е.). Я могу эти данные подтвердить. В моих опытах я ингибировал ежедневно фолликулин лишь по одному разу и после 4-недельного воздействия, когда соски сильно напряглись, доза гормона была уменьшена на 90%. Но в последующие дни я не давал, как Лакер, постоянно снижающиеся количества гормона, но всегда 10% подготовительной дозировки. Фолликулин (кристаллический) ингибировался в масляном растворе.

Инъекцией нативной мочи жеребца или фолликулина, изготовленного из мочи жеребца, я мог вызвать секрецию молока у самцов морской свинки и таким образом мочой самца одного вида феминизировать мужской организм другого вида (см. стр. 85).

Несколько лет тому назад я установил, что эстрогенное влияние фолликулина наступает не только при подкожном введении или введении *per os*, но и при перкутанном (через кожу) и ректальном (см. гл. 49). Парентеральная доза относится к перкутанной, как 1 : 7, т. е. для вызывания эструса при втирании фолликулиновой мази в кожу спины кастрированной мыши нужно применять в 7 раз больше гормона, чем при введении подкожно. В новейших работах я установил (Б. Цондек, — не опубликовано), что молочные железы особенно хорошо реагируют на перкутанное введение фолликулина. Вокруг молочных желез самца морской свинки на пространстве в трехмарковую монету была выбрита шерсть и в кожу вокруг соска ежедневно втиралась фолликулиновая мазь или фолликулин в масле. Постоянно обрабатывалась только левая железа. Я употреблял в опытах различные дозы фолликулина, а именно: 10, 50 и 100 М. Е. После 4-недельной обработки доза гормона была уменьшена на 90%, следовательно, ежедневно давались лишь 1, 5 или 10 М. Е. Уже спустя короткое время (8 дней) после начала обработки увеличились соски, сначала подвергнутые обработке, но затем и другие соски. После 4-недельной обработки различие между обоими сосками больше не было заметно, из чего вытекает, что фолликулин из кожи резорбировался и через циркуляцию вызвал специфический эффект и на необработанных молочных железах. После 4-недельного предварительного воздействия доза гормона, как приведено было выше, была уменьшена на 90%. Опытные животные, получавшие в течение 4 недель ежедневно только по 10 М. Е., всего, следовательно, 300 М. Е. перкутанно, дали увеличение молочных желез, но не секрецию молока. Напротив, у самцов морской свинки, у которых левая молочная железа обрабатывалась по меньшей мере в течение 4 недель ежедневно по 50 или 100 М. Е. (следовательно, всего — 1 400 или 2 800 М. Е.), была вызвана лактация типичного вида. Сначала путем давления на молочную железу можно было получить лишь мутную жидкость, подобную колоструму, спустя же несколько дней — молоко. Секреция в левой, обработанной железе, была немного сильнее, чем у правой молочной железы; однако разница была в общем незначительна. Порой, в ответ на давление, молоко вытекало прямо струей.

Если дать ту же перкутанную дозу, около 2 800 М. Е., вместе 4 недель в течение 14 дней (табл. 13, опыт 8—10), то секреция молока не наступает, следовательно, нужно принимать во внимание не только дозы гормона, но и продолжительность его применения.

При перкутанной обработке молочных желез фолликулином у самцов морских свинок наступала еще другая реакция, а именно — антимаскулиный эффект, о чем будет идти речь в следующем разделе. (Что касается действия на пигмент у основания соска, то об этом мы укажем на стр. 85.)



Сравнивая дозы фолликулина, необходимые для вызывания лактации при субкутанном и перкутанном введении, мы приходим к поразительному выводу, что при втирании фолликулина в кожу требуется не больше гормона, чем при подкожной инъекции. В отличие от имеющегося взгляда, при перкутанном введении требуется еще меньше гормона для вызывания реакции молочных желез, чем при субкутанном! Достаточно 4-недельной местной обработки молочной железы дозой фолликулина в 1 500 М. Е., чтобы железу привести к сильной секреции молока.

Далее возник вопрос: действует ли фолликулин на молочную железу только при местном перкутанном применении, или тот же результат можно получить при обработке теми же дозами фолликулина и отдаленных участков кожи. Для этой цели у самца морской свинки на спине выривались участки кожи величиной в  $4 \times 4$  см, куда ежедневно втирался гормон в масле или в мази. Уже спустя короткое время можно было заметить положительный эффект, выразившийся в увеличении сосков. После 4 недель наступила типичная лактация. Я предположил, что для отдаленных участков кожи потребуется применение более высоких доз фолликулина, по сравнению с локальной перкутанной обработкой молочных желез, однако это не имело места.

Подытоживая результаты опыта, мы видим, что фолликулин при перкутанном применении приводит типичным образом молочные железы к функции и что необходимые для этого дозы гормона не больше, а скорей еще меньше, чем при подкожном применении. Молочные железы реагируют на втертый в кожу гормон лучше, чем матка или слизистая оболочка влагалища. В то время как в отношении реакции точки подкожная доза относится к перкутанной, как 1 : 7, при реакции молочных желез отношение составляет 1 : 1.

Перкутанное применение фолликулина — в форме гормональной мази, — я полагаю, не будет лишено значения для терапии будущего. При недостаточном конституциональном развитии грудных желез, при слабом развитии их при беременности, я могу рекомендовать фолликулин перкутанно. Целесообразнее всего будет воздействовать на грудь локально (ежедневное втирание гормональной мази). Если против местного воздействия возникнут какие-либо возражения, то можно применять втирание и в другом месте кожи. Втирание гормональной мази должно быть значительно приятнее пациентке, чем проглатывание таблеток или инъекции. Вообще же говоря, можно комбинировать различные методы применения (дальнейшие терапевтические указания см. в гл. 49).

Из моих ранних наблюдений (8) следует, что парентеральное введение фолликулина оказывает стимулирующее действие на грудную железу человека.

Интеллигентная девушка 19½ лет первый раз менструировала к 13 годам, в последующее время менструировала регулярно. К 16 годам менструации стали нерегулярны, паузы всегда большие (до 6 месяцев), кровотечения все слабели. За 1½ года аменоррея прирост в весе составлял 26 кг, так что она весила 86 кг. Пациентка безрезультатно подвергалась воздействию всевозможных имеющихся в продаже препаратов.

Внешние гениталии: большие и малые губы атрофированы, срамные волосы очень малочисленны, как у 13—14-летней девочки. Матка, ввиду наличия гимена, не была измерена. Ректально чувствовалась очень атрофичная, узкая короткая твердая матка с маленьким portio. Длина матки была определена в 3—4 см.

Грудь дряблые, железистая ткань развита, соски втянутые, в правой подмышечной впадине нет волос совсем, в левой — скудный рост.

После 3½-недельного воздействия фолликулина (инъцируемого ежедневно) пациентка почувствовала напряжение в обеих грудях. Пациентка обратила мое внимание на то, что соски ее были в эректильном состоянии. До сих пор незаметные железы Монтьгмери сильно выступили вперед, так что груди выглядели как при ранней беременности. Секрет не выделялся.

Воздействие на грудь я наблюдал и в другом случае сильно выраженного инфантилизма у 21-летней, никогда не менструировавшей пациентки. После 4-недельной обработки фолликулином груди стали упругими, соски выступали вперед, стали заметны железы Монтьгмери.

Настоящие экспериментальные и клинические наблюдения указывают, что фолликулин воздействует гормонально на молочные железы, следовательно, на вторичнополовые признаки, так что молочные железы не только растут, но и начинают полностью функционировать. Эта типичная женская функция может быть вызвана фолликулином и у самцов. Я обращаю на это внимание, так как, по новым исследованиям, для лактации важен особый гормон передней доли — пролактин (см. гл. 34).



## АНТИМАСКУЛИННОЕ ДЕЙСТВИЕ Фолликулина

Еще в 1916 г. Герман (Hermann) и Мар. Штейн (Mar. Stein) (9) установили, что женский половой гормон оказывает тормозящее действие на мужской половой аппарат. Авторы пользовались в своих опытах липоидоэкстрактом, изготовленным ими из желтого тела или плаценты. Лакер и Штейнах вызвали подобный эффект водным раствором гормона, так что антимаскулинное действие женского полового гормона стоит вне сомнения. Я могу эти данные подтвердить, так как после хронического воздействия на инфантильных грызунов (самцов крыс) фолликулином мужские половые органы, особенно семенники, отстают в росте, что можно установить по весовым определениям. Как и в прежних работах по изучению роста матки (см. стр. 15), я в этих опытах (Б. Цо п д е к, не опубликовано) выражал вес семенников в отношении к общему весу тела животного, чем была получена точная пропорция. Вес тела в дециграммах сравнивается с весом семенников, выраженных в сантиграммах.

Привожу некоторые опыты.

Таблица 12

*Вес семенников после воздействия фолликулина*

1. Контрольные опыты с физиологическим раствором соли			2. Опыты с фолликулином		
Вес крыс (в дг)	Вес семенников (в сг)	Пропорция	Вес крыс (в дг)	Вес семенников (в сг)	Пропорция
648	69	9,4	430	23	18,7
765	62	12,3	360	15	24,0
820	92	8,9	430	18	23,8
448	49	9,1	410	19	21,5
1 168	170	6,8	470	29	16,2

В контрольных исследованиях мы находим, что отношение между общим весом и весом семенников лежит между 6,8 и 12,3. В опытах с фолликулином весовое отношение лежит, однако, между 16,2 и 24,0, что является выражением отставания веса семенников по сравнению с общим весом, т. е. выражением антимаскулинного действия фолликулина.

Тормозящее действие фолликулина очень наглядно доказывают опыты (Б. Цо п д е к, не опубликовано) с самцами морской свинки. Как вытекает из таблицы 13, фолликулином в дозе 260 М. Е., инъцированными на протяжении 32 дней, можно вызвать заметный рост сосков и значительную редукцию веса семенников (50%). При подкожной инъекции больших доз фолликулина — 3 960 М. Е., разделенных на 57 дней, вес обоих семенников понижается почти на 75%, так что они представляют собой маленькие дряблые образования. Так, отношение между общим весом в граммах и весом семенников в сантиграммах, достигающее при норме 1,26—1,94, повышается до 5,65 (опыт 6).

И при перкутанном локальном воздействии на молочные железы (втирание гормона в масле или в мази) уже через короткое время выявляется феминизирующее действие на молочных железах и антимаскулинный эффект на семенниках. После 8-дневной обработки железы по 100 М. Е. фолликулина в масле, вес семенников уменьшается уже больше чем на 40% (опыт 7). Следовательно, антимаскулинный эффект наступает уже в первые дни перкутанного воздействия, постепенно возрастая.

После 36-дневного локального перкутанного действия на молочную железу, в количестве 2 700 М. Е., молочные железы обнаруживают сильный рост и секрецию молока, в то время как вес семенников снижается с 3 до 1,3 г, т. е. на 56,7%. Весовое отношение повышается до 3,34 (опыт 12). Антимаскулинное действие различно, в зависимости от индивидуума, при одинаковой дозе фолликулина вес семенников довольно значительно различается, что вытекает из опытов 8—10 (вес семенников 1,7; 1,1 и 0,8 г).

Влияние фолликулина (подкожно и накожно) на молочные железы и семенники самца морской свинки

№ опыта	Матка	Вес (в г)	Продолжительность воздействия	Общее количество фолликулина (в М. Е.)	Молочные железы		Вес семенников (в ст)	Пропорция
					Рост	Секреция		
1	M61	457	Контроль . . . . .	—	—	—	235	1,94
2	M72	460	» . . . . .	—	—	—	365	1,26
Подкожное введение								
3	M57	435	25 дней по 10 М. Е. . . . .	257	+	—	130	3,34
			7 » » 1 » . . . . .					
4	M50	460	36 дней по 10 М. Е. . . . .	381	++	—	210	2,19
			21 » » 1 » . . . . .					
5	M51	450	36 дней по 50 М. Е. . . . .	1905	+++	++	91	4,94
			21 » » 5 » . . . . .					
6	M52	430	36 дней по 10 М. Е. . . . .	3960	+++	++	76	5,65
			21 » » 50 » . . . . .					
Накожное действие								
7	M70	410	8 дней по 100 М. Е. . . . .	800	+	—	160	2,56
8	M67	452	13 » » 200 М. Е. . . . .	2740	++	—	170	2,65
			7 » » 20 » . . . . .					
9	M66	380	Как и в опыте 8 . . . . .	2740	++	—	110	3,45
10	M62	390	» » » 8 . . . . .	2740	++	—	80	4,87
11	M55	420	26 дней по 100 М. Е. . . . .	2700	+++	++	150	2,80
			10 » » 10 » . . . . .					
12	M56	435	Как и в опыте 11 . . . . .	2700	+++	++	130	3,40

ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 13.

1. Zondek, B. u. Aschheim: Klin. Wschr. Nr 47 (1926).
2. Zondek, B. u. Aschheim: Klin. Wschr. 1926, Nr 27, 2199.
3. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1926, Nr 27, 1223.
4. Steinach, Heinlein und Wiesner: Pflügers Arch. 210, H. 4/5, 598 (1926).
5. Laqueur, Borchardt, Dingemans, de Jongh: Dtsch. med. Wschr. 1928, Nr 12, 465.
6. Laqueur, E. u. de Jongh, S. E.: Klin. Wschr. 1928, Nr 39, 1851; 1930, Nr 50, 2344.
7. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1929, Nr 48, 2229.
8. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1926, Nr 27, 1224.
9. Hermann E. u. Stein M.: Ges. f. Ärzte, Wien, Sitzg. v. 28. 1. 1916. Wien. klin. Wschr. 29, H. 25.

Глава 14

**ПРОИСХОЖДЕНИЕ ФОЛЛИКУЛИНА. ГОНАДНЫЙ, ВНЕГОНАДНЫЙ И ПЛАЦЕНТАРНЫЙ ФОЛЛИКУЛИН. ПИТАНИЕ И ФОЛЛИКУЛИН**

Широкое распространение эстрогенного гормона в природе, так же как и данные, которые будут обсуждены впоследствии, указывают на то, что фолликулин может быть образован и вне половых желез. В сотрудничестве с Г. фон-Эйлером (1) было показано, что фолликулин (независимо от функции половых желез) присутствует в небольших количествах в моче каждого человека. Во всех опытах собиралась моча в течение 72 часов, подкислялась минеральной кислотой до кислой реакции на конго, кипятилась 5 минут и исчерпывающе экстрагировалась бензолом. Остаток от отгонки бензола растворялся в масле и известным образом стандартизовался на фолликулин на кастрированной мыши в 20 г веса, причем масляные растворы инъецировались 6 раз на протяжении 48 часов.

Как показывает таблица 14, фолликулин имеется и в моче 6½-летнего мальчика, и в моче 9- и 11-летней девочки. Дневное выделение колеблется между 4 и 12 М. Е., содержание гормона в литре мочи—между 5 и 20 М. Е. Обнаруживается фолликулин и в моче 84-летнего мужчины (10 М. Е. на литр в день), а также и у совсем

старой женщины. До начала половой зрелости и после угасания половой функции мы находим у женщины величины, которые колеблются между 5 и 30 М. Е. на литр мочи.

С наступлением половой зрелости, с началом циклических изменений в яичнике и с начинающейся выработкой фолликулина повышается количество гормона в моче, так что в постменструальном периоде находят примерно 50 М. Е., в начале менструального периода — 70 М. Е. и ко времени разрыва фолликула — приблизительно 300 М. Е. на литр. Выделение фолликулина, как показал уже З и б к е (Siebke), выше всего в интерменструальном периоде. В пачале климакса, как я показал, наступает повышенное образование и выделение фолликулина (1-я полифолликулярная стадия климакса, см. гл. 42).

Нам кажется важным тот факт, что фолликулин найден в моче каждого человека, вне половой зрелости и независимо от пола в количествах, которые колеблются между 5 и 30 М. Е. в литре мочи. Откуда возникают эти количества фолликулина? Естественно предположить, что эти незначительные количества гормона воспринимаются с пищей и выделяются в мочу, как это показали в отношении ауксина К е г л ь и В е н т (Kögl и Wendt). Но, по нашим исследованиям, это не касается фолликулина.

Как сообщено прежде (см. стр. 56), фолликулин имеется также и в растениях. Если имеющийся в растительной пище фолликулин должен быть ответственным за выделение гормона, то при интенсивном питании растительной пищей можно было бы ожидать повышения фолликулинового титра в моче. Но это не имеет места. Мы наблюдали 20-летнюю девушку, которая в течение 4 лет была аменоррейной и питалась только большим количеством сырой растительной пищи. Она ела лишь яблоки, сливы, сырую морковь и другие сырые овощи (цветную капусту, красную капусту и т. д.). Суточное количество мочи колебалось между 3 и 4 литрами. Анализ на гормон показал, что фолликулина выделяется меньше 5 М. Е. на литр мочи. Введение больших количеств растительного материала, следовательно, отнюдь не вызывает увеличения фолликулина в моче. Даже если принять величину в 5 М. Е. на литр, то суточное выделение составило бы при этой интенсивной, чисто растительной, пище только 15—20 М. Е., т. е. в границах, которые мы находим у детей и старых людей при нормальном смешанном питании.

Таблица 14

Фолликулин в моче

Пол	Возраст	Фолликулин (в М. Е. на литр)	Суточное выделение фолликулина	Возраст	День цикла	Фолликулин (в М. Е. на литр)	Суточное выделение фолликулина
I. Дети				III. Женщины во время половой зрелости и климакса			
Девочка . . .	9	5	4				
» . . .	11	5	6	27	4—6	56	40
Мальчик . . .	6,5	20	12	20	6—8	70	84
II. Мужчины и женщины				26	9—11	60	78
Мужчина . . .	47	20	39	41	19—21	300	360
» . . .	84	10	10	41	климакс	70	140
Женщина . .	61	5	7,5	51	»	100	130
» . . .	74	30	45				

Далее, мы имели возможность исследовать мочу 35-летнего туберкулезного мужчины, который был на герсоновской диете. Помимо 100 г хлеба, 100 г печени, 25 г ливерной колбасы, 100 г масла, 10 г сыра и 5 г желтка пациент получал каждый день следующие растительные продукты: 40 г мандарина, 240 г яблок, 60 г томат, 200 г цветной капусты, 200 г картофеля, 130 г апельсинового сока, 2 400 г овощного сока.

Суточное выделение мочи составляло 3 400 см<sup>3</sup>. Анализ на гормон дал 12 М. Е. в литре, т. е. суточное выделение 40,8 М. Е. фолликулина. Тем самым, получается то же количество, что и у 74-летней женщины (табл. 14), которая получала значительно меньше пищи, чем в только что описанном случае с герсоновской диетой. Несмотря

па смешанное питание и преобладание растительной пищи, никакого заметного повышения выделения фолликулина при герсоновской диете нет!

Возможно еще, что выделяющийся фолликулин происходит из получаемой мясной пищи. Этот вопрос мы испытали в опытах с животными. Половозрелые крысы кормились 14 дней указанной здесь пищей, свободной от фолликулина.

Казеин . . . . .	100 г
Рисовый крахмал . . . . .	300 »
Солевая смесь . . . . .	25 »
Твердый арахидный жир . . . . .	65 »
Фуллерова земля } . . . . .	2 »
Витамин В <sub>1</sub> }	
Белок куриного яйца, коагулированный . . . . .	1 »
Каротин . . . . .	10 γ
Вигантол (эргостерин = 0,4γ) . . . . .	—

При этом основном рационе фолликулин в моче не обнаруживается (найденно до 5 М. Е. в литре).

5 половозрелых крыс с общим весом в 1 820 г получили в течение 5 дней прибавку к основному, свободному от фолликулина, рациону в общей сложности 100 г сырой говядины. Выделенные количества мочи составили 588 см<sup>3</sup>. Анализ на гормон не дал повышения содержания гормона, так что в литре мочи не было найдено даже 10 М. Е. фолликулина.

*Следовательно, выделяющиеся в моче небольшие количества фолликулина образуются не из пищи.*

Вне всякого сомнения, продуцируемый во время половой зрелости фолликулиновый гормон образуется в женской половой железе. С началом функции яичника содержание фолликулина повышается в 10—20 раз. В следующей главе будет сообщено, что семенник также способен продуцировать большие количества фолликулина. Мы могли бы думать, что, наряду с гонадной выработкой, имеет место еще и внегонадный фолликулиновый обмен, который, независимо от половой функции, обуславливает выделение фолликулина в количестве от 5 до 30 М. Е. на литр мочи. За внегонадное происхождение фолликулина говорит также повышенное содержание фолликулина в карциноматозной ткани. П. Зильберштейн, О. О. Фелльнер и П. Эпгель (P. Silberstein, O. O. Fellner и P. Engel) (2) нашли в карциноме человека около 84 М. Е., в карциноме и саркоме мыши 200 М. Е.; С. Леуе, В. Рауденбуш и Г. Е. Фосс (S. Loewe, W. Raudenbusch и H. E. Voss) (3) в чистой раковой ткани мужчины нашли 277 М. Е. на 1 кг. Особо следует упомянуть, что Леуе (4) и его сотрудники нашли фолликулин и в выделениях кастратов, так, в моче вола 0,25 М. Е. на литр, в кале кастрированного петуха больше 10 М. Е. на 1 кг. Леуе наиболее вероятно полагает, что гормон, найденный в выделениях травоядных, происходит из пищи, но, с другой стороны, не исключена возможность, что в теле кастрата гормон может синтезироваться внегонадно, в еще неизвестном месте, из еще неизвестных исходных соединений.

На основе наших исследований мы полагаем, что на протяжении всей жизни имеет место внегонадный фолликулиновый обмен, что, кроме того, в годы половой функции в женском организме присоединяется специально гонадное продуцирование, которое прекращается после угасания половой функции. Какую именно функцию выполняет и имеет ли ее внегонадно образованный фолликулин, мы еще сказать не можем. В кульминационном пункте женской половой функции, во время беременности, наступает особенное повышение выработки и выделения фолликулина, которое обусловлено продуцируемым в плаценте плацентарным фолликулином.

Подводя итог настоящим исследованиям, мы получаем:

1. Фолликулин, выделяемый в женском и мужском организме в незначительных количествах (5—10 М. Е. на литр мочи) в любом возрасте, возникает в организме эндогенно, но внегонадно.

2. Небольшие количества фолликулина, выделяемые в каждую мочу, возникают не из пищи.

3. Фолликулин образуется в организме тремя различными путями: в гонадах, вне гонад и плацентарно.

1. Zondek, B. u. v. Euler, H.: Scand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) 67, 259 (1934).
2. Silberstein, P., Fellner, O. O. u. Engel, P.: Krebsforsch. 35, 420 (1932).
3. Loewe, S., Raudenbusch, W. u. Voss, H. E.: Biochem. Z. 249, 443 (1932).
4. Loewe, S., Raudenbusch, W., Voss, H. E. u. Lange, F.: Ebenda 250, 50 (1932).

## Глава 15

## ФОЛЛИКУЛИН В МУЖСКОМ ОРГАНИЗМЕ

Мы только что рассмотрели, что в моче каждого человека, независимо от пола и возраста, выделяется небольшое количество фолликулина (5—30 М. Е. в литре). Ко времени полового созревания выделение гормона повышается, у женщины почти в 20 раз, у мужчины — около 5—10 раз. Массовое выделение фолликулина происходит при беременности, как это было уже кратко указано на стр. 55 и 78, и будет более подробно описано в главе 35.

Вначале считали, что сильное перепроизводство гормона обязано гемохориальной плацентации, так как А ш г е й м и я (1927) (1) нашли, что повышенное выделение гормона в период беременности происходит лишь у человека и обезьян. От этого представления нужно сейчас отказаться, так как я (1930) (2) нашел еще большие количества гормона в моче жеребых кобыл, которые обладают не гемохориальной, а эпителиохориальной плацентой. Мои исследования последнего времени (1934) (3) показывают, что массовая выработка эстрогенного гормона вовсе не является характерной для беременности, так как наибольшие количества фолликулина образуются в половых железах мужского организма (Equidae, стр. 81). Жеребец выделяет огромное количество женского гормона, больше чем жеребая лошадь и немного больше, чем беременная женщина! Впервые д-р Г е й с с л е р (E. Häussler) в лаборатории Гофман-ля-Рош (Hoffmann-la-Roche) в Базеле установил наличие высокого содержания гормона в моче жеребца<sup>1</sup>.

На основании моих анализов содержание фолликулина в моче жеребцов колеблется между 10 000 и 4 000 000 М. Е. в литре. Эти колебания возможно основываются на том, что исследовалась моча, добытая в разное время дня. Далеко не безразлично, выпила ли лошадь пезадолго до взятия мочи 10—20 л воды или нет. У меня создалось впечатление, что происхождение животного также имеет значение. Я исследовал мочу животных из Швеции и из Швейцарии, причем в моче, полученной от животного из Швейцарии, было найдено большей частью высокое содержание гормона. Возможно, что это было лишь случайным явлением. Чтобы определить среднее содержание гормона в моче, нужно было установить гормональный титр по большому количеству мочи. Поэтому были обработаны 37 л мочи от четырех жеребцов. После подкисления серной кислотой, на конго-рот, моча кипятилась и полностью экстрагировалась бензолом. Таким образом были получены 310 г неочищенного гормона<sup>2</sup>, который в основном состоял из бензойной кислоты. Анализ показал наличие 170 000 М. Е. в литре мочи жеребца. Так как жеребец за сутки выделяет почти 10 л мочи, то суточное выделение фолликулина равно 1 700 000 М. Е.

Я называю эстрогенный гормон из мочи жеребцов фолликулином, так как установлена его полная идентичность с  $\alpha$ -фолликулином, изолированным из мочи беременных женщин и жеребых кобыл (Г е й с л е р, Д е л о ф е и Ф е р р а р и).

Эти количества фолликулина в моче мужской особи особенно велики, если сравнить их с содержанием гормона у других животных. Так как результаты анализов сходных веществ, как это указывает в своих работах Б у т е н а н д т, могут заметно варьировать у различных исследователей, то я привожу для сравнения в табл. 15 собственные анализы.

<sup>1</sup> К ю с т [Dtsch. tierärztl. Wschr. 21. 336 (1932)] при проверке моей реакции на беременность, описанной в конце книги в отношении лошадей, исследовал также мочу 19 жеребцов и нашел реакцию постоянно положительной. Нужно отметить, что К ю с т не исследовал дальше этот удивительный результат и поэтому не мог установить повышенного содержания фолликулина в моче жеребцов.

<sup>2</sup> Материал в мое распоряжение был любезно предоставлен Гофманом-ля-Рош.



Таблица 15

## Фолликулин в моче

	В литре М. Е.	За сутки М. Е.
Жеребец . . . . .	170 000	1 700 000
Кобыла . . . . .	200	2 000
Жеребая кобыла . . . . .	100 000	1 000 000
Половозрелая женщина . . . . .	30—200	45—300
Беременная женщина . . . . .	10 000	15 000

Поразительно то, что жеребец выделяет в день в 5 666—37 777 раз больше гормона, чем половозрелая женщина. Моча, выделенная жеребцом за день, содержит почти в 400 раз больше фолликулина, чем моча половозрелой женщины, собранная за 4 недели.

Моча жеребца содержит в 17 раз больше гормона (в литре), чем моча женщины в первые месяцы беременности, и в 3—4 раза больше, чем моча, взятая в последние дни беременности, когда выделение фолликулина достигает своего максимума.

### МАССОВОЕ ВЫДЕЛЕНИЕ ФОЛЛИКУЛИНА — ХАРАКТЕРНОЕ СВОЙСТВО САМЦОВ EQUIDAE

Так как в моче жеребца обнаруживается такое большое количество фолликулина, то возникает вопрос, не происходит ли и у других мужских особей сильно повышенная экскреция женского гормона. Исследования показали (табл. 16),

Таблица 16

## Фолликулин в моче животных

Самец	В литре мочи М. Е.
Бык . . . . .	Меньше чем 333
Дромадер . . . . .	» » 333
Жирафа . . . . .	» » 333

что в моче самцов содержится меньше чем 333 М. Е. фолликулина в литре. Выделение больших количеств гормона является таким образом свойством Equidae.

Сравнительные исследования (табл. 17) приводят к заключению, что фолликулин у различных самцов Equidae варьирует в количестве. Наивысшая концентрация гормона имеет место у лошади, затем у зебры. Содержание гормона у осла уже значительно ниже, но даже карликовый осел выделяет 1 000 М. Е. на литр мочи, следовательно, еще почти в 3 раза больше, чем половозрелая женщина. У мула, являющегося результатом скрещивания осла с лошастью, отличающегося бесплодием, выделение фолликулина еще относительно высоко. Equidae в гормональном отношении представляют из себя обособленную группу, как это показано мною и в отношении беременности у этих животных (см. гл. 35).

Таблица 17

## Фолликулин в моче

Животные	В литре мочи М. Е.
Зебра . . . . .	36 000
Зебра Грэви . . . . .	40 000
Осел . . . . .	3 300
Княнг (азиатский дикий осел) . . . . .	3 300
Сардинский карликовый осел . . . . .	1 000
Мул . . . . .	1 000

## СЕМЕННИКИ ЛОШАДИ И ВЫРАБОТКА Фолликулина

Массовое выделение фолликулина я нашел только в моче жеребца, но не мерина. У мерина анализы в большинстве случаев указывают на содержание гормона меньшее, чем 333 М. Е. в литре. В одном случае было 333 М. Е., в другом 1 000 М. Е. Низкое содержание гормона я нашел у молодых жеребцов. У одного жеребенка 2½ лет я нашел 500 М. Е., у другого, немного постарше, — 6 000 М. Е. в литре мочи. Следовательно, моча мерина содержит только 0,2—0,6% гормона мочи жеребенка и 0,3—3,5% того количества гормона, которое обнаруживается в моче жеребца.

Тот факт, что повышенное содержание фолликулина прекращается после кастрации и что продукция фолликулина у неполовозрелых животных много меньше, чем у половозрелого жеребца, ведет к представлению, что за высокую выработку фолликулина ответственен семенник жеребца. Я имел возможность исследовать три семенника жеребца сейчас же после их экстирпации. Я имплантировал маленькие кусочки ткани (0,05—0,1 г) в мышцы бедра кастрированной мыши. Спустя 100 часов все животные пришли в течку. Отсюда следует, что семенник жеребца содержит в среднем 20 000 М. Е. фолликулина на 1 кг веса. Значительно более высокую концентрацию я получил при экстрагировании семенников. (Экстракция производилась сначала ацетоном на холоду, потом 12 часов ацетоном и 12 часов алкоголем в сокслетовском аппарате. Остаток известным путем переводился в масло и тестировался на кастрированных мышах.) На 1 кг ткани семенника было найдено 66 000 М. Е. фолликулина. В обоих семенниках половозрелого жеребца, весящих около 350 г, содержалось 23 100 М. Е. фолликулина.

Таким образом, получается своеобразное положение, что из известных нам органов семенник лошади наиболее богат фолликулином. Для сравнения я привожу анализы собственных исследований:

Таблица 18

Фолликулин в половых органах	
Семенник половозрелого жеребца . . . . .	23 100 М. Е.
Яичники половозрелой кобылы . . . . .	70 »
» » женщины . . . . .	40 »
Плацента человека . . . . .	5 000 »
» лошади . . . . .	5 000 »

Семенники половозрелого жеребца содержат, следовательно, фолликулина свыше чем в 500 раз больше, чем оба яичника половозрелой женщины, и свыше чем в 300 раз больше, чем в обоих яичниках взрослой кобылы. До сих пор плаценту (см. гл. 35) рассматривали в качестве органа наиболее богатого фолликулином. Однако она далеко превзойдена семенником жеребца. Оба семенника половозрелого жеребца, по сравнению с плацентой женщины или кобылы, содержат фолликулина в 4 раза больше. Высокое содержание женского полового гормона в мужских половых железах опять-таки является характерной особенностью Equidae. У других животных в семенниках находят лишь совсем небольшие количества фолликулина. Так, в семенниках быка я нашел меньше, чем 50 М. Е. фолликулина на 1 кг веса (см. стр. 56). Оба семенника половозрелого быка содержат, следовательно, меньше чем 0,09% фолликулина по сравнению с семенниками лошади, которые немного легче семенников быка (семенники быка — 420 г, лошади — 350 г).

**Придатки семенника.** В противоположность семенникам жеребца, придатки семенников содержат очень мало фолликулина. В обоих придатках весом в 5,4 г я нашел меньше чем 10 М. Е., в одном случае едва 50 М. Е.

**Кровь, кал.** Кровь жеребца содержит в среднем 500 М. Е. в литре, содержание гормона близкое содержанию гормона у беременной лошади.

Содержание фолликулина в кале жеребца значительно колеблется. Я нашел 1 000—10 000 М. Е. на 1 кг свежих фекасов.

### ГОРМОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПОЛА У ЛОШАДИ ПО МОЧЕ

Высокие концентрации фолликулина можно найти лишь в моче жеребцов, но не кобыл. В своих прежних исследованиях я нашел в моче у 9 непокрытых кобыл меньше чем 1 660 М. Е. в литре. Испытаний на наличие меньших кон-

центраций не производилось. В моче 17 холостых кобыл (случайных, по незажеребевших) я нашел в одном случае 1 660 М.Е. фолликулина в литре. У остальных лошадей содержание гормона было более низкое. Следовательно, в моче кобылы содержится самое большое 1,2% того количества гормона, которое выделяется в мочу у жеребца.

*Итак, кобыла выделяет небольшое количество, жеребец — большие количества женского гормона. Таким образом, получается парадоксальный факт, что по высокому содержанию в моче женского гормона можно распознать мужской пол у лошади! Если при гормональном анализе в 1 см<sup>3</sup> лошадиной мочи будет найдена лишь 1 М.Е. или еще меньше фолликулина, то это указывает на то, что моча происходит от кобылы. Если находят в 1 см<sup>3</sup> 10 М.Е. или больше, то дело идет о мужском организме. Таким образом возможна гормональная диагностика пола по определению наличия гормона противоположного пола.*

*Дифференцирование различных видов мочи, богатой фолликулином. Фолликулин известен как вещество, легко растворяющееся в органических растворителях. Взбалтывая мочу беременной женщины с эфиром или бензолом, можно экстрагировать значительные количества гормона. В противоположность этому, из нативной мочи жеребой кобылы, как я раньше сообщил (стр. 58—59), гормон не удаляется летучими растворителями. Это удается только тогда, когда мочу кобылы кипятят с кислотой или со щелочью. Для мочи жеребцов я нашел следующее: экстрагирование нативной мочи эфиром или бензолом позволяет, в противоположность моче жеребой кобылы, извлечь гормон, однако в эфир переходят лишь 10—25% фолликулина. Основная масса гормона экстрагируется лишь тогда, когда подкисленную мочу несколько минут кипятят перед экстрагированием. По отношению к растворителю, не смешивающемуся с водой, возможно, следовательно, различить разные виды мочи, богатые фолликулином. Если фолликулин при взбалтывании с эфиром или с бензолом большей частью переходит в растворитель, то мы имеем дело с мочой беременных женщин. Если эфирный экстракт из нативной мочи свободен от гормона, то мы имеем дело с мочой жеребой кобылы, если гормон переходит в растворитель (эфир, бензол), то мы имеем дело с мочой жеребца. Моча должна быть взята для исследования свежей.*

*Изменение растворимости гормона должно иметь место в организме и помимо тех мест, где он образуется. Я мог экстрагировать гормон при помощи эфира или бензола из семенников и плаценты лошади!*

Что касается растворимости в алкоголе или ацетоне, то гормон из нативной мочи жеребца ведет себя совершенно подобно гормону из мочи кобылы и человека. Осаждая нативную мочу спиртом или ацетоном, удается из осадка, оставшегося после выпаривания фильтрата, гормон перевести в раствор при помощи спирта или ацетона (см. стр. 59).

*Другие гормоны в моче жеребцов.* После установления высокого содержания фолликулина в моче жеребцов надлежало исследовать ее на другие половые гормоны. Достоин внимания, что содержание мужского полового гормона, в противоположность другим млекопитающим, не повышено, достигая едва 8—10 петушиных единиц в литре. Согласно представлению, изложенному на стр. 86, я допускаю, что в семеннике лошади, по сравнению с другими мужскими организмами, имеет место во много раз повышенный синтез мужского полового гормона и что жеребец, превращая избыток гормона в фолликулин, делает его неактивным и быстро выводит из организма. Гонадотропный гормон (пролан) и гормон желтого тела (прожестин) в мочу жеребцов не выделяются.

### **БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ГОРМОНА ИЗ МОЧИ ЖЕРЕБЦА**

Чтобы показать идентичность эстрогенного гормона из мочи жеребца с фолликулярным гормоном, необходимо прежде всего испытать биологические свойства гормона.

#### **а) Действие на матку инфантильного кролика**

Пятидневной инъекцией 0,1 см<sup>3</sup> нативной мочи жеребца можно вызвать у инфантильного животного весом в 600 г и в особенности у ювенильного организма весом

в 12—1 400 г сильную стимуляцию мускулатуры матки (гиперплазию) и сильную пролиферацию слизистой матки. Подобные же результаты получаются и с неочищенным гормоном, экстрагированным из мочи эфиром или бензолом. Следует привести некоторые опыты.

Таблица 19

*Действие гормона из мочи жеребца на кролика*

№ опытов	Вес кроликов (в г)	Количество введенн. гормона (в М. Е.)	Вес матки (в г)	Вес влагалища (в г)	Инфицировано на протяжении дней
1	600	Контрольн. животное	0,04	0,09	—
2	580	»	0,05	0,04	—
3	600	80	1,3	0,14	5
4	675	170	2,14	0,64	5
5	670	360	1,9	1,20	12
6	670	400	2,3	1,10	12
7	1 270	Контрольн. животное	0,47	0,15	—
8	1 260	100	1,65	0,2	5
9	990	150	1,40	0,4	5
10	1 200	425	1,80	0,5	5
11	1 310	1 200	3,20	1,2	12
12	1 190	1 720	4,28	2,1	12
13	1 150	2 880	3,05	1,15	12
14	1 200	6 120	5,48	2,48	12

Как видно из табл. 19, путем инъекции мочи жеребца или введения фолликулина, экстрагированного из мочи, можно вызвать исключительно сильную стимуляцию роста гениталий крольчихи. Матки инфантильных и ювенильных животных выглядят так, как при ранней беременности. Усиление роста при наличии индивидуальных различий в реакции не всегда идет параллельно введенной дозе гормона. Удивительно, что пятидневной инъекцией 0,2 см<sup>3</sup> мочи жеребца можно вызвать увеличение размера матки инфантильного кролика с 0,04 г до 2,14 г, т.е. увеличение веса в 53 раза. Реакция влагалища на фолликулярный гормон никогда не бывает так сильна, как реакция матки. Все же введением 0,2 см<sup>3</sup> мочи жеребца в течение пяти дней можно вызвать семикратное увеличение веса влагалища. Особенно поразительны изменения, наступающие при более дли-

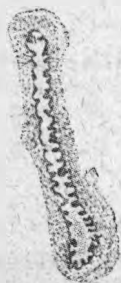


Рис. 38. Вагина инфантильного кролика (контрольное животное).



Рис. 39. Вагина инфантильного кролика после 12-дневной инъекции по 3 см<sup>3</sup> мочи жеребца. Гиперплазия мускулатуры, гиперпролиферация слизистой оболочки с полипозным разрастанием.

тельной инъекции мочи. После 12-дневной инъекции 3 см<sup>3</sup> мочи жеребца матка весит вместо 0,47 г — 5,48 г, влагалище вместо 0,15 г — 2,48 г. При этом происходит действительный рост маточной мускулатуры, что видно из того, что количество ядер как продольной, так и кольцевой мускулатуры удвоено и даже увеличено больше чем в два раза.

Уже введением малых количеств гормона вызывается мощная пролиферация слизистой матки и влагалища. Более продолжительная инъекция мочи, в течение 12 дней, ведет к гиперпролиферации слизистой. При этом в слизистой вагины находят прямо-таки полипозные образования (рис. 38 и 39), слизистая матки проявляет сильно выраженное разрастание (рис. 40 и 41). Слизистая может так измениться, что я, благодаря ее прямо-таки ворсинчатому строению (гиперпролиферация), долгое время предполагал наличие прожестина в моче. Я употребил описанный Алленом и Мейером метод отделения фолликулина от прожестина, однако не смог привести верного доказательства присутствия прожестина в моче жеребца.

#### б) Действие на молочные железы

В дальнейших опытах изучалось влияние фолликулина из мочи жеребцов



Рис. 40. Матка инфантильного кролика (контрольное животное).

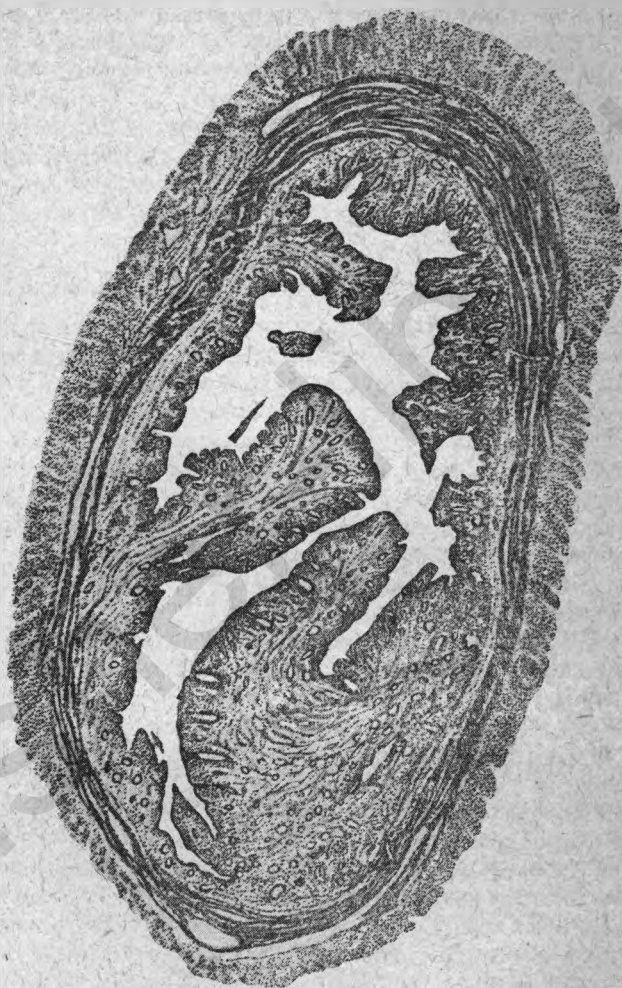


Рис. 41. Матка инфантильного кролика после 12-дневной инъекции по 3 см<sup>3</sup> мочи жеребца. Гиперпролиферация слизистой оболочки.

на вторичные половые признаки, именно на молочные железы. Опыты проводились с нативной мочой или с добытым из нее очищенным препаратом. Самцы морской свинки весом в 400 г получали ежедневно по 50—100 или 300 М.Е. После 17-дневного введения фолликулина молочные железы набухли, напряглись, соски сильно увеличились. Самцы приобрели молочные железы, какие имеет самка в период беременности. После 14-дневной инъекции гормона доза его была уменьшена на 90%. Несколько дней спустя у всех животных наступила секреция. Сначала выделилось молоко, несколько дней спустя — молоко. Мы поддерживали секрецию 4 недели, после чего опыты были прекращены. Итак, удавалось вызвать лактацию у самца уже 1 000 М. Е. фолликулина — 6 см<sup>3</sup> мочи жеребца. Но при этой дозе выделялась лишь



молозивоподобная жидкость, при удвоенной дозе, т. е. при 2 000 М.Е., отвечающих 12 см<sup>3</sup> мочи, можно было вызвать выделение настоящего молока.

При помощи фолликулина из мочи жеребца я мог вызвать в молочной железе вторую типичную для гормона фолликулина реакцию — «гиперпигментацию» грудных сосков и ареол, по интенсивности отвечающую изменениям, наступающим у беременной женщины. Б л о х и Ш р а ф л ь (В. Bloch и А. Schrafl) (5), используя чистый фолликулярный гормон, фолликулин — менформон, или эстрогландол, — смогли вызвать гиперпигментацию как при введении гормона парентерально, так и при даче его per os. Действие гормона выражается в активации и усилении уже имеющихся налицо пигментобразующих потенций. На альбипотических сосках или полностью лишенных пигмента местах, лишь частично окрашенных, ареол, пигментация не появлялась. Гиперпигментирующее действие фолликулина обуславливается, по Б л о х у и Ш р а ф л ю, активацией и увеличением количества пигментобразующего фермента допаоксидазы, находящейся в меланобластах. Все или почти все базальные клетки реагируют с допа положительно и проявляют древо-видно-разветвленные формы. Весь эпидермис вместе с роговым слоем содержит большое количество меланина.

### в) Антимаскулинное действие

Подобно фолликулину, происходящему из других источников, гормон из мочи жеребца вызывает антимаскулинное действие (см. стр. 75). Исследование проводилось на самцах крысы весом в 60—70 г. После 3-недельного введения фолликулина из мочи жеребца можно установить отчетливое уменьшение веса семенников. При определении соотношения веса тела к весу семенников получалась величина равная 20, что выражало отставание веса семенников (стр. 77).

В итоге мы приходим к следующим выводам: *эстрогенный гормон из мочи жеребца, выделяющийся в таком большом количестве, имеет биологические свойства, совершенно одинаковые с фолликулярным гормоном. Подобно фолликулярной жидкости, кристаллическому гормону, полученному из мочи беременных женщин и жеребых кобыл, гормон из мочи жеребца вызывает типичную для фолликулярного гормона реакцию эструса у кастрированных животных, гиперплазию мускулатуры матки и влагалища, пролиферацию слизистой матки, рост и секрецию молочных желез, гиперпигментацию молочных желез, антимаскулинное действие.*

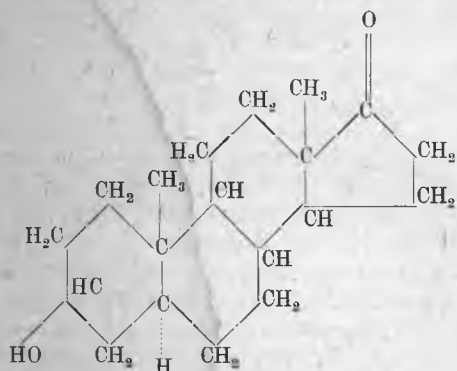
### ОТНОШЕНИЕ МУЖСКОГО ПОЛОВОГО ГОРМОНА К ЖЕНСКОМУ

Данные относительно содержания гормона у жеребца не могут не иметь значения для проблемы полового гормона. Поразительно и прежде всего совершенно непонятно, что такие большие количества женского гормона выделяются мужским организмом и что мужские половые железы у определенного рода животных представляют собой ткани со столь высоким содержанием женского гормона, что превосходят в этом все прочие известные нам ткани. Мы нашли, что нужно еще раз повторить, что в двух семенниках жеребца содержится 23 000 М.Е., в обоих же яичниках половозрелой кобылы только 40 М.Е. (всего 0,17%) женского гормона. В мочу жеребца выделяются 170 000 М.Е., в мочу женского организма (кобыла) всего лишь 200 М.Е. (следовательно, всего 0,1%). Если бы присутствие эстрогенного гормона было бы установлено при помощи цветной реакции, то, при наличии таких больших количеств этого гормона в семенниках жеребца и при отсутствии этого вещества или столь малом его количестве в яичниках кобылы, можно было бы прийти к заключению, что вещество, найденное в семенниках жеребца, есть мужской половой гормон. Однако, на основании действия его на женский половой аппарат и химической идентификации, твердо установлено, что гормон, продуцируемый в семенниках и выделяющийся в таком большом количестве в мочу в мужском организме, именно только у Equidae, есть действительно женский гормон ( $\alpha$ -фолликулин).

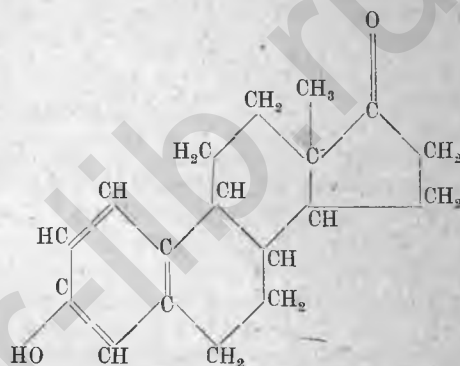
Интересен факт, что при помощи фолликулина, циркулирующего в таких больших количествах в организме самцов Equidae, можно вызвать у других самцов (самца морской свинки) выраженный феминизирующий эффект — рост молочной железы и

секрецию молока, в то время как у самих самцов Equidae этого не происходит. Нужно допустить, что у самцов Equidae имеется особый механизм, тормозящий действие женского полового гормона.

Как можно себе объяснить присутствие таких больших количеств женского гормона в мужском организме? Мы видели, что небольшие количества эстрогенного гормона можно найти как в семенниках (30 М.Е. на 1 кг веса), так и в крови и в моче (50—200 М.Е.) мужского организма (см. стр. 56 и 77), в то же время в моче женщины и самок животных постоянно имеется в довольно больших количествах мужской половой гормон (Леве, Чернинг). Мужской и женский гормоны неизменно находят вместе<sup>1</sup>. Бутенандт, которому мы обязаны получением кристаллического мужского гормона (androsteron) и установлением его структурной формулы<sup>2</sup>, показал близкое химическое родство обоих половых гормонов, определив, что мужской половой гормон своей формулой должен отвечать полному продукту гидрирования женского гормона. Вероятно, мужской половой гормон, кроме того, содержит больше, чем женский, характерных для скелета стерина метиловых групп.



Мужской половой гормон  
(Androsteron)  $C_{19}H_{30}O_2$



Фолликулярный гормон  
(Фолликулин)  $C_{18}H_{22}O_2$

Установление этой исключительно близкой химической связи между мужским и женским гормонами побудило Бутенандта указать на возможность превращения в организме одного гормона в другой.

Особенно хорошо можно себе представить естественный переход мужского гормона в женский на основании общей химической картины строения стерина.

Данные по моче жеребцов привели меня (6) к следующему представлению о связи между половыми гормонами. Имеющийся постоянно в мужском организме женский гормон является физиологическим продуктом обмена половых гормонов, этот обмен протекает у обоих полов принципиально одинаково, причем из неизвестного еще строительного материала синтезируется сначала мужской половой гормон, который при образовании женского гормона является вторичным продуктом. Специфическая половая дифференциация определяется только посредством количественной регуляции этого вообще действующего обмена веществ.

Данные, полученные на 7 самцах Equidae, дают, по моему мнению, биологическое подкрепление этой гипотезе. У жеребцов существует взаимная связь между мужским и женским гормонами, что следует из того, что сильное перепроизводство женского гормона наступает лишь в период половой зрелости жеребца, следовательно, только во время выработки мужского гормона. Можно себе представить, что в семенниках жеребца, по сравнению с другими самцами, имеет место увеличенный во много раз синтез мужского полового гормона и что жеребец инактивирует этот избыток

<sup>1</sup> Женская моча содержит в литре 5—8 петушиных единиц мужского гормона (андростерона), следовательно, несколько меньше, чем моча мужчины. Мужская моча может содержать до 200 М.Е. фолликулина в литре, следовательно, почти то же количество, что и женская моча.

<sup>2</sup> Замечание при корректуре: окончательное доказательство правильности формулы Бутенандта, так же как и ясное представление о стеринах конфигурации андростерона, принесла замечательная работа Л. Ружичка и его сотрудников (L. Ruzicka и др.), который получил андростерон и его стереоизомеры расщеплением гидрированных стерина.

выработанного гормона, превращая его в женский и быстро его выделяя. Почему это количественное повышение имеет место именно у Equidae, нельзя ничего сказать.

Упомянутый факт постоянного нахождения в женском организме мужского гормона можно свободно объяснить в свете моей гипотезы тем, что мужской гормон является предварительной стадией образования женского гормона. Постоянное наличие женского гормона в мужском организме можно вразумительно объяснить тем, что часть мужского гормона, образовавшегося в организме, преобразуется далее в женский. Мужской гормон являлся бы для женского организма предварительной стадией, женский гормон в мужском организме — одним из производных продуктов гормона, специфического для данного пола.

Изолированные Жираном (Girard) из мочи жеребой кобылы продукты дегидрирования (эквилин, гишпулин и эквиленин) должны были бы представлять известные в настоящее время конечные звенья ряда производных мужского гормона.

В предшествовавшей главе было показано, что и вне половых желез может иметь место фолликулиновый обмен.

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 15

1. Aschheim, S. u. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1928, Nr 30 u. 31.
2. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1930, Nr 49, 2285.
3. Zondek, B.: Nature (Lond) 133, 209 (1934).
4. Allen, W. H. a. Meyer, R. K.: Amer. J. Physiol. 106, 55 (1933).
5. Bloch, B. R. u. Schrafl, A.: Arch. f. Dermat. 165, 268 (1932).
6. Zondek, B.: Nature (Lond) 133, 494 (1934).

### Глава 16

## СУДЬБА ФОЛЛИКУЛЯРНОГО ГОРМОНА (ФОЛЛИКУЛИНА) В ОРГАНИЗМЕ

В то время как у некоторых гормонов (например, адреналина, питоцина, интермедины, инсулина) биологическое действие в организме наступает через короткий срок после введения гормона, форма реакции на половые гормоны (пролактин, фолли-

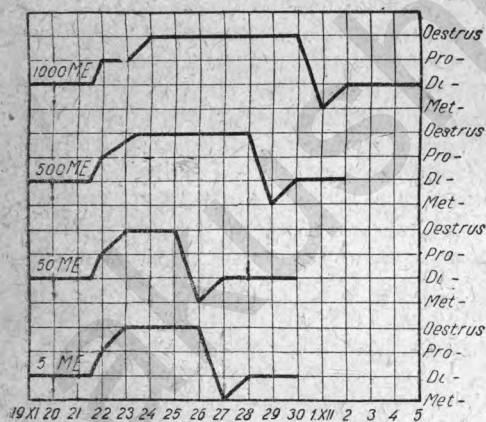


Рис. 42. Фолликулин в водном растворе.

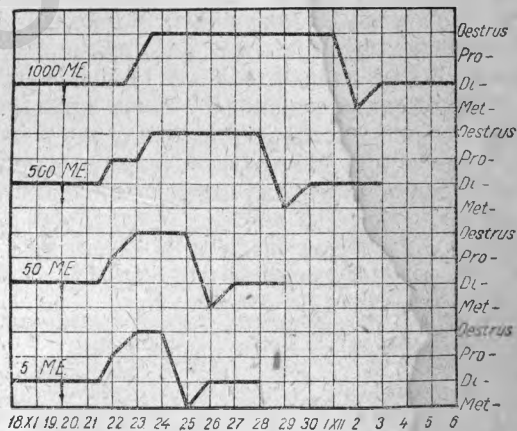


Рис. 43. Фолликулин в масляном растворе.

кулин, прожестин) характеризуется тем, что между введением гормона и видимым его действием протекает более или менее длительный отрезок времени. Этот интервал нельзя сколько-нибудь значительно изменить и увеличением дозы гормона. Для фолликулярного гормона (фолликулина) это демонстрируют кривые (рис. 42 и 43). Опыты проводились так, что на протяжении 36 часов в возрастающих дозах инъецировался фолликулин ( $\alpha$ -гормон) в водном растворе (20/XI и 21/XI). Не наблюдается существенного различия в реакции при введении кастрированной мыши 5 М.Е или 200-кратного количества фолликулина (1 000 М.Е.). У всех животных, самое раннее вечером на 3-й день опыта (22/XI), наступает проэструс, на 4—5-й день

опыта — полный эструс. Даже при введении фолликулина в масляном растворе (рис. 43) в возрастающих количествах интервал времени существенно не отличается, — между введением гормона и его действием должно пройти по меньшей мере 55 часов. Напротив, длительность биологической реакции зависит, по видимому, от дозы гормона. Так, полная стадия течки при инъекции 5 М. Е. фолликулина в водном растворе длится 72 часа, при 1 000 М. Е. — 144 часа, при 5 М. Е. в масляном растворе — 24 часа, при 1 000 М. Е. — 180 часов. Следовательно, существен факт, что между введением гормона и его действием должен пройти определенный срок, который не может быть укорочен, даже повышением дозы гормона.

Что происходит с фолликулином в организме в период между введением и началом его действия? Накапливается ли он в организме, инактивируется или разрушается? Вопрос о судьбе фолликулина в организме до сих пор мало изучался и изложенные ниже литературные данные разноречивы.

### ВЫДЕЛЕНИЕ ФОЛЛИКУЛИНА В МОЧУ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ФОЛЛИКУЛИНА

Чтобы выяснить судьбу фолликулина в организме, было испытано прежде всего, выделяется ли введенный *per os* и парентерально фолликулин в мочу и в каком отношении стоят друг к другу введение и выведение гормона. При моих прежних исследованиях с интермедином, с гормоном средней доли гипофиза (см. прилож.), было показано, что инъцированный кролику интравеннозно интермедин уже через короткий промежуток времени не обнаруживается ни в крови, ни в моче, так что необходимо допустить быструю инактивацию, разрушение или откладывание гормона про запас. В настоящее время интермедин относят к гормонам, биологическое действие которых (пигментные клетки) наступает вскоре после введения гормона, так что быстрое выведение неудивительно. Каковы же отношения при фолликулине? Этот вопрос исследовался как в опытах на животных, так и на человеке.

### Опыты с крысами

Каждое из исследований проводилось на 5 половозрелых крысах, которые находились в камере для изучения обмена веществ. Камера устроена была так, что моча и феес могли быть получены изолировано при помощи приспособления в виде сита. Для опытов со скармливанием применялся  $\alpha$ -фолликулярный гормон, добытый из мочи кобылы (1 М.Е. = 0,1  $\gamma$ ). Гормон растворялся в масле и животным скармливалось масло. Моча крыс собиралась несколько дней и в нативном виде инъцировалась мышам, или же моча после подкисления HCl (до кислой реакции на конго) кипятилась, исчерпывающе экстрагировалась бензолом и остаток после отгонки бензола титровался известным образом.

а) *Скармливание фолликулинового масла.* Опы т 1. 5 половозрелых самок крыс получали *per os* в виде однократной дозы по 400 М. Е. фолликулинового масла, всего 2 000 М. Е. В моче, собранной за 72 часа, было обнаружено меньше чем 100 М. Е. Следовательно, из введенного количества фолликулина выделилось меньше чем 5%.

Опы т 2. 5 половозрелых самок крыс получали *per os* 1 660 М. Е., всего, следовательно, 8 330 М. Е. фолликулина в масле. Выделение составило:

День	Выделение в процентах
1—3	Меньше чем 2
4—6	» » 0,6
7—9	» » 0,6

Опы т 3. 5 половозрелых самцов крыс получили *per os* по 400, всего, следовательно, 2 000 М. Е. фолликулина. Выделение фолликулина составило в моче, собранной в течение 72 часов, меньше чем 5%.

Опы т 4. 5 половозрелых самцов крыс получили *per os* всего 10 000 М. Е. фолликулина в масле. В моче, собранной за 72 часа, было меньше чем 200 М. Е., следовательно, меньше чем 2% введенного количества гормона.

Опыты показывают, что введенный *per os* фолликулин практически вообще не выделяется в мочу у половозрелых крыс. При этом не было найдено различия между самцами и самками.

б) *Инъекция фолликулина.* В дальнейших опытах фолликулин ( $\alpha$ -гормон) в водном или в масляном растворе инъцировался подкожно половозрелым крысам и исследовалось выделение гормона.

Опыт 1. 5 половозрелых самок крыс получили в виде разовой дозы 2 000 М. Е. фолликулина (в водном растворе), всего, следовательно, 10 000 М. Е. Моча после кислого гидролиза (при кислой реакции на конго) экстрагировалась бензолом, причем было получено:

День	Выделение в процентах
1—3	Меньше чем 0,2
4—6	» » 0,2

Опыт 2. 5 половозрелых самок крыс получили подкожно 10 000 М. Е. фолликулина в масле (в виде разовой дозы), всего, следовательно, 50 000 М. Е. Выделено в мочу:

День	Выделение в процентах
1—2	Меньше чем 1 (0,5 полож.)
3—4	» » 1

Опыт 3. 5 половозрелых самок крыс получили 20 000 М. Е. фолликулина в масле (в виде разовой дозы), всего, следовательно, 100 000 М. Е. Выделение составило:

День	Выделение в процентах
1—3	Меньше чем 0,2
4—6	» » 0,2

Опыты показывают, что введенный подкожно фолликулин практически у крыс вообще не выделяется в мочу. Даже при введении отдельным крысам таких больших доз гормона, как 20 000 М. Е., фолликулин не переходит в мочу.

### Исследования у человека

Аналогичные опыты были проведены и над человеком, т. е. исследовалось выделение фолликулина после введения гормона *per os* или парентерально.

Опыт 1. Правильно менструирующая женщина 49 лет получила подкожно на протяжении 15 дней 540 000 М. Е. фолликулина в масляном растворе, следовательно, всего 54 мг кристаллического  $\alpha$ -фолликулярного гормона; выделение составило:

День	Введенное количество фолликулина (в М. Е.)	Выделение (в М. Е.)	Процент	
8—10/І 1934 г. . . . .	100 000	1 250	1,25	I
11—13/І . . . . .	120 000	2 400	2,0	II
14—16/І . . . . .	120 000	9 000	7,5	III
17—22/І . . . . .	200 000	3 200	1,6	IV
Всего . . . . .	540 000	15 850	2,93% = 3%	

Опыт 2. 35-летний, полный мужчина получил подкожно в виде разовой дозы 40 000 М. Е. фолликулина в масляном растворе (инъцировали 10/І 1934 г. в предобеденное время, в 10 часов). Моча собиралась 9 дней; выделение составило:

День	Выделение (в М. Е.)	Процент
10—12/І 1934 г. . . . .	Меньше чем 750	Меньше чем 1,90
12—16/І . . . . .	» » 700	» » 1,75
15—9/І . . . . .	» » 579	» » 1,50
	Меньше чем 2 047 М. Е.	Меньше чем 5,1%

Исследования показывают, что и у человека фолликулин выделяется в мочу лишь в небольшом количестве. 49-летняя женщина выделяет из 54 М. Е. лишь около 1,6 мг, т. е. только 3% гормона. Выделение гормона у мужчины составляет меньше 5%. Мне кажется важным тот факт, что между крысой и человеком существует различие в том отношении, что крыса практически вообще не выделяет фолликулина, человек же — в небольших количествах (3%). Повидимому, иные отношения у обезьян. Хотя Р. Т. Франк (R. T. Frank) и его сотрудники (1) не могли подтвердить дан-



ных А л л е н а, что введенный фолликулярный гормон у обезьян выделяется количественно, все же они нашли у двух зеленых обезьян (самца и самки), что подкожно инъцированный гормон выводится в мочу за 48 часов в количестве примерно около 20%. Сообразно этому выявляются следующие различия в отношении выделения парентерально введенного фолликулина: человек — 3%, обезьяна — 20%, крыса — 0%. Эти различия указывают, что данные, полученные на одном виде опытного животного, не должны обобщаться. Я неоднократно указывал на то, что выделение гормона у различных организмов может быть совершенно различным, так что при обобщении результатов, полученных на одном виде животных, можно прийти к ложным выводам. В этой связи я напоминаю, что мои исследования на Equidae показали, что эти животные в отношении полового гормона ведут себя совершенно иначе, чем все остальные млекопитающие.

В настоящих исследованиях не обращалось внимания на выделение гормона в феес, хотя мы благодаря работам З и б к е (Siebke) (2) знаем, что фолликулин во время менструального цикла выводится в феес почти так же точно, как в мочу. Я прекратил исследование испражнений крысы на фолликулин, так как величины, полученные при экстрагировании, не согласовывались между собой. Повидимому, в испражнениях крысы гормон так сильно связан адсорбцией, что экстрагирование протекает неравномерно и неточно. Как видно из дальнейших исследований (см. стр. 95), выделение подкожно введенного фолликулина в феес крысы может быть лишь минимальным, так что оно не должно приниматься во внимание.

У человека выделение в феес парентерально введенного фолликулина также играет лишь небольшую роль, как это вытекает из фундаментальных работ Т а г е К э м п а и К э й П е д е р с е н-Б ь е р г а а р д а (Tage Kemp и Kaj Pedersen Vjergaard) (3). Авторы провели свои исследования на мужчинах, которым они инъцировали подкожно 9 000 или 11 250 М. Е., следовательно, были применены значительно меньшие количества гормона, чем в моих опытах. При этом оказалось, что из 9 000 М. Е. в мочу выделилось только 250 М. Е. (2,8%) и 35 М. Е. (0,4%) в феес. У второго подошного субъекта из 11 250 М. Е. фолликулина с мочой было выведено только 297 М. Е. (2,6%) и с феес — 162 (1,4%). Когда я при введении 540 000 М. Е. фолликулина нашел выделение гормона в мочу у одной женщины равным 3%, то этот процент точно согласуется с процентом, указанным К э м п о м и П е д е р с е н-Б ь е р г а а р д о м, который они нашли после введения мужчине в 50 раз меньшей дозы. Следовательно, выделение, равное 3%, повидимому, представляет собой максимум выделения гормона. Обращает на себя внимание тот факт, что при этом не существует различия между мужчиной и женщиной. Следует упомянуть, что К э м п и П е д е р с е н-Б ь е р г а а р д при введении фолликулина р е g o s нашли значительно повышенное выделение его в феес. Значения колебались между 4,1 и 14,3%. Это повышенное выделение нужно, повидимому, отнести за счет того, что фолликулин, введенный человеку р e g o s, частично перезорбированный выводится с феес. При этом опять-таки существует различие по сравнению с крысой, которая вообще не выделяет в феес введенный р e g o s фолликулин, как это вытекает из более поздних исследований.

В какой форме выделяется гормон в мочу? Мы выявляем гормон по его эстрогенному действию. Эта реакция, как мы теперь знаем, может быть вызвана различными веществами, но химически принадлежащими к одной группе. Естественно допущение, что обнаружение в моче столь незначительных количеств гормона обусловлено тем, что биологически высокоактивный  $\alpha$ -фолликулярный гормон (1 М. Е. = 0,1  $\gamma$ ) каким-то путем преобразуется в организме в вещество со слабым эстрогенным действием и в таком виде выделяется в мочу. М э р р и э н, Б у т е н а н д т и Г и л ь д е б р а н д, как и Д о й з и, изолировали из мочи беременных и плаценты особое кристаллическое вещество, гидрат фолликулярного гормона,  $C_{18}H_{24}O_3$ . Оно содержит в молекуле больше элементов воды, чем фолликулярный гормон, и отличается от гормона более слабым действием; сила его действия достигает лишь 1% силы действия гормона (см. стр. 61).

Так как после введения фолликулина в мочу отделяются лишь небольшие количества гормона, которые по своей биологической активности немного соответствуют гидрату фолликулярного гормона, то я предположил, что гормон, благодаря при-

соединению воды, возможно, преобразуется в организме в гидрат и, как таковой, выделяется в мочу. К о л л и ц, Б р а у н и Т о м с о н (4) нашли следующее биологическое различие между гормоном и гидратом гормона. В то время как у кастрированного животного гормон производит эстрогенное действие в 100 раз более сильное, чем гидрат, оба вещества на инфантильных животных при одной и той же дозировке дают почти один и тот же результат в смысле эстрального действия. Но если инфантильных крысят кастрировать, то гидрат оказывается слабо активным, и высокая активность гормона вновь проявляется лишь после имплантации яичников. Таким образом, яичники у инфантильных животных обладают способностью преобразовывать в организме гидрат в гормон.

Если существуют такие различия между гормоном и гидратом в отношении действия на кастрированных и некастрированных животных, то при помощи испытания на кастрированной половозрелой мыши, с одной стороны, и на инфантильной некастрированной крысе, с другой стороны, можно отличить гормон от гидрата. Если в растворе находится гидрат, то при стандартизации на инфантильных крысах должен быть найден более высокий титр, чем в случае стандартизации на кастрированной половозрелой мыши. Так как различие между гормоном и гидратом очень велико (100 : 1), то таким образом можно будет решить, обусловлен ли найденный эстральный эффект гормоном или гидратом.

Чтобы решить, не является ли эстрогенное вещество, выделяющееся в мочу после введения больших доз фолликулина, гидратом гормона, собранная моча испытывалась как на взрослых половозрелых мышках, так и на инфантильных крысах. При этом при титрации не было получено никакого различия. Следовательно, моча животных и человека, выделенная после инъекции фолликулина, вызывает в одних и тех же количествах эструс у инфантильного некастрированного (крыса) и у кастрированного половозрелого (мышь) животного. Отсюда вытекает, что выделенное в мочу после подкожного введения фолликулина эстрогенное вещество в количестве 3%, повидимому, является не гидратом фолликулярного гормона (тригидроксиэстрип =  $C_{18}H_{24}O_3$ ), а, вероятно, фолликулярным гормоном ( $C_{18}H_{22}O_2$ ).

#### **ОПЫТЫ ПО ВОССТАНОВЛЕНИЮ Фолликулина мочи при помощи гидролиза**

До сих пор мы установили, что крысы вообще не выделяют в мочу фолликулина, введенного парентерально, человек же выделяет его лишь в небольших количествах (максимум 3%) и что фолликулин выделяется в мочу не в виде гидрата гормона, а вероятно, в виде гормона.

Теперь мы знаем, что фолликулин может выделяться в мочу в форме, не растворимой в органических растворителях. В свое время я это установил (5) на моче жеребой кобылы (стр. 58 и прилож. 1). Если экстрагировать мочу кобылы, содержащую очень большое количество фолликулина, эфиром или бензолом, то гормон в растворитель не переходит, если же прокипятить мочу кобылы с соляной кислотой или натрошной щелочью, то гормон удастся экстрагировать бензолом или эфиром. В дальнейшем я мог установить, что фолликулин в моче жеребца находится в различных растворимых формах (6). В то время как большую часть эстрогенного гормона удастся экстрагировать из мочи беременных женщин при помощи растворителей, не смешивающихся с водой, в моче кобылы, как это только что было указано, гормон находится в форме, не растворимой в этих растворителях. Из мочи же жеребца можно экстрагировать фолликулин эфиром или бензолом, однако самое большее — 25%. Главная масса гормона может быть извлечена из мочи жеребца лишь после кислого гидролиза (см. стр. 58).

Существует предположение, что фолликулин после парентерального введения — по аналогии с мочой лошади — выделяется в форме нерастворимой или частично растворимой в органических растворителях и что гормон снова будет растворяться в органических растворителях лишь после гидролиза. Ввиду этого были выполнены следующие сравнительные исследования:

1. Выделенная после парентерального введения больших доз фолликулина моча в нативном состоянии или после концентрирования инъцировалась кастрированным мышам.

2. Исчерпывающее экстрагирование нативной мочи бензолом (в аппарате для экстрагирования по Кутшер-Штендель). Суммарные остатки после удаления бензола переводились в масло, и гормон в масле титровался на кастрированной мыши.

3. Моча подкислялась соляной кислотой до кислой реакции на конго, кипятилась в течение 5 мин., после чего экстрагировалась бензолом. Остатки после бензола растворялись в масле, биологическая оценка гормона производилась в масле.

4. К моче прибавлялось столько соляной кислоты, пока моча не представляла собой 4% раствор соляной кислоты. Моча с соляной кислотой сначала кипятилась 2 часа и затем снова кипятилась с бензолом, или же неподкисленная моча непосредственно кипятилась 3 раза по 3 часа с бензолом, обновляемым каждый раз (Л а к е р — см. ниже). Остатки после отгонки бензола растворялись в масле и последнее титровалось.

Нет нужды упоминать про результаты каждого опыта в отдельности, так как не было найдено различия между различными методиками исследования.

Одинаковый эффект получается при испытании нативной мочи или когда гормон извлекался из нативной мочи экстрагированием, или когда был произведен гидролиз с соляной кислотой различной концентрации. Даже при кипячении в течение многих часов с соляной кислотой и бензолом не удалось экстрагировать фолликулин из мочи крысы; содержание фолликулина в моче человека не превосходило 3%. Следует снова привести опыт:

4 половозрелые самки крысы получили подкожно 20 000 М. Е. каждая, следовательно, все вместе 80 000 М. Е. фолликулина в масле (в виде разовой дозы). Моча собиралась в течение 5 дней (120 см<sup>3</sup>). Испытание нативной мочи показало, что на протяжении 5 дней было выделено меньше чем 0,6% введенного количества гормона.

Половина собранной мочи (60 см<sup>3</sup>) была обработана следующим образом. К моче было прибавлено столько соляной кислоты, что раствор представлял собой 4% раствор HCl. После этого она кипятилась 3 раза по три часа с бензолом. Суммированный бензол выпаривался и остаток растворялся в масле. При этом оказалось, что в моче можно было обнаружить меньше чем 1% введенного количества гормона.

Недавно Б о р х а р т, Д и п г е м а н з е (Dingemans) и Л а к е р (7) сделали интересное сообщение, что фолликулярный гормон можно экстрагировать из мочи в возрастающих количествах, если моча экстрагируется: а) при нейтральной реакции или б) после подкисления до едва кислой реакции на конго, или в) после установления степени кислотности, равной 3—5% соляной кислоты. Так, авторы, например, во время ежедневной подкожной инъекции (женщина) по 1000 М. Е. нашли в моче 40 М. Е. в литре, при экстрагировании мочи, подкисленной до кислой реакции на конго. Когда же моча кипятилась с бензолом в виде 3—4% солянокислой смеси, то было найдено 650 М. Е. Этих данных относительно повышения экстрагируемости фолликулина из мочи в зависимости от степени гидролиза я не мог воспроизвести в своих опытах. Как уже было сказано, даже после введения очень больших доз фолликулина удавалось отыскать в моче не более 3% введенного фолликулина даже в том случае, когда экстрагирование проводилось при очень сильно кислой реакции (моча, равная 3% HCl, кипятилась в течение многих часов с бензолом).

В ы в о д: парентерально введенный фолликулин ( $\alpha$ -гормон) у крысы практически не выделяется в мочу, у человека же в небольших количествах (3%) и выделяется в виде гормона, а не гидрата гормона. Количество фолликулина, экстрагируемого из мочи органическими растворителями, не удается повысить при помощи гидролиза с соляной кислотой различной крепости.

#### АНАЛИЗ ВСЕГО ЖИВОТНОГО ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ФОЛЛИКУЛИНА

После того как было установлено, что введенный гормон выделяется из тела лишь в незначительном количестве, исследовался вопрос, что происходит с фолликулином, введенным в организм. Должны были быть учтены следующие возможности:

1. Фолликулин откладывается в запас в каком-нибудь месте организма.

2. Фолликулин сейчас же после введения в организм видоизменяется или разрушается, после того как он вызвал лишь *первую* реакцию, в то время как гормональное действие на половые органы производится путем цепной реакции при помощи одного или нескольких побочных веществ.

3. Гормон переводится в биологически недейственную, неактивную форму, так что он не может быть больше узнан по его эстрогенному действию. Тело обладает способностью по мере надобности реактивировать инактивный фолликулин для оказания действия на генеративные органы.

4. Исчезновению подвергается лишь нефизиологический большой избыток введенного гормона, для оказания же действия на половую систему в организме остается необходимое небольшое количество гормона.

Чтобы выяснить этот вопрос, мне казалось наиболее целесообразным сейчас же после введения определенной дозы гормона проанализировать животное *in toto* на фолликулин. Таким образом мог быть решен вопрос об откладывании фолликулина про запас. Опыты проводились следующим образом: животные (половозрелые мыши, инфантильные крысы и т. д.) получали однократную и двукратную дозу фолликулина в водном или в масляном растворе (подкожно), причем нужно было обратить тщательное внимание на то, чтобы инъецируемая жидкость не выливалась обратно. Этого можно было избежать при помощи немедленного массирования или сжатия места инъекции. Животные были помещены в особо подготовленную клетку, дававшую возможность изолированного улавливания фекасов и мочи. Животные убивались декапитацией через различные интервалы во времени после инъекции, причем собиралась кровь. После этого все животное, включая шкурку, хвост и скелет, разрезалось крепкими или костными ножницами на мелкие кусочки, так что под конец получалась каша из ткани. К последней добавлялись экскременты (моча, фекасы), которые были выделены за время между инъекцией и умерщвлением животного. Ко всей каше из ткани прибавлялось 10-кратное количество ацетона, через несколько дней ацетон сменялся, кипячение с ацетоном производилось до тех пор, пока не получался порошок из ткани, поддающийся тонкому измельчению в ступке. Собранный ацетон отгонялся, остаток растворялся в горячем спирте и употреблялась только часть, растворимая в спирте (А). Порошок из ткани (ацетоновый сухой порошок) экстрагировался в сокслете 10 часов с ацетоном и в заключение 10 часов с абсолютным спиртом. Растворители выпаривались, и липоидный остаток многократно кипятился со спиртом, и в этом случае употреблялась лишь часть, растворимая в спирте (В). Теперь А и В объединялись, спирт выпаривался и остаток переводился в сезамовое масло для определения фолликулина. (Опыты с измененной методикой см. на стр. 95.) Стандартизация производилась на кастрированной половозрелой мыши, причем устанавливалась минимальная доза, которая при 3-кратном введении масла на протяжении 24 часов вызывала полный эструс.

Часть опыта следует привести в подробностях.

Опыт 1. Две инфантильные самки крысы, обе вместе весом в 68 г, получали подкожно 2 000 М. Е. фолликулина в водном растворе, следовательно, всего 4 000 М. Е. Животные через 3 часа после инъекции были убиты. В этом опыте кроме мышц, костей и мозга особо экстрагировались внутренности.

Вывод: во внутренностях удалось обнаружить 12 М. Е. фолликулина. 200 М. Е. безусловно отсутствовали. Следовательно, могли быть вновь отысканы только 0,3% гормона, 5% не было наверняка. Тот же результат получился при экстрагировании мышц, костей и мозга. И здесь также удалось обнаружить 0,3% от введенного количества фолликулина. В этом первом опыте титрация была проведена неточно, по уже этот опыт показывает, что через 3 часа после инъекции в организме обнаружены лишь небольшие количества гормона. Уже после этого короткого промежутка времени 95% инъецированного подкожно фолликулина больше не обнаруживаются как эстрогенный гормон.

Опыт 2. Инфантильная самка крысы, весом в 43 г, получила подкожно 2 000 М. Е. фолликулина (в водном растворе). Через 20 часов была убита. И в этом случае были экстрагированы как внутренности, так и мышцы, кости и мозг.

Вывод: а) мышцы, кости, мозг — обнаружены 6 М. Е., т. е. 0,3%; 60 М. Е., т. е. 3%, не было; б) внутренности и выделенные за 20 часов до опыта экскременты (моча, фекасы) — обнаружено 0,3%; 3% не было.

Следовательно, спустя 20 часов большая часть подкожно введенного фолликулина не обнаруживалась в организме. С уверенностью можно сказать, что около 97% фолликулина исчезало.

Опыт 3. Инфантильная самка крысы, весом в 48 г, получила 22/XI 1933 г. в 11 час. утра 1 см<sup>3</sup> фолликулина в масле = 20 000 М. Е. (кристаллический  $\alpha$ -гормон, растворенный в масле). 23/XI в 11 час. утра была снова инъецирована та же доза, всего, следовательно, 40 000 М. Е. Животное было убито 25/XI в 11 час. утра, следовательно, спустя 72 часа после первой инъекции фолликулина. Животное было переработано *in toto*, включая выделенные за 72 часа экскременты (моча, фекасы).

Вывод: из введенных 40 000 М. Е. были выявлены вновь 80 М. Е. (0,2%); 800 М. Е. (2%) больше не были обнаружены.

В опыте 3 для инфантильной крысы была применена чрезвычайно большая доза гормона (40 000 М. Е.). Если мы допускаем, что для крысы весом в 48 г для вызывания эструса требуется около 3 М. Е., то в этом опыте было применено такое количество гормона, которое способно вызвать эструс по меньшей мере у 13 000 инфантильных крыс. Эти большие количества гормона поразительным образом быстро инактивируются в организме или разрушаются, так что вновь гормон можно выявить в организме лишь в очень малых количествах. Из 40 000 М. Е., спустя 72 часа после введения, во всем животном могут быть обнаружены лишь 80 М. Е. (0,2%); 800 М. Е. (2%) безусловно больше нет.

Следует упомянуть, что фолликулин не исчезает из тела бесследно, небольшие количества (0,2%), достаточные для вызывания эструса, остаются. При этом, видимо, нет различия между введением водного или масляного раствора фолликулина.

*Некастрированная и кастрированная мышь.* В дальнейших опытах должен был быть исследован вопрос, оказывают ли яичники влияние на разрушение фолликулина. Эта мысль была выдвинута для обсуждения, так как, согласно исследованиям К о л л и п а, упомянутым на стр. 91, яичники должны обладать способностью превращать в организме гидрат гормона в гормон.

Поэтому было предпринято сравнительное исследование на одновозрастных кастрированных и некастрированных мышах с нормальным циклом. Каждая мышь получила подкожно в виде однократной дозы 1 см<sup>3</sup> водного фолликулина (1 000 М. Е.) Умерщвление — спустя 24 часа. Экстрагирование всего животного.

Кастрированная мышь: выявлены вновь 10 М. Е. (1%); 20 М. Е. (2%) не могли быть обнаружены.

Некастрированная мышь: выявлены вновь 10 М. Е. (1%); 20 М. Е. (2%) не обнаруживаются.

**В ы в о д :** введенный фолликулин не обнаруживается более в организме, независимо от того, присутствует ли яичник или нет. Следовательно, яичники не оказывают влияния на этот процесс изменения в содержании фолликулина.

### **Преобразование фолликулярного гормона в организме в гидрат гормона**

После того как было установлено, что парентерально введенный фолликулярный гормон уже через короткий промежуток времени обнаруживается в организме лишь в виде следов, было проверено, не имеет ли места преобразование биологически высокоактивного гормона фолликула в малоактивный гидрат гормона. Таким путем стал бы понятным малый выход эстрогенного вещества при экстрагировании всего организма. Опыты проводились так же точно, как и в случае мочи, по линии сравнительной титрации на половозрелой кастрированной мыши и неполовозрелой некастрированной крысе. Различия не было найдено, т. е. экстракты из всего животного при стандартизации на кастрированных мышах и инфантильных крысах показывали один и тот же титр. Отсюда, если указание К о л л и п а правильно, можно заключить, что в организме не происходит преобразования введенного парентерально фолликулярного гормона в гидрат.

### **ОПЫТЫ ПО ВОССТАНОВЛЕНИЮ ИНАКТИВИРОВАННОГО ФОЛЛИКУЛЯРНОГО ГОРМОНА**

Опыты, проведенные до сих пор, показали, что гормон не откладывается в организме в каком-нибудь органе про запас в неэстрогенной форме. Эти опыты также показывают, что выделение фолликулина у крыс через фекасы может быть лишь минимальным. Если при экстрагировании всего животного можно вновь найти лишь 1% введенного количества гормона, то выделенное в фекасы количество гормона составляет лишь частицу вновь выявленного фолликулина (во всех опытах обрабатывались фекасы, выделенные на протяжении опыта). Теперь нужно проверить, может ли фолликулин, не обнаруживаемый более в организме, тем или иным путем снова превратиться в эстрогенную форму. Если бы удалось подобное реактивирование,



то отсюда можно было бы сделать обратное] заключение, что введенный в организм гормон преобразуется в форму неэстрогенную, что это инактивирование, следовательно, обратимого порядка. Поэтому нужно также полагать, что гормон в ткани так связан, что при нейтральной реакции он может быть экстрагирован из ткани, как это было показано в моих предшествующих исследованиях с мочой кобылы и в известной степени с мочой жеребцов.

**Опыт 1.** Инфантильная крыса весом в 36 г получила подкожно 1 000 М. Е. фолликулина (водного). Спустя 3 часа животное было убито и измельчено (включая и шкуру), так что в результате образовалась кашка из ткани. Последнюю растирали с 100 см<sup>3</sup> воды и затем добавляли сюда HCl, пока смесь начинала реагировать кисло на конго. Смесь кипятили 5 минут, после охлаждения к ней прибавляли 10-кратное количество ацетона, смесь тщательно встряхивали и спустя 48 часов центрифугировали. Отделившийся водный раствор ацетона выпаривали и осадок растворяли в абсолютном спирте (А). Тканевую кашку (осадок) растирали до превращения в мелкий порошок, и последний исчерпывающе экстрагировали в сокслете в течение 10 часов абсолютным спиртом или 10 часов с ацетоном. После выпаривания спирта или ацетона оставшиеся липоиды кипятили с абсолютным спиртом и употребляли лишь часть, растворимую в спирте — (В). А и В объединяли, осадок после выпаривания спирта растворяли в сезамовом масле и образованный масляный раствор гормона титровали на кастрированной мыши.

Вывод: может быть обнаружено 20 М. Е. (2%); 40 М. Е. (4%) не имеется.

Кипячением ткани (крысы) при кислой реакции на конго и последующим экстрагированием ацетоном и спиртом удастся, следовательно, выявить только 2% введенного фолликулина.

**Опыт 2.** Инфантильная крыса весом в 33 г получила на протяжении часа 2 инъекции по 1 000 М. Е., всего 2 000 М. Е. Спустя 2 часа животное, включая выделенные за этот промежуток времени экскременты было обработано. Животную кашку сначала кипятили с 120 см<sup>3</sup> 3% соляной кислоты в течение 2 часов с обратным холодильником, причем наступало очень значительное измельчение материала, так что образовывалась супообразная кашка. В заключение производили 5-часовое кипячение с 200 см<sup>3</sup> и затем 20-часовое с 250 см<sup>3</sup> бензола. В конце концов полученный водный кислый раствор, прокипяченный до размягчения тканевой кашки, еще 2 раза тщательно встряхивали с 250 см<sup>3</sup> бензола. Двухчасовое кипячение с бензолом и заключительное встряхивание с бензолом не привели к какому-нибудь повышению выхода гормона. Из введенных 2 000 М. Е. спустя 24 часа можно было обнаружить только 40 М. Е. (2%); 80 М. Е. (4%) не было.

**Опыт 3.** Инфантильная крыса весом в 43 г получила подкожно 1 см<sup>3</sup> фолликулина в масле (10 000 М. Е.). Спустя 48 часов животное, включая экскременты, выделенные за этот промежуток времени, было убито и переработано описанным образом. В этом опыте экстрагируемость фолликулина испытывалась при иных условиях, поэтому животное было разделено пополам и обрабатывалась только половина крысы. Животную кашку перенесли в 50 см<sup>3</sup> 4% HCl и трижды кипятили с бензолом, а именно — 5 часов со 100 см<sup>3</sup>, 5 часов со 150 см<sup>3</sup> и 6 часов с 200 см<sup>3</sup> бензола. Суммированный бензол выпаривали и остаток растворяли в 25 см<sup>3</sup> масла. В половине животного должны бы находиться 5 000 М. Е.; в 1 см<sup>3</sup> масла, следовательно, должно было бы содержаться 200 М. Е. Биологическая проверка активности показала, что в кубическом сантиметре масла имеется только 12 М. Е. фолликулина. Таким образом, спустя 48 часов после введения 5 000 М. Е. фолликулина в целом организме были выявлены лишь 300 М. Е. (6%).

**Опыт 3а.** Оставшуюся кашку из крысы снова разделили пополам, так что в этом опыте обрабатывали лишь четверть крысы. Сначала было произведено экстрагирование на холоду, затем экстрагирование абсолютным спиртом образовавшегося из ткани порошка в сокслетовском аппарате (20 часов). Ацетон и спирт выпаривали и оставшиеся липоиды кипятили с 50 см<sup>3</sup> абсолютного спирта, причем использовали лишь часть, растворимую в спирте. Спирт выпаривали до 20 см<sup>3</sup> и затем прибавляли концентрированной соляной кислоты до образования 15% спиртового солянокислого раствора. Последний сперва кипятили в течение 6 часов, потом в течение 6 часов экстрагировали бензолом при кипячении. Бензол отгоняли. Осадок после отгонки бензола — А. К спиртовому солянокислому раствору доливали дистиллированной воды до 100 см<sup>3</sup> и производили экстрагирование бензолом в течение 10 часов. Остаток после отгонки бензола — В. Теперь А и В объединяли и растворяли в 25 см<sup>3</sup> масла. Взятая четверть крысы должна была бы содержать 2 500 М. Е. фолликулина, следовательно, в каждом кубическом сантиметре масла должны бы быть 100 М. Е. Проверка показала, что налицо было меньше 5 М. Е., что означает, что 95% фолликулина больше не обнаруживаемы. Методика в этом опыте по сравнению с опытами 1, 2 и 3 была изменена в том отношении, что здесь липоиды сначала экстрагировали из тканевой кашки всего животного и потом уже подвергали гидролизу. Концентрация HCl также была значительно повышена (15% HCl). Результат же опыта не изменился, повышенного выхода фолликулина не было получено, наоборот, в этом опыте было снова извлечено меньше фолликулина (< 5%), чем в опыте 3 (6%).

**Опыт 3б.** Щелочной гидролиз: оставшуюся еще тканевую кашку, соответствующую 1/4 крысы, как и в опыте 3а, экстрагировали ацетоном и спиртом, липоиды растворяли в 60 см<sup>3</sup> спирта и добавляли сюда столько NaOH, чтобы образовался 15% щелочный раствор NaOH. Последний кипятили в течение 7 1/2 часов. После этого раствор подкисляли концентрированной HCl и кипятили при pH = 8,3 в течение 6 часов с бензолом, кроме того, еще 5 раз встряхивали с бензолом. Остатки, собранные после отгонки бензола, растворяли в 25 см<sup>3</sup> масла. 1 см<sup>3</sup> масла должен был бы содержать 100 М. Е. фолликулина, однако могло быть обнаружено только 5 М. Е., следовательно, 95% введенного фолликулина нельзя было выявить. Выход — 5%.

Нет нужды приводить в отдельности дальнейшие исследования, так как не удалось снова извлечь в эстрогенной форме больших количеств инактивированного

в организме фолликулина. Все же в некоторых опытах путем кислого гидролиза липоидов, экстрагированных из тела крысы — через 24 часа после введения гормона, было выявлено около 20%, спустя же 48 часов — меньше чем 10%. Следует, пожалуй, привести один опыт.

Опыт 4. Ювенильная крыса получила 1 см<sup>3</sup> (9 000 М. Е.) гормона в масле ( $\alpha$ -гормона). Спустя 24 часа животное было убито, размельчено и его сначала многократно экстрагировали ацетоном при нагревании. После этого содержимое колбы, в которой паходилась размельченная, экстрагированная ацетоном крыса, выпаривали путем нагревания досуха. Остаток размельчали и еще раз кипятили в течение 1 часа с 0,5 л ацетона. Все ацетоновые экстракты объединяли, ацетон отгоняли, к осадку прибавляли 40 см<sup>3</sup> спирта и 20 см<sup>3</sup> 20% HCl и производили кипячение с обратным холодильником в течение 0,5 часа. Далее, спирт и воду выпаривали под вакуумом и осадок кипятили 0,5 часа с бензолом с обратным холодильником, после чего раствор бензола сливали, колбу еще несколько раз ополаскивали теплым бензолом. Объединенные бензольные экстракты промывали 2 раза концентрированным раствором поваренной соли, после чего обезвоживали Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и небольшими количествами бикарбоната натрия, бензол фильтровали, концентрировали в вакууме и в заключение растворяли в 100 см<sup>3</sup> масла. 1 см<sup>3</sup> масла должен был бы содержать 900 М. Е. гормона, однако же могли быть обнаружены только 170 М. Е., т. е. около 20%.

Опыт 4а. Аналогичный опыт с половозрелыми крысами привел к тем же результатам.

Опыт 4б. Если опытных животных (ювенильных или половозрелых) убивали спустя 48 часов после введения гормона и экстрагировали только что описанным образом (опыт 4), то всегда выявляли меньше 10% введенного количества гормона.

Таким образом,  $\alpha$ -фолликулярный гормон уже через короткое время после введения в организм может быть обнаружен лишь в небольших количествах путем экстрагирования органическими растворителями. При нейтральной реакции удается выявить вновь только 1%. После кислого гидролиза можно опять реактивировать часть инактивированного фолликулина, но и это возможно только в скромных пределах. Кислым гидролизом удается спустя 24 часа после введения фолликулина выявить максимально около 20% (вместо 1% при нейтральной реакции), спустя же 48 часов — 6% (вместо 1%).

В литературе имеются сообщения о быстром исчезновении гормона при иной постановке опыта. Фи, Мэрриен и Перкс (Fee, Marrian) (9) работали с сердечно-легочно-почечным препаратом по Старлингу-Верни (Starling-Verney). После добавления 200 М. Е. фолликулярного гормона к 500—1 000 см<sup>3</sup> циркулирующей крови они нашли в моче лишь очень малые количества, именно 1%. Во время опыта были взяты пробы протекающей крови, причем анализ 25 см<sup>3</sup> дал отрицательный результат. С прекращением циркуляции жидкости органы перерабатывали, однако в них гормон не был обнаружен или был обнаружен лишь в виде следов (2—3 М. Е.). Так как введенный гормон исчез в сердечно-легочно-почечном препарате, то авторы предполагают, что гормон разрушается во время протекания через легкие, вследствие окисления. Далее следует упомянуть исследование Франка, Гольдбергера и Шнильмана (Frank, Goldberger и Spielmann) (10). Спустя 24 часа после интравенозной инъекции 3 000 М. Е. фолликулярного гормона опытное животное (кролик) обескровливали, причем в половине всего количества крови было найдено меньше 1 М. Е. Отсюда вытекает, что введенный фолликулин бесследно исчезает из крови. Были экстрагированы отдельные органы (скелетная мускулатура, легкие, мозг, печень), но и здесь нельзя было выявить гормона. Авторы оставляют открытым вопрос о том, разрушается ли гормон, или он так изменяется, что не может быть обнаружен при помощи реакции Аллена-Дойси. Опыты по реактивированию не были сделаны.

Путем гидролиза (HCl, NaOH) мне удалось, как это было указано ранее, достигнуть повышенного выхода введенного  $\alpha$ -фолликулина. В то время как при экстрагировании всего животного при помощи органических растворителей, при нейтральной реакции, спустя 24 часа после введения гормона можно было выявить вновь лишь 1% от введенного фолликулина, при гидролизе выход составлял до 20%. Спустя 48 часов после введения гормона различия делаются слабей, теперь благодаря гидролизу выход может быть увеличен с 1% до 6% (см. выше). Из возможности реактивирования можно сделать обратный вывод, что гормон инактивируется в организме путем относительно незначительных изменений, т. е. превращается в неэстрогенную форму. Тот факт, что реактивирование спустя 24 часа возможно в большей степени, чем после 48 часов, приводит к заключению, что с течением времени при инактивировании возникают различные тела, которые реактиви-

руются при гидролизе в различной степени. Однако реактивация гормона удается только частично (максимально — 20%). Остающиеся 80%, по видимому, так быстро химически преобразуются организмом, что не могут реактивироваться гидролизом, из чего не следует, что тело не может его регенерировать. Достоин внимания тот факт, что ко времени (во всяком случае спустя 48 часов после парентерального введения фолликулина), когда еще не заметно или лишь едва заметно биологическое действие на матку и вагину, во всем организме можно выявить только 1%, после гидролиза — только 6% введенного фолликулина.

## МЕСТО ИНАКТИВИРОВАНИЯ ФОЛЛИКУЛИНА В ОРГАНИЗМЕ

Следующий вопрос стоит так: где в теле инактивируется гормон? Для решения этого вопроса я воздействовал на фолликулин<sup>1</sup> кашицей из различных органов и кровью.

### а) Кровь и фолликулин

Опыт 1. В предыдущих опытах было испытано, можно ли выявить вновь гормон, добавленный к крови. К 9,5 см<sup>3</sup> дефибринированной крови крупного рогатого скота были добавлены 0,5 см<sup>3</sup> (500 М. Е.) фолликулина и, кроме того, фенол, чтобы предохранить от инактивирования вследствие каких-либо других причин. После этого были прибавлены 40 см<sup>3</sup> дистиллированной воды, в результате чего получилось 50 см<sup>3</sup> разбавленного гемолизированного раствора крови. При биологической проверке в 1 см<sup>3</sup> были найдены 50 М. Е., следовательно, этим методом можно количественно выявить вновь добавленный к крови фолликулин. Аналогичный опыт с сывороткой привел к тем же результатам.

Опыт 2. К 9,5 см<sup>3</sup> дефибринированной крови крупного рогатого скота было добавлено 0,5 см<sup>3</sup> (500 М. Е.) фолликулина. Смесь оставили стоять в течение 17 часов при 37°. Биологическая проверка показала, что потери фолликулина не произошло.

Опыт 3. Так как возможно, что добавленное количество фолликулина настолько велико, что инактивация 500 М. Е. не могла последовать от добавления 10 см<sup>3</sup>, то в этом опыте к 10 см<sup>3</sup> крови крупного рогатого скота было прибавлено лишь 100 М. Е. После 17 часов пребывания при 37° фолликулин был полностью выявлен, и здесь инактивация не имела места.

Опыт 4. Добавление фолликулина к сыворотке крупного рогатого скота. Смесь стояла в течение 17 часов при 37°. Фолликулин был вновь извлечен количественно.

Так как нужно было считаться с возможностью ферментативного инактивирования, то против этих опытов можно было сделать возражение, что за время, необходимое для перевозки крови с бойни в лабораторию, возможно был разрушен инактивирующий фактор. Поэтому были проведены опыты с совершенно свежей кровью крысы. От 7 ювенильных крыс, весом в 45—60 г, было получено путем обезглавливания 6 см<sup>3</sup> дефибринированной крови.

Опыт 5. К 6 см<sup>3</sup> дефибринированной крови крысы было прибавлено 0,25 см<sup>3</sup> фолликулина (250 М. Е.). Смесь встряхивали 5 часов в шотельтермостате при 37°, после чего она была доведена при посредстве дистиллированной воды до 25 см<sup>3</sup>. 1 см<sup>3</sup> гемолизированного раствора должен был содержать 10 М. Е. Биологическая проверка показала, что и в действительности в 1 см<sup>3</sup> имелось 10 М. Е. Следовательно, в крови крысы не происходит инактивирования, добавленный к ней фолликулин полностью вновь выявляется.

Исследования показывают, что фолликулин не инактивируется в крови. Фолликулин, прибавленный к крови крупного рогатого скота или крысы, к дефибринированной крови или к сыворотке, и содержащийся в течение нескольких часов при 37°, может быть снова выявлен полностью.

Эти данные согласуются с наблюдениями Фи, Мэрриена и Перкса, которые в работе, цитированной на стр. 96, кратко указывают, что эстрин, находящийся в крови, содержавшейся при 37° в течение 3 часов, разрушается лишь незначительно. Однако мои исследования не согласуются с наблюдениями Зильберштейна и его сотрудников (11), краткая работа которых появилась тогда, когда я уже занимался настоящими исследованиями. Авторы работали с кровью собаки. К каждому 80 см<sup>3</sup> оксалатной крови добавлялось 800 М. Е. менформона и

<sup>1</sup> Во всех опытах я употреблял раствор фолликулина, который изготовлял следующим образом: в небольшом объеме абсолютного спирта растворял 10 мг  $\alpha$ -гормона, после чего к спирту прибавлял 1 см<sup>3</sup> нормальной патронной щелочи. Спустя некоторое время к раствору доливал воду до 100 см<sup>3</sup>, так что фолликулин оказывался растворенным в 1/100 растворе NaOH. Спирт отгонял под вакуумом. 1 см<sup>3</sup> содержал, следовательно, 1000 М. Е. фолликулина. Для опытов служил кристаллический гормон, стандартный препарат (Medical Research Council Dep. of Biol. Standards), впоследствии кристаллический препарат органон Осса (Oss), которому я также обязан за предоставление бензоат-гормона.

жидкость выдерживалась в термостате для крови. Спустя 200 минут как при прямой инъекции крови, так и после экстрагирования спиртом и ацетоном была обнаружена потеря гормона свыше чем в 80%. Эти данные противоречат моим. Возможно, что существует различие между кровью собаки, с одной стороны, и кровью крупного рогатого скота и крысы, с другой стороны. Все же данные З и л ь б е р ш т е й н а обусловлены, вероятно, тем, что он добавлял к крови масляный раствор. Я склонен полагать, что такая постановка опыта не отвечает физиологическим отношениям.

### б) Кашица из органов и фолликулин

После того как было установлено, что фолликулин не инактивируется кровью, нужно было испытать все органы. Чтобы иметь однородный материал, работа производилась с органами инфантильной крысы, так как у этих животных я установил исчезновение фолликулина из всего организма. Опыты проводились следующим образом.

Для каждого опыта применяли 2 г мелко измельченной ножницами ткани. Тканевую кашицу помещали в 20 см<sup>3</sup> m/15 нормального фосфатного буфера при рН = 7,9 и немного встряхивали до тех пор, пока кусочки ткани стали плавать свободно в растворе. Далее добавляли 0,5 см<sup>3</sup> раствора фолликулина (кристаллического α-гормона, растворенного в n/100 NaOH). Смесь из тканевой кашицы и фолликулина рН = 7,5 встряхивали в шюттельманпарате в течение 5 часов при 37°. Для экстрагирования фолликулина к 20 см<sup>3</sup> сначала прибавляли 50—100 см<sup>3</sup> ацетона. После этого смесь ставили на несколько дней при комнатной температуре; отстоявшийся водный ацетон отфильтровывали, отгоняли, осадок кипятили с абсолютным спиртом, причем применяли лишь часть, растворимую в спирте (А). Отцентрифугированную тканевую кашицу высушивали, растирали в ступке до превращения в тонкий порошок. Последний исчерпывающе экстрагировали абсолютным спиртом в течение 10 часов в сокслете. Спирт объединяли с А, затем спирт отгоняли, осадок еще раз кипятили со спиртом и растворимую в спирте часть переводили в масло. Для обнаружения фолликулина масло титровали на кастрированных мышах, причем испытываемую дозу, разделенную на 3 части, инъцировали на протяжении 24 часов. Результаты опыта видны из таблицы 19.

Таблица 19

Кашица из органов крысы и фолликулин

Органы	Добавленное количество фолликулина (в М. Е.)	Вновь выявленный фолликулин (в М. Е.)	Потеря фолликулина (в %)	Примечания
2 г скелетной мускулатуры	400	400	0	m/15 фосфатный буфер
2 » » »	400	400	0	m/15 » »
2 » » »	400	400	0	1% раствор бикарбоната натрия
2 » сердца	500	500	0	m/15 фосфатный буфер
2 » »	500	500	0	m/15 » »
2 » легкого	400	400	0	m/15 » »
2 » »	500	500	0	m/15 » »
2 » мозга	400	400	0	m/15 » »
2 » семенника	400	400	0	m/15 » »
34 надпочечника	250	250	0	m/15 » »
2 г селезенки	400	300	25	m/15 » »
2 » »	500	400	20	m/15 » »
2 » »	500	500	0	m/15 » »
2 » почек	400	400	0	m/15 » »
2 » »	500	400	20	m/15 » »
2 » печени	400	25	93,75	1% бикарбонат натрия
2 » »	400	25	93,75	m/15 фосфатный буфер
2 » »	400	50	87,5	m/15 » »
2 » »	400	50	87,5	m/15 » »
2 » »	400	50	87,5	m/15 » »
2 » »	400	400	0	m/15 » »
2 » »	400	400	0	m/15 » »

Опыты показывают, что мускулатура скелетная, сердце, легкое, мозг и семенник не оказывают влияния на фолликулин. Это же справедливо и для надпочечников. Опыты с селезенкой и почками протекали не одинаково. В то время как в одном опыте фолликулин был выявлен в 100%, в другом опыте была обнаружена потеря в 20—25%. Мы позже увидим, что оба эти органа (селезенка и почки) не обладают никаким инактивирующим действием (см. стр. 100). Важны результаты, полученные с кашицей из печени, но и они протекали не одинаково. При добавлении к каждому 2 г кашицы из печени 400 М. Е. фолликулина большая часть фолликулина исчезала при длительном воздействии, равном 2—3 часам, при 37°, так что можно было обнаружить лишь около 10% привнесенного гормона. 1 г кашицы из печени в состоянии поэтому инактивировать 200 М. Е. (20 γ) α-гормона. Следует подчеркнуть, что опыты давали неодинаковый результат, из 7 опытов — 5 протекали аналогично, т. е. кашицей из печени было вызвано почти на 90% инактивирование гормона, в двух опытах эффект инактивирования вообще не имел места. Во всех опытах употребляли одну и ту же методику, т. е. всегда применяли печень от инфантильных животных. Почему инактивирующего действия иногда не наступало, я не в состоянии объяснить.

Как вытекает из следующего опыта, фолликулин, инактивированный кашицей из печени, не реактивируется путем кислого гидролиза.

2 г кашицы из печени + 20 см<sup>3</sup> фосфатного буфера + 0,5 см<sup>3</sup> (400 М. Е.) фолликулина встряхивали в течение 5 часов при 37° в шюттельтермостате. Прибавляли затем HCl до получения 4% раствора HCl. Трехкратно кипятили с бензолом по 4 часа. Объединенные остатки после отгонки бензола переводили в масло. Титрация показала, что налицо было только 5% привнесенного фолликулина.

*Органы крупного рогатого скота.* Следует упомянуть про некоторые опыты с органами крупного рогатого скота. При этом также каждым 2 г кашицы из органов воздействовали на 400—500 М. Е. фолликулина. Гипофиз, семенник, яичник не произвели никакого инактивирующего действия, кашицей же из печени было получено инактивирование в 75%.

Если кашица из печени не всегда производит инактивирование, то все же печень является единственным органом, который вообще вызывает инактивирование в опытах *in vitro*. В положительных опытах инактивирующий эффект очень сильный (90%).

В работе, упомянутой на стр. 97, Зильберштейн, Мольнар и Энгель (Molnar, Engel) недавно указали, что фолликулярный гормон разрушается кашицей из печени или превращается в модификацию, биологически не обнаруживаемую. Авторы, как уже было выше упомянуто, добавляли гормон к кашице из органов в масляном растворе, поэтому гормон должен был инактивироваться кашицей из печени, а также и в масляной суспензии.

*Ферментативное (?) инактивирование фолликулина кашицей из печени.* После того как было установлено, что в инактивировании фолликулина играет роль печень, был исследован вопрос, происходит ли переход фолликулина в какую-то неэстрогенную форму вследствие некаталитической, чисто химической реакции вещества, содержащегося в печени, или при этом может быть установлен процесс энзимного характера.

Для этой цели было испытано, оказывают ли — а) нагретая до 70° кашица из печени, б) кипяченая кашица из печени, в) экстракт из печени, г) сухой порошок, добытый из печеночного экстракта, — инактивирующее действие на фолликулин.

**Опыт 1.** 2 г кашицы из печени были перенесены в 20 см<sup>3</sup> 1/15 фосфатного буферного раствора, и смесь нагревали до 70°. После охлаждения до комнатной температуры прибавили 0,5 см<sup>3</sup> (400 М. Е.) фолликулина. Кислотность смеси — 7,5. Встряхивание в течение 5 часов при 37° в шюттельтермостате. После этого фолликулин из смеси экстрагировали ацетоном и спиртом, как это было указано на стр. 98, и переводили в 10 см<sup>3</sup> масла. 1 см<sup>3</sup> должен был бы содержать 40 М. Е. Вновь были выявлены 32 М. Е. в 1 см<sup>3</sup>, т. е. 80% привнесенного фолликулина.

**Опыт 2.** Та же постановка опыта, что и в 1 опыте, но кашицу из печени кипятили 2 минуты. В этом опыте выявлены 80% добавленного фолликулина.

**Опыт 3.** Та же постановка опыта, что и в 1 опыте, но кашицу из печени кипятили 10 минут. В этом опыте выявлены 80%.

**Опыт 4.** 10 г печени крысы, полученные от 7 инфантильных крыс, весом в 45—66 г, тонко измельчали, помещали в 30 см<sup>3</sup> фосфатного буфера и очень тонко растирали в ступке с морским песком. Смесь затем встряхивали 2 часа в шюттельаппарате и центрифугировали. Для опыта применяли отстоявшийся экстракт печени (13 см<sup>3</sup>). К экстракту прибавляли 0,5 см<sup>3</sup> (400 М. Е.) фолликулина и смесь затем встряхивали 5 часов при 37° в шюттельтермостате (кислотность — 7,8). Экстракт из печени испы-



тывали па содержание фолликулина на кастрированной мышце. При этом оказалось, что 80% привнесенного фолликулина исчезает, удалось обнаружить только 20%. Таким путем, лишенный клеток печеночный экстракт производит инактивирующее действие.

Опыт 5. Из 10 г печени инфантильных крыс изготавливают экстракт, как это было описано в опыте 4. К экстракту прибавляют 4-кратное количество ацетона и, как только образовывался осадок, смесь отсасывали насосом. Оставшийся осадок трижды растворяли в ацетоне и снова отсасывали насосом. После этого его несколько раз промывали эфиром до получения, по возможности, сухого порошка, который досушивали в вакууме. Для опыта применяли половину порошка, соответствующую 5 г свежей печени. Порошок переносили в 10 см<sup>3</sup> буферного раствора + 10 см<sup>3</sup> дистиллированной воды, прибавляли 0,5 см<sup>3</sup> (500 М. Е.) фолликулина, и смесь встряхивали 5 часов при 37° в шюттельтермостате. Смесь затем испытывали на содержание фолликулина на кастрированной крысе. При этом оказалось, что 60% привнесенного фолликулина исчезло, т. е. что полученный из печеночного экстракта порошок производит на фолликулин инактивирующее действие.

Опыты показывают, что кашица из печени, вследствие нагревания до 70° и кипячения, теряет свое инактивирующее действие. Инактивирование производит и еодный экстракт из печени. Даже при помощи сухого порошка можно вызвать инактивирующее действие. Эти результаты говорят за то, что при инактивировании, т. е. при переводе гормона в пестрогенную форму, играет роль энзимный процесс в печени. В этом пункте я должен соблюдать осторожность в формулировках, так как в последних опытах с кашицей из печени я убедился, что инактивирующее действие может также и отсутствовать. Эти опыты в силу объективных обстоятельств я не мог, к сожалению, продолжить, так что я не могу считать полностью выясненным вопрос об инактивировании в печени и энзимном инактивировании. Если мои данные подтвердятся в дальнейшем, то тем самым будет показана реакция энзимного характера, воздействующая на ядро стериновой группы. Далее следовало бы испытать, имеем ли мы при этом дело со специфическим определенным энзимом — эстриназой, — или с действием уже известных энзимов печени.

*Адсорбционное связывание фолликулина органами.* Связывание  $\alpha$ -фолликулярного гормона разного рода тканями организма не одинаково. При этом (и на это нужно заранее указать) скелетной мускулатуре следует придать особую роль. Мышца, которая не в состоянии инактивировать фолликулин, связывает своими клеточными стенками гормон, повидимому, особенно сильно. Это вытекает из следующих опытов. Как и в опытах, до сих пор описанных, я воздействовал на каждые 40  $\gamma$  (400 М. Е.) фолликулина 2 г кашицы из органов в 20 см<sup>3</sup> м/15 фосфатного буфера (5 часов при 37° в шюттельтермостате, рН реагирующей смеси — 7,5—7,8). По окончании этого процесса прибавляли 30 см<sup>3</sup> буферного раствора или дистиллированной воды и тканевую кашицу, находящуюся сейчас уже в 50 см<sup>3</sup>, очень тонко растирали с морским песком. После этого смесь центрифугировали. Отделившаяся жидкость содержала экстракт из органов (А). Осадок содержал морской песок и остатки ткани, которые было трудно растереть (В). Раствор А нативно исследовали на фолликулин на кастрированных мышцах, в то время как гормон из В извлекался при помощи экстрагирования ацетоном и спиртом. В случае селезенки и почек фолликулин обнаруживали полностью или в преобладающей части в растворе и, следовательно, в водном экстракте из ткани. (Опыты показывают, как это уже подчеркивалось на стр. 99, что селезенка и почки не оказывают инактивирующего действия на фолликулин.) В противоположность этому в экстракте из мышц фолликулин не был обнаружен, он находился в нерастертой ткани (В), откуда его можно было извлечь экстрагированием ацетоном и спиртом. Фолликулин, следовательно, связывается стенками мышечных клеток других органов, так что гормон при растирании не переходит в мускульный экстракт, хотя переходит в экстракт из селезенки и почек.

## ПОВЕДЕНИЕ БЕНЗОАТ-ФОЛЛИКУЛЯРНОГО ГОРМОНА В ОРГАНИЗМЕ

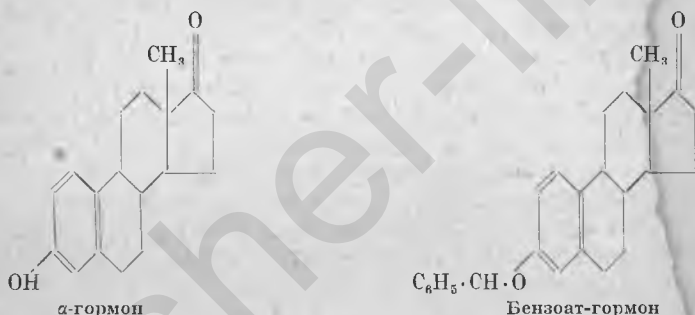
Если инъцировать инфантильной крысе большое количество фолликулина, то, как было показано в предыдущих опытах, спустя 48 часов можно выявить лишь минимальную часть введенного гормона. Экстрагированием при нейтральной реакции выявляется 1%, после кислого гидролиза — меньше, чем 10%, так что, следовательно, по меньшей мере инактивируются 90%. Совершенно иначе протекает опыт при применении бензоат-гормона.

Опыт. Инфантильная, весом в 35 г, крыса получила 2 500 М. Е. бензоат-гормона, растворенного в масле, в виде разовой инъекции. Спустя 48 часов животное было убито, размельчено и, как ранее было описано, истощающе экстрагировалось ацетоном и спиртом. Липоидный остаток был переведен в 25 см<sup>3</sup> масла. Так как было введено 2500 М. Е., то 1 см<sup>3</sup> масла должен был бы содержать 100 М. Е. При биологической же титрации было выявлено 80 М. Е. в 1 см<sup>3</sup>, возможно, было даже и 90%.

В то время как организм на протяжении 48 часов инактивирует по меньшей мере 90% свободного  $\alpha$ -фолликулярного гормона, бензоат-гормон практически едва ли подвергается в организме изменению. Спустя 48 часов при помощи экстрагирования ацетоном и спиртом можно вновь извлечь верные 80%, а может быть и 90% введенного бензоат-гормона.

В этом я вижу объяснение данных Бутенандта о том, что бензоат-гормон отличается продолжительным эстрогенным действием, и подтверждение его взгляда, что продолжительное действие бензоата основывается на медленном его расщеплении в организме (см. стр. 63). Что касается клинического действия бензоат-гормона, то следует сослаться на гл. 49.

Тот факт, что бензоат-гормон при тех же условиях, при которых свободный фолликулин полностью теряет в организме свое эстрогенное действие, не инактивируется, может служить отправной точкой для понимания механизма инактивирования фолликулина. Отсюда вытекает предположение, что процесс инактивирования идет как раз по линии воздействия на ту часть молекулы фолликулина, которая в бензоат-фолликулине является связанной благодаря образованию эфира с бензойной кислотой. Простейшим допущением было бы то, что фолликулин при инактивировании в своей фенольной гидроксильной группе образует эфир и что образующийся эфир не обладает более эстрогенным действием.



Подобный процесс идет параллельно с известными реакциями образования эфира, которые служат организму для целей обезвреживания и выделения введенных экзогенно или образованных эндогенно фенолов. В таких случаях, естественно, как пары для образования эфира подлежат обсуждению серная кислота, глюкороновая кислота и гликоколь. О связи фолликулина с подобными кислотами мы еще ничего не знаем и не можем поэтому привести более точного обоснования этой возможности. Подобные эфиры фолликулина должны также расщепляться лишь в незначительной степени на активный фолликулин и кислые компоненты при солянокислом гидролизе, проводимом в применяемых мною условиях. Если полагать, что инактивирование молекулы фолликулина происходит путем особого рода этерификации, то по аналогии с обычно появляющимся эфиром холестерина можно представлять соответствующий эфир фолликулина с высшими жирными кислотами. Такие соединения также еще не описаны и поэтому мало, что можно сказать об их биологическом действии. Кроме возможности инактивирующей этерификации следовало бы иметь в виду окисление молекулы фолликулина свободной гидроксильной группой, что в случае бензоат-гормона не имеет места благодаря защитному действию остатков бензойной кислоты.

Подытоживая настоящие результаты опыта и давая одновременно ответ на вопросы, поставленные на стр. 87, можно сказать следующее о судьбе фолликулина в организме:

1. Фолликулин ( $\alpha$ -гормон) определенно не откладывается про запас в каком-либо органе, во всяком случае в активной форме.

2. Гормон быстро инактивируется в организме, вероятно энзимным путем, причем на основании возможности реактивирования при помощи гидролиза можно сделать заключение, что инактивирование обратимо. Из того обстоятельства, что степень реактивирования со временем уменьшается, можно сделать вывод, что при инактивировании возникают различные тела, которые в различной мере подвергаются реактивированию гидролизом.

3. Инактивирующий процесс, повидимому, воздействует на ту самую часть молекулы фолликулина, которая в бензоат-гормоне является связанной в силу образования эфира с бензойной кислотой.

4. При выведении больших доз гормона в организме всегда остается достаточное количество гормона в активной форме для вызывания гормональной (эстральной) реакции, причем еще нельзя решить, идет ли дело о неактивированном гормоне или о вновь реактивированном.

5. Нельзя решить, вызывает ли гормон после введения в организм только первоначальную реакцию, в то время как действие на половые органы обуславливается путем цепной реакции одного или многих веществ другого рода. Для выяснения этого вопроса необходимы дальнейшие исследования.

Инактивирование фолликулина, повидимому, является общим биологическим процессом, так как он обнаруживается не только у теплокровных, но и у холоднокровных и растений, как это показывают нижеследующие исследования.

#### **ИНАКТИВИРОВАНИЕ ФОЛЛИКУЛИНА У ХОЛОДНОКРОВНЫХ (ЛЯГУШКА)**

Опыты были проведены на самках лягушек (*Rana esculenta*) весом в 20—25 г. Лягушки получали подкожно (в лимфатический мешок) по 0,5 см<sup>3</sup> (400 М. Е.) фолликулина. Лягушки должны быть помещены в сосуд, содержащий немного воды, так как вследствие потери воды они высыхают и сильно падают в весе. Через 48 часов после введения фолликулина лягушек убивали, размельчали и, как было раньше описано, подвергали исчерпывающему экстрагированию ацетоном и спиртом. Воду, в которой содержались лягушки, смешивают с кашицей из ткани тела, чтобы уловить возможно выделенный фолликулин. Анализ показал, что большая часть введенного фолликулина исчезла, было выявлено вновь только 20%.

Холоднокровные, следовательно, также инактивируют  $\alpha$ -гормон, правда, в меньшей степени, чем теплокровные. У теплокровных спустя 48 часов находят только 1% введенного фолликулина, у холоднокровных же вновь выявляется еще 20% фолликулина.

Об инактивировании фолликулина у растений будет сообщено в следующей главе (см. стр. 109).

#### **ДЕЙСТВИЕ ФОЛЛИКУЛИНА НА ЭФФЕКТОРНЫЙ ОРГАН ПРИ ЛОКАЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ**

Чтобы больше углубить наше представление о механизме действия фолликулина, был исследован вопрос, как действует фолликулин на эффекторный орган при локальном применении. Для этой цели гормон вырыскивали в полость матки и изучали дальнейшую судьбу гормона в матке.

Постановка опыта. Левый рог матки инфантильной крольчихи (весом в 800 г) перевязывали вблизи яйцеводов, немного выше места раздвоения, следовательно, несколько выше влагалища. Затем матку прокалывали тонкой иглой и в полость матки инъецировали 0,1 см<sup>3</sup> фолликулина и место инъекции после извлечения иглы перевязывали. После наполнения маточная трубка становится прозрачной, подобной коллоидному мешочку, наполненному водой (см. рис. 44).

Я не буду описывать все опыты, приведу только наиболее значительные примеры.

Прежде всего в нескольких контрольных опытах левый рог матки наполняли небольшим количеством капель (0,1 см<sup>3</sup>) физиологического раствора. Спустя 5 дней, к удивлению, было найдено, что матка несколько не резорбировала воды. Маточная трубка выглядела спустя 5 или 7 дней, как туго наполненная трубка для диализа, она содержала даже больше жидкости, чем раньше. Отсюда следует, что слизистая

оболочка матки кролика не может резорбировать воду. Если наполнить рог матки слабым раствором натронной щелочи (n/100 NaOH), то спустя 5 дней точно так же не произойдет резорбции воды. Жидкость в полости матки реагирует щелочно, следовательно, она, повидимому, не изменилась.

После этого маточные трубки были наполнены фолликулином. Гормон растворяли или в дистиллированной воде (при этом в  $1 \text{ см}^3$  растворялось около  $2,5 \gamma$  гормона), или в n/100 NaOH ( $1 \text{ см}^3 = 100 \gamma = 1 \text{ 000 M. E.}$ ). Спустя 5 дней маточная трубка оказалась заполненной, как и в начале опыта. Вода не резорбировалась, но фолликулин из матки исчез. Находившееся еще спустя 5—10 дней в маточной трубке количество жидкости было отсосано и ипидцировано кастрированным мышам, причем ни разу нельзя было обнаружить 5% гормона. В дальнейших опытах вздутая вследствие ипидцированного фолликулина маточная трубка вместе со своим содержимым была подвергнута экстрагированию (ацетон, спирт) и таким образом также было показано исчезновение фолликулина. Слизистая оболочка матки, следовательно, не в состоянии резорбировать впрыснутую в полость матки воду, но фолликулин, растворенный в воде, исчезает полностью. Что же происходит с фолликулином? Инактивируется ли он слизистой оболочкой матки? Для решения этого вопроса я воздействовал, как в опытах, описанных на стр. 98, двумя граммами тонко измельченной матки кролика в фосфатном буфере на 400 M. E. фолликулина в течение 5 часов при  $37^\circ \text{C}$ , причем инаktivирования фолликулина не наступило. Отсюда я заключаю, что фолликулин в полости матки не инаktivируется, но резорбируется из матки и попадает в общую циркуляцию и затем таким путем действует гормонально на матку. Следовательно, из полости матки резорбируется не вода, а фолликулин.

Как действует фолликулин на матку при локальном применении? Можно было бы предположить, что локальное действие послужит особенно сильным стимулом к пролиферации слизистой оболочки и стимулом к росту. На самом деле случилось обратное. Фолликулин вообще не подействовал. Маточная трубка была только растянута, но нельзя было заметить какого бы то ни было влияния на рост слизистой оболочки и мускулатуры матки. Локальная реакция фолликулина поэтому невозможна, так как находящееся в слизистой оболочке матки количество жидкости так истончает маточную трубку, что она не может реагировать на гормональное раздражение. Это вытекает из следующих опытов. Левый рог матки кролика, весом в 800 г, был наполнен  $0,05$  или  $0,1 \text{ см}^3$  физиологического раствора. Животное получало после этого несколько дней подкожно фолликулин, причем оказалось, что на правом, необработанном роге наступила гиперемия маточной мускулатуры и пролиферация слизистой оболочки матки, не проявив какой бы то ни было гормональной реакции (рис. 45 и 46). Рог матки, следовательно, вследствие наполнения очень малыми количествами жидкости (находящейся внутри матки количество жидкости было еще повышено благодаря обратной резорбции) механически истончается и больше не отвечает на гормональное раздражение.



Рис. 44. Постановка опыта. Левый рог матки наполнен.

Фолликулин, резорбированный из наполненного левого рога, все же может гормонально действовать на правый рог и это происходит верней всего через общую циркуляцию. При этом могут быть определены количества фолликулина, необходимые для гормонального эффекта. Если наполнить левый рог матки 20 М. Е. фолликулина, то спустя 5 дней нельзя заметить никаких изменений, левый рог вздут вследствие наполнения. Правый инфантильный рог не подвергся изменению. При применении 40 М. Е. также не было получено ощутимого эффекта. При наполнении же левого рога 80 М. Е. на *необработанном*, т. е. правом роге, можно было *установить отчетливое действие фолликулина* (гиперплазию мускулатуры, пролиферацию слизистой оболочки). В левом наполненном роге также иногда можно обнаружить совсем незначительный локальный эффект пролиферации в слизистой оболочке матки.

Я еще приведу отдельные иллюстрации к этому опыту.

а) КЛ 13. Крольчиха весом в 765 г; левый рог наполнен 0,1 см<sup>3</sup> физиологического раствора поваренной соли, в заключение крольчихе 3 дня вводили подкожно фол-



Рис. 45. Левый рог матки инфантильного кролика, наполненный 0,1 см<sup>3</sup> физиологического раствора NaCl. В заключение животное получило в течение 3 дней подкожно 200 М. Е. фолликулина.



Рис. 46. Правый рог матки проявляет нормальную гормональную реакцию (гиперплазия мускулатуры и пролиферация слизистой оболочки).

ликулин, всего 200 М. Е. Животное было убито спустя 75 часов. Левый рог матки, наполненный раствором поваренной соли, был раздут и не проявлял гормональной реакции (рис. 45), правый рог проявил незначительную гиперплазию маточной мускулатуры с отчетливой пролиферацией слизистой оболочки (рис. 46).

б) КЛ 2. Кролик весом в 825 г, левый рог наполнен 0,05 см<sup>3</sup> (40 М. Е.) фолликулина. Спустя 120 часов животное было убито. Левый рог, наполненный фолликулином, был растянут, возможно, была незначительная гиперплазия мускулатуры, но никакой пролиферации, скорее атрофия слизистой оболочки (рис. 47). Правый рог матки был совсем не затронут (рис. 48).

Подытоживая, мы приходим к следующим выводам. Введенный в полость матки фолликулин уже через короткий срок исчезает из перевязанной маточной трубки, в отличие от воды, которая была применена для растворения фолликулина. Слизистая оболочка матки не инактивирует фолликулин, из чего можно заключить, что фолликулин исчезает вследствие резорбции, что он, следовательно, в противоположность воде, резорбируется из полости матки. Маточная трубка, наполненная малым количеством жидкости (0,05—0,1 см<sup>3</sup> физиологического раствора поваренной соли), вследствие механического растягивания больше не реагирует на гормональное раздражение со стороны подкожно введенного фолликулина. Если наполнить маточную трубку малым количеством фолликулина (40 М. Е.), то ни на наполненном, ни на другом роге нельзя заметить какого-либо гормонального действия. Если наполнить маточную трубку 80 М. Е. фолликулина, то на необработанном роге матки можно установить отчетливое действие фолликулина.



Эти данные представляют известный интерес для физиологии матки, но они все же не дают нам ответа на вопрос о механизме действия фолликулина на эффекторный орган. Введенный внутриматочно фолликулин не в состоянии действовать, так как он не может оказать влияния на механически растянутую матку. На основании этих опытов нельзя ответить на вопрос о том, действует ли на клетки фолликулин, как таковой, или продукты его превращения.

Подытоживая описанные в этой главе опыты, приходим к следующим выводам:

1. Введенный *per os* фолликулин не выделяется в мочу у половозрелых самок и самцов крысы. Точно так же не выделяется с мочой ингибированный подкожно фолликулин, даже если крыса получает очень большое количество гормона (20 000 М. Е. на животное).

2. Человек после парентерального введения выделяет в мочу 3% гормона, и в этом отношении не существует различия между мужчиной и женщиной.

3. Предположение о том, что  $\alpha$ -фолликулин превращается в организме в эстрогенно мало активный гидрат гормона и в качестве такового выделяется в мочу, не могло быть подтверждено.

4. Содержание фолликулина в моче не удается повысить путем гидролиза с кислотами различной крепости.

5. Парентерально введенный фолликулин исчезает из организма очень быстро. При обработке всего животного экстрагированием различными органическими растворителями удается вновь извлечь только маленькую часть введенного фолликулина. Фолликулин исчезает уже через 3 часа. Через 24 часа во всем животном можно обнаружить только 1% введенного гормона.

6. Повидимому, в организме не имеет места превращение парентерально введенного, биологически высокоактивного  $\alpha$ -фолликулина в биологически менее активный гидрат гормона.

7.  $\alpha$ -фолликулин инактивируется в организме. Путем гидролиза частично удается реактивировать неактивированный фолликулин. Благодаря гидролизу удается вновь выявить спустя 24 часа после введения гормона — 20%, спустя 48 часов только 6% от введенного фолликулина (вместо 1% в отсутствие гидролиза). Отсюда можно заключить, что при инактивировании со временем возникают различные тела, которые в различной мере поддаются реактивированию.

8. Инактивирование  $\alpha$ -фолликулина происходит, вероятно, в печени энзимным путем. В других органах, как и в крови, инактивация не имеет места.

9. Адсорбционное связывание  $\alpha$ -фолликулина клеточными стенками наиболее интенсивно происходит в поперечнополосатой мускулатуре.

10. В противоположность свободному  $\alpha$ -гормону, бензоат-гормон не инактивируется в организме. Отсюда вытекает, что инактивирующий процесс воздействует на ту самую часть молекулы фолликулина, которая в бензоат-фолликулине находится в связанном состоянии вследствие образования эфира с бензойной кислотой.

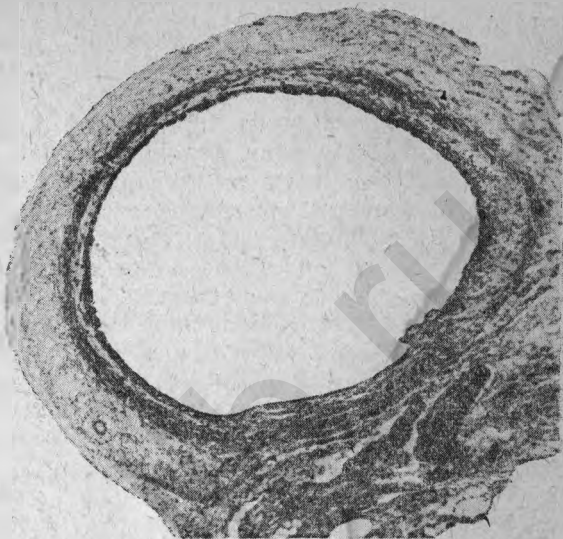


Рис. 47. Левый рог матки ипфалтильного кролика, наполненный 40 М. Е. фолликулина. Животное убито через 120 часов.



Рис. 48. Правый рог матки, не подвергнутый воздействию.

11.  $\alpha$ -фолликулин инактивируется не только теплокровными, но и холоднокровными и растениями (см. след. главу). Однако, у холоднокровных инактивирование слабей, чем у теплокровных, у первых оно составляет только 80%, у последних свыше 95%.

*Влияние фолликулина при непосредственном воздействии на эффекторный орган (наполнение маточной трубки)*

12. Полость матки крольчихи не в состоянии резорбировать воду.

13. При наполнении маточной трубки (кролика) водным фолликулином гормон быстро исчезает из полости матки, вода же — нет. Фолликулин не инактивируется маткой, инактивирование происходит путем резорбции в общую циркуляцию.

14. При наполнении маточных трубок водой или физиологическим раствором поваренной соли матка так механически растягивается, что больше не реагирует на гормональное воздействие со стороны подкожно введенного фолликулина.

15. Если наполнить маточную трубку инфантильного кролика 40 М. Е. водного фолликулина, то она через 5 дней раздувается подобно коллоидному мешочку. Фолликулин исчезает, не оказывая какого-нибудь гормонального влияния на другую маточную трубку. Если наполнить маточную трубку 80 М. Е. фолликулина, то другая, необработанная маточная трубка спустя несколько дней проявляет гиперплазию маточной мускулатуры и пролиферацию слизистой оболочки.

ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 16

1. Zondek, B.: Lancet 227, 356 (1934). — Scand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) 70, 133 (1934).
2. Frank, R. T., Goldberger, M. A. a. Spielmann, F.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 29, 1229 (1931/32).
3. Siebke, H.: Zbl. Gynäkol. 1929, Nr 39; 1930, Nr 26, 28. — Arch. Gynäkol. 1934.
4. Tage Kemp u. Kaj Pedersen-Bjergaard: Endokrinol. 13, H. 3, 156 (1933).
5. Collip, J. B., Browne, J. S. L. a. Thompson, D. L.: J. of Biol. Chem. 97, 17 (1932).
6. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1930, Nr 49, 2285.
7. Zondek, B.: Nature (Lond). 133, 209 (1934). Ark. Kemi, Mineral., Geol. (B) 11, 24 (1934).
8. Borchardt, H., Dingemanse, E. u. Laqueur, E.: Naturwiss. 1934, H. 12, 190.
9. Fee, A. R., Marrian, G. F. a. Parkes, A. S.: J. of Physiol. 67, 377 (1929).
10. Frank, R. T., Goldberger, M. A. a. Spielmann, F.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 29, 1929 (1931/1932).
11. Silberstein, F., Molnar, K. u. Engel, P.: Klin. Wschr. 43, 1649 (1933).

Глава 17

**ФОЛЛИКУЛИН И РАСТЕНИЯ**

**ОПЫТЫ С ГИАЦИНТАМИ И ДРОЖЖАМИ**

В заключение исследований о судьбе фолликулина в теле животного теперь должны быть приведены опыты по влиянию гормона на растения [Г. ф. Эйлер, (H. v. Euler) и Б. Цондек (1)], на которые я уже указывал в предыдущей главе.

Наше знакомство с катализаторами, участвующими в развитии растений, существенно расширилось благодаря прежде всего наблюдениям Бойзен-Иенсена (Boysen-Jensen) (2), а в последние годы особенно благодаря исследованиям Вента (Went) (3) и Кегля (Kögl) (4) по изолированному и химически подробно охарактеризованному фактору клеточного роста — *ауксину*. Кегль противопоставляет ауксин, как «фитогормон» «зоогормонам». Совсем отличной от этого фактора клеточного роста является субстанция, часто называемая веществом роста, которая, по Вильдирсу (Wildiers), была названа «*биос*» (5). Она ускоряет у дрожжей и других микроорганизмов размножение клеток или клеточное деление. Эту растворимую в воде субстанцию или этот комплекс субстанций также причисляют к фитогормонам.

В качестве представителя третьей группы сюда присоединяют фолликулин, который обнаруживали экстрагированием в различных растениях и частях растений (см. стр. 57). Кроме опытов над животными, доказательство наличия фолликулина было приведено также и спектрометрически (Г. ф. Эйлер) (6). Бутеландт и Якоби (Jacobi) (7) доказали, что встречающийся в растениях эстрогенный гормон химически идентичен с  $\alpha$ -фолликулярным гормоном, находящимся в моче беременных. Скаржинский (Skarzynski) (8) изолировал из цветов ивы гидрат

гормона, который до того был обнаружен только в моче беременных и плаценте (см. стр. 61). Присутствие в растениях различных изомеров фолликулярного гормона указывает на то, что фолликулин должен иметь какое-то значение для растения. Естественно допустить, что фолликулин, так же как ауксин и биос, принимает участие в специфических процессах развития растений, и можно предположить, что у растений также, может быть, дело идет о вызывании половых процессов.

Вопрос о значении фолликулина для растений казался близким к разъяснению, так как Шеллер и Гебель (Schoeller и Goebel) (9) описали опыты, по которым гиацинтовые луковицы, находившиеся в растворе технического прогинона, раньше приступили к развитию цветка, чем луковицы в параллельных опытах, в которых прогинон не добавлялся. Вскоре после этого (уже после появления второго сообщения Шеллера и Гебеля) исследование, проведенное в Биохимическом институте в Стокгольме Г. ф. Эйлером и Д. Бурстремом (D. Burström) как повторение основного опыта Шеллера, дало отрицательный результат. Они не могли установить более быстрого развития растений или цветов от добавления фолликулина к питательному раствору.

В своем втором сообщении Шеллер и Гебель (10) на основании опытов, проведенных по их предложению Г. Ноаком (H. Noack), указывают, что применявшийся ими раствор *технического* прогинона содержал ауксин и что *фототропное или геотропное* действие не присуще чистому фолликулярному гормону. Следовательно, технический прогинон не пригоден для изучения действия фолликулина. Однако на основании своих опытов Шеллер и Гебель полагают необходимым принять, что вещество, приводившее в ряде их опытов к *быстрому развитию цветов*, все же должно быть фолликулярным гормоном.

Названное исследование было затем Г. Гебелем (11) расширено в разных направлениях, особенно по линии круга объектов (*Calla aethiopica*, маис, ландыш, орхидеи, помидоры и др.). Гебель в своих опытах достигал исключительно сильного эффекта именно кристаллическим прогиноном, причем каждое растение получало 200—1 000 М. Е. в неделю. В опытах с помидорами Гебель наблюдал прежде всего раннее цветение обработанных растений и соответственно этому раннее образование плодов. Позднее он установил, что плоды собираются более крупные и в большем количестве даже тогда, когда гормон дан был совместно с питательным раствором и для сравнения включен был солевой контроль.

Шаррер и Шропп (Scharrer и Stropp) (12) в опытах с культурами испытывали действие технического прогинона на пшеницу, овес, дрожжи, маис и горох и нашли ускорение роста (большее развитие в высоту и больший выход). Так как их технический прогинон, как они сами признали, содержал ауксин, то их опыты ничего не могут сказать о специфическом действии фолликулина. Сообщение Леммема и Иберенса (Lemmegann и Behrens) (13) о влиянии вещества роста на рост растений касается сравнительных опытов с удобрением только мочевиной, мочевиной + различные количества прогинона и мочи. «Как предварительный результат, — пишут названные авторы, — из проведенных нами до сих пор опытов можно только заключить, что прогинон не может оказать какого-либо явного действия на дрожжи, когда его применяли вместе с мочевиной в естественной почве».

Так как проведенные в 1932 г. в Биохимическом институте в Стокгольме опыты по влиянию фолликулина на развитие цветов гиацинтов оказались отрицательными, Г. Эйлер и я предприняли новые исследования (1933), причем нас прежде всего интересовала судьба фолликулина в питательном растворе и в теле растения.

### а) Опыты с гиацинтами

Было предпринято две серии опытов с 6 гиацинтами в каждой, причем каждая луковица находилась в особом цилиндре, в котором корни могли развиваться в 400 см<sup>3</sup> раствора. Эти растворы возобновлялись каждую неделю.

Первые три недели растения развивались в темноте при 10—12°, затем они были оставлены на 2 недели в темноте при комнатной температуре (приблизительно 20°) и только после этого были вынесены на свет. Теперь к питательной среде добавляли фолликулярный кристаллический гормон (а именно  $\alpha$ -гормон, активность которого составляет 0,1  $\gamma$  = 1 М. Е.). Перед каждым опытом мы препарат стандартизовали. Чтобы фолликулин не выпадал, мы его через ацетон растворяли в щелочах. В остальных опытах применявшийся раствор фолликулина был большей частью той концентрации, которая соответствует растворимости чистого фолликулина в воде.

**1 серия опыта.** Каждая луковица получала в 400 см<sup>3</sup> воды 200  $\gamma$  фолликулярного гормона (2 000 М. Е.). Так как питательный раствор в течение 5 месяцев был 5 раз сменен, то каждому растению в общем было предоставлено 5  $\times$  2 000 = 10 000 М. Е. (1 000  $\gamma$ )  $\alpha$ -фолликулина.

На пятой неделе опыта развитие было довольно неравномерное, нельзя было установить ясного различия между опытными и контрольными растениями. При относительно большой дозе фолликулина опытные растения проявляли не более быстрое развитие, чем контрольные растения, а скорее даже более медленное. Столь же мало было замечено влияние на преждевременное развитие цветов у опытных растений.

**2 серия опыта.** Она была проведена совершенно так же, как и первая серия, только содержание фолликулина было здесь в 10 раз ниже. К каждому сосуду с гиацинтом мы добавляли 200 М. Е. фолликулина в концентрации, соответствующей той, которую применяли в своих опытах Шеллер и Гебель. Вся эта серия сравнительно вовремя приступила к цветению. Оно не различалось в опытах контрольных и с фолликулином.

Наши отрицательные данные находятся в соответствии с данными, недавно полученными в различных лабораториях. Виртанен и ф. Гаузен (Virtanen и v. Hausen) (14), которые работали точно по указаниям Шеллера на гиацинтах и горохе, не получили эффекта ни с очищенным препаратом, ни

с кристаллическим прогиномом. Также с отрицательным результатом прошли опыты на гиацинтах А р и е Т о р е р у д и М. О д е л и н (Arne Thorsrud и M. Odelin) (15). В своей подробной работе, проведенной на 1 300 растениях, Г а р д е р и Ш т е р м е р (Harder и Störmer) (16) приходят к выводу, что никакого действия гормона в поимании Ш е л л е р а и Г е б е л я нет (были исследованы гиацинты, Zantedeschie, ландыши, нарциссы, крокусы, Forsythia, Prunus и Cornus).

После того как мы не могли установить влияния фолликулина на развитие гиацинтов<sup>1</sup>, мы задались вопросом, действует ли вообще фолликулин на растения в питательном растворе. Поэтому мы испытывали, не меняется ли содержание фолликулина в воде после соприкосновения с корнями. Из следующих анализов видно, что это изменение имеет место.

Общая жидкость от четырех растворов первой опытной группы (9—16/XII) приблизительно в 1 600 см<sup>3</sup> была выпарена до 200 см<sup>3</sup>. Так как в питательную жидкость каждого растения было добавлено в неделю 2 000 М. Е., в общем, следовательно, 8 000 М. Е. фолликулина, то 1 см<sup>3</sup> воды у гиацинтов должен был содержать 40 М. Е. фолликулина. Для контроля 1 600 см<sup>3</sup> воды с 8 000 М. Е. фолликулина было выпарено до 200 см<sup>3</sup>. Биологическое испытание на кубический сантиметр дало:

	40 М. Е.	30 М. Е.	20 М. Е.	10 М. Е.
Контрольный раствор . . . . .	Положит.	Положит.	Положит.	Положит.
Вода от гиацинтов . . . . .	Отрицат.	Отрицат.	Отрицат.	Отрицат.

Исследования показывают, что в течение одной недели в воде гиацинтов исчезает по крайней мере 75% добавленного фолликулина.

Во время второй недели опыта те же растения опять были приведены в соприкосновение с 2 000 М. Е. фолликулина. В конце опытной недели четыре раствора были снова собраны, выпарены до 200 см<sup>3</sup> и испытаны биологически. Опять был получен тот же результат, т. е. исчезло по крайней мере 75% употребленного фолликулина. Из оставшихся 25% имелись 12,5% лишь предположительно, 2,5% имелись наверняка. Также был испытан на содержание гормона раствор фолликулина, применявшийся в опыте на 3 и 4-й неделе. В этих цветочных водах опять исчезло 75%.

<sup>1</sup> В. Ш е л л е р и Г. Г е б е л ь сообщают о новых опытах с гиацинтами [Biochem. Z. 272. Н. 3/4, 215 (1934)]. Эта работа появилась позже нашей. Авторы добавляли кристаллический чистый фолликулярный гормон по 200 или 500 М. Е. в неделю в питательную воду к гиацинтам и сами теперь пришли к совершенно отрицательному результату. Для облегчения условий резорбции гормона корнями давали минимальное количество натрошной щелочи, чтобы перевести фолликулярный гормон в щелочную соль. Этим путем было достигнуто отчетливое действие на развитие цветов. В наших опытах мы действовали точно так же, как Ш е л л е р и Г е б е л ь, т. е. нами к питательной жидкости был добавлен щелочной раствор α-фолликулярного гормона. В нашей работе мы в свое время [Г. Э й л е р и Б. Ц о н д е к, Biochem. Zbl. 271, Н. 1/3, 64 (1934)] не выполняли этого в точности, так как этот вопрос нам казался не имеющим значения для дискутируемой проблемы. В настоящее время указания выполнены и несмотря на введение натрошной щелочи мы не могли в наших опытах установить того действия на цветы, которое Ш е л л е р и Г е б е л ь приписывают гормону. Мы растворяли 10 мг кристаллического α-гормона в небольшом количестве ацетона, добавляли сюда 1 см<sup>3</sup> n/NaOH и доливали воды до 100 см<sup>3</sup>, так что после этого раствор по отношению к NaOH становился 1/100 нормальным. После выпаривания ацетона мы получали щелочной раствор, который содержал в 1 см<sup>3</sup> 1 000 М.Е., что каждый раз мы устанавливали титрацией на кастрированных мышах. От этого стандартного щелочного раствора в опыте 1 прибавляли в каждый сосуд с гиацинтом по 0.2 см<sup>3</sup>, в опыте 2 — по 2 см<sup>3</sup>.

Мы, следовательно, давали:

1 серия опыта на сосуд . . . . . 2 000 М. Е. и 80γ NaOH  
2 » » » » . . . . . 200 » » » 80γ »

Ш е л л е р и Г е б е л ь давали:

1 серия опыта на сосуд . . . . . 250 М. Е. и 40γ NaOH  
2 » » » » . . . . . 500 » » » 80γ »  
3 » » » » . . . . . 1 000 » » » 160γ »

Хотя Ш е л л е р и Г е б е л ь в настоящее время сами не могут воспроизвести своих прежних результатов опыта и тем не менее в следах NaOH видят существенный фактор, — наши опыты показывают, что несмотря на прибавление NaOH к фолликулярному гормону ускоренного развития цветения не наступает.

Ш е л л е р и Г е б е л ь полагают, что минимальными количествами NaOH могут быть облегчены условия резорбции гормона. Не было никаких указаний относительно pH воды у гиацинтов после добавления щелочного раствора гормона. Вода у гиацинтов, в результате обмена веществ через корни, очень быстро устанавливает pH = 5,5. Мне кажется сомнительным, чтобы кислотность воды у гиацинтов испытывала изменения от добавления минимальных количеств NaOH. Тогда было бы совершенно невозможно переведение гормона в его щелочную соль, к чему стремились Ш е л л е р и Г е б е л ь. Но если бы это и произошло, то даже и при этом, как показывают наши опыты, не было бы достигнуто влияние на развитие цветов.

Опыт показывает, что фолликулин в сравнительно короткое время большей частью исчезает из питательной воды живых гиацинтов<sup>1</sup>. Из этого должно быть сделано заключение, что растения потребляют гормон. Чтобы получить разъяснение дальнейшей судьбы гормона, мы исследовали гиацинты на содержание фолликулина после того, как они в течение 5 недель были в соприкосновении с 10 000 М. Е. фолликулина. Растения были разделены на три части: а) корни, б) луковицы и в) верхние части — листья, стебель и цветы. Эти три части были проанализированы отдельно.

Указанные части растений были прежде всего мелко разрезаны и в течение нескольких дней дважды экстрагировались ацетоном при комнатной температуре. Ацетон испарялся, а остаток экстрагировался абсолютным спиртом (А). После обработки ацетоном из частей растения был приготовлен сухой порошок, который 12 часов экстрагировался в соклетовском аппарате абсолютным спиртом. Спирт соединялся с раствором А, отгонялся, а остаток растворялся в масле. Экстракт испытывался на кастрированных мышах.

Мы нашли в растениях:

- |                               |              |       |                |
|-------------------------------|--------------|-------|----------------|
| а) Корни, 50 М. Е.            | отрицательно | ..... | 1 М. Е. полож. |
| б) Луковица                   | .....        | 1     | » » отриц.     |
| в) Листья и стебель с цветами | .....        | 1     | » » »          |

Исследование приводит к поразительному выводу, что фолликулин не может быть найден в гиацинтах. Даже если бы экстракцией был уловлен не весь фолликулин (образуются слизистые массы), то все же различие между добавленным фолликулином (10 000 М. Е.) и вновь найденным фолликулином (1 М. Е.) настолько сильно, что нужно предположить в растениях далеко идущую инактивацию фолликулина.

Инактивация фолликулина происходит, как это явствует из следующих опытов, в корнях растений.

Опыт 1. 2 г гиацинтовых корней измельчены и помещены в 20 см<sup>3</sup> фосфатного буферного раствора (рН = 5,44) и добавлено 40 γ = 400 М. Е. фолликулина (растворенного в п/100 NaOH). Общая смесь (рН = 5,52) встряхивается в течение 5 часов в термостате при 37°. Затем реагирующая смесь после охлаждения экстрагируется ацетоном. После этого высушенный порошок из корней экстрагируется 12 часов в соклете абсолютным спиртом и остающиеся липониды растворяются в 10 см<sup>3</sup> масла. 1 см<sup>3</sup> масла должен был бы содержать 40 М. Е. фолликулина. Но испытание на 20 М. Е. было бы еще отрицательно, 10 же М. Е. фолликулина в кубическом сантиметре были обнаружены.

В двух дальнейших подобного же рода опытах 2 г гиацинтовых корней были инактивированы 45 М. Е.

Из этих опытов следует, что 2 г размельченных гиацинтовых корней инактивируют, по крайней мере, 20 γ фолликулина.

Этот опыт был повторен с укорочением времени реакции до 3 часов. При этом обнаружилась потеря фолликулина в 40—50%. При комнатной температуре инактивация идет значительно слабее, через несколько дней потеря гормона составляет только 25%.

Так как обмен веществ корней с питательным раствором большей частью происходит в кончиках корней, мы использовали для двух дальнейших опытов только кончики корней. В то время как при 24-часовом воздействии при комнатной температуре инактивация фолликулина не наступила, при 37° и 24-часовой длительности реакции мы нашли положительный эффект.

3 г мелко нарезанных кончиков корней + 20 см<sup>3</sup> раствора фосфатного буфера + 0,5 см<sup>3</sup> фолликулина (400 М. Е.). Кислотность смеси равнялась 5,52. Экстракция производилась по указанному выше способу вначале ацетоном при комнатной температуре, затем 10 часов в соклетовском аппарате с абсолютным спиртом. Оставшиеся липониды растворялись в 10 см<sup>3</sup> масла. 1 см<sup>3</sup> масла должен был бы содержать 40 М. Е. фолликулина. Биологическая проверка показывает, что в кубическом сантиметре имеется меньше чем 5 М. Е. Испытание дает положительный результат только на 1 М. Е. фолликулина.

Кончики корней, следовательно, при 24-часовом воздействии при 37° инактивируют, по крайней мере, 85% добавленного фолликулина. 1 г кончиков корней

<sup>1</sup> Шеллер и Гебель уже указывали, что часть фолликулина исчезает из воды гиацинтов. «Оказывается, что первоначальный титр раствора, который рассчитывался на 1 М. Е. в 1,7 см<sup>3</sup>, больше не сохраняется и что слабо положительная реакция появляется только при инъекции двойного количества. Следовательно, раствор содержит еще меньше, чем половину первоначального количества гормона». Тем же путем Шеллер и Гебель испытали резорбцию прогнотона из раствора 200 М. Е. в сосуде. Здесь также оказалось, что постоянно потребляется больше половины гормона.



инактивирует 10 γ гормона. Кончики корней обнаруживают, следовательно, не более сильное действие, чем корни вообще.

Чтобы установить, не является ли инактивация корневым веществом ферментативного характера, были проведены следующие опыты

2 г размельченных корней + 20 см<sup>3</sup> раствора фосфатного буфера + 500 М. Е. фолликулина (кислотность смеси равнялась 5,44) нагревали в течение 1 часа при температуре 70°. Обработку проводили по указанному выше способу. Биологическое испытание показывает, что несмотря на нагревание корневой кашицы при t° 70°, вновь было найдено только 12,5% внесенного фолликулина.

Нагревание кашицы из корней до 70°, следовательно, не разрушает инактивирующий фактор. Так как можно предположить, что инактивирующий фактор при 70° еще нейтрализован защитным веществом, то был проведен опыт с кипячением корневой кашицы.

2 г корневой кашицы + 20 см<sup>3</sup> раствора фосфатного буфера кипятят 2 минуты. После охлаждения до комнатной температуры прибавлено было 0,5 см<sup>3</sup> фолликулина (500 М. Е.). После этого смесь имела кислотность 5,44. Смесь встряхивали в течение 24 часов в термостате при t° 37°. Экстрагирование фолликулина проводилось, как в предшествующих опытах. Биологическое испытание показывает, что вновь может быть обнаружено 80% внесенного фолликулина.

В то время как нагревание корневой кашицы до 70° не оказывает влияния на инактивацию, после двухминутного кипячения корневая кашица теряет способность инактивировать фолликулин.

То обстоятельство, что описанная инактивация фолликулина корнями сохраняется при нагревании до 70°, еще не позволяет отказаться от предположения об энзимном действии.

После этого — по аналогии с опытами на крысах — было проведено испытание возможности регенерации инактивированного фолликулина.

Опыт 1. 2 г корневой кашицы + 20 см<sup>3</sup> раствора фосфатного буфера + 500 М. Е. фолликулина встряхивались в течение 24 часов в термостате при 37°. Добавлено соляной кислоты до кислой реакции смеси на конго (рН = 2); экстракция многократным кипячением с бензолом. Общий бензольный осадок растворен в 10 см<sup>3</sup>; 1 см<sup>3</sup> должен был бы содержать 50 М. Е. фолликулина, но не было найдено даже 5 М. Е.

Опыт 2. 2 г корневой кашицы + 20 см<sup>3</sup> раствора фосфатного буфера + 500 М. Е. фолликулина (рН = 5,44) встряхивались в течение 24 часов в термостате при 37°. Добавлено 0,6 г HCl, так что реагирующая смесь представляла собой 3% раствор соляной кислоты. Смесь энергично кипятят на обратном холодильнике с бензолом 3 раза по 2 часа. Общий бензольный остаток растворяли в 10 см<sup>3</sup> масла. 1 см<sup>3</sup> должен был бы содержать 50 М. Е. фолликулина, но не было найдено даже 5 М. Е.

Инактивированный корневой кашицей фолликулин, следовательно, не регенерирует при гидролизе (кипячение смеси, представляющей собой 3% раствор соляной кислоты). Может быть это частично удалось бы применением более крепкой соляной кислоты.

### б) Опыты с дрожжами

Чтобы установить, не является ли инактивирование фолликулина процессом, всеобщим распространенным среди растений, были поставлены опыты с дрожжами, которые, как известно, содержат энзимы всех типов. Опыты нам кажутся особенно важными, потому что еще раньше было показано (см. стр. 57), что дрожжи содержат фолликулин. Опыты, однако, привели к отрицательному результату, а именно: при помощи дрожжей не удалось получить инактивации фолликулина.

Некоторые опыты должны быть приведены:

1. 50 см<sup>3</sup> воды + 1,5 г свежих верхних дрожжей (30%) + 800 М. Е. фолликулина, время реакции — 2 часа при 30°. Взвесь дрожжей инкубировали кастрированным мышам. Найдено 100% фолликулина; следовательно, потери не произошло.

2. 2 г дрожжей + 20 см<sup>3</sup> раствора фосфатного буфера + 0,5 см<sup>3</sup> раствора фолликулина (400 М. Е.), рН = 5,52. Эту взвесь сохраняли 24 часа при 37°, затем смешивали с 4 объемами ацетона и после 24-часовой выдержки инкубировали. Отцентрифугированную жидкость выпаривали, остаток экстрагировали абсолютным спиртом (А).

Дрожжи, отделенные от А, экстрагировались в сокетете с абсолютным спиртом, спиртовой экстракт смешивали с А. Остаток от этого объединенного спиртового раствора после выпаривания растворяли в 10 см<sup>3</sup> масла. Биологическое испытание показывает, что потери фолликулина не происходит, в 1 см<sup>3</sup> найдено 40 М. Е. фолликулина.

3. Этот опыт был проведен так, как и предыдущий, с тем отличием, что реагирующая смесь имела кислотность рН = 8,08. При этом также не наблюдалось потери фолликулина.

4. 1 г сухих дрожжей + 20 см<sup>3</sup> фосфатного буфера (рН = 6,3) + 400 М. Е. раствора фолликулина. Эту взвесь (рН = 6,6) сохраняли в течение 5 часов при температуре 37° и, после разбавления 30 см<sup>3</sup> буферного раствора, пшеницировали кастрированным мышам. Биологическое испытание показывает, что потери фолликулина не происходит. Судя по этому, инактивация фолликулина не наступает и при применении сухих дрожжей.

*Опыты показывают, что дрожжи, в отличие от корней гиацинтов, не инактивируют фолликулин.*

Следовало бы указать, что в опытах с брожением у нас даже создано впечатление, будто дрожжи синтезируют фолликулин. Так как найденные количества колеблются в очень широких границах, которые могут быть смешаны со случайными недостатками метода биологической проверки (потери), то мы не можем сказать ничего определенного в этом направлении.

После подведения итогов наши опыты на растениях дают следующее:

При изучении влияния фолликулина на растения (добавление фолликулина в водную культуру гиацинтов) нельзя было отметить влияния на ускорение роста и развитие цветов.

Фолликулин, добавленный к водной культуре гиацинтов, исчезал из воды; он не был найден и в растении (в корнях, луковице, в стебле и цветах гиацинта), т. е. его нельзя было извлечь из растения органическими растворителями.

Как живые корни, так и корневая кашка гиацинтов инактивируют фолликулин, и 1 г корневой кашицы может инактивировать при 37° в течение 24 часов по крайней мере 10 γ фолликулина. Эта инактивирующая способность корневой кашицы разрушается кипячением, что указывает на энзимное действие.

Инактивированный фолликулин не может быть реактивирован кислым гидролизом.

Соответствующие процессы инактивации не вызываются дрожжами (свежие дрожжи, сухие дрожжи).

Судя по этому, в растениях мы встречаем процессы, аналогичные происходящим в теле животных. У животных фолликулин, очевидно, инактивируется в печени, у растений — в корнях. Парентерально введенный фолликулин не может быть вновь выявлен в теле крысы вследствие инактивации; так же исчезает и фолликулин, внесенный в питательную воду гиацинтов, и не может быть вновь найден в теле растения.

Тот факт, что растения содержат α-гормон и что корни являются особым инактивирующим механизмом для гормона, говорит о том, что гормон имеет значение для растений. О характере действия гормона в растениях до сих пор мы не знаем ничего достоверного, но, во всяком случае, для развития цветов он значения не имеет.

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 17

1. Euler, H. u. Zondek, B.: Biochem. Z. 271, H. 1/3, 64 (1934).
2. Boysen-Jensen: Ber. dtsh. bot. Ges. 28, 118 (1910).
3. Went, F. A. F. C.: Rec. Trav. bot. déerl. 25 (1928). Naturwiss. 21, 1 (1933).
4. Köglu. Haagen-Smit: Proc. kon. Akad. Wetensch. Amsterd. 34, 10 (1931).
5. Сравн. литературную сводку Tanner: Chem. Rev. 1, 397 (1925). Об идентичности фактора Z и биоса. Euler u. Larsson: Hoppe-Seylers Z. 223, 189 (1934). Сравн. также F. Kögl.: Z. Krebsforsch. 40, 203 (1934).
6. Euler, H., Hellström, Pulki u. Burström: Svensk. vet. Akad. Arkiv f. kemi 11 B, Nr 5 (1932).
7. Butenandt, A. u. Jacobi: Hoppe-Seylers Z. 218, 104 (1933).
8. Skarzynski: Bull. Acad. Pol. Sci. 5, 347 (1933). Nature (Lond.) 131, 76 (1933).
9. Schoeller u. Goebel: Biochem. Z. 240, 1 (1931).
10. Schoeller, W. u. Goebel: Biochem. Z. 251, 223 (1932).
11. Goebel: Arch. Pharmaz. 271, 552 (1933).
12. Scharrer u. Schropp: Z. Pflanzenernährung 13, 1 (1934). Wasicky: Biol. Generales (Wien) 9, 331 (1933).
13. Lemmermann u. Behrens: Z. Pflanzenernährung 13, 9 (1934).
14. Virtanen, A. J., v. Hausen, S. u. Saatamoinen, S.: Biochem. Z. 272, H. 1/2, 32 (1934).
15. Thorsrud, A. u. Odelin, M.: Meldinger fra Norges Landbrukshoiskole, 1934, Nr 4.
16. Harder, R. u. Störmer, I.: Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl., Neue Folge, 1, Nr 3, 11 (1934).

## ГОРМОН Фолликула (Фолликулин) и Гормон Желтого Тела (Прожестин)

Из описанного выше действия фолликулина вытекает, что гормон вызывает не только течку, но также рост мускулатуры матки (гиперплазию) и слизистой оболочки матки (пролиферацию), а наряду с этим оказывает стимулирующее действие на вторичные половые признаки (молочные железы). Поскольку фолликулин также находят в желтом теле человека, мы раньше полагали, что фолликулин, по всей вероятности, является единственным гормоном, продуцируемым в яичнике; это воззрение в настоящее время, после того как из желтого тела изолирован особый гормон со специфическим действием, больше не поддерживается.

Открытие гормона желтого тела основано на важных работах Л. Френкеля (L. Fraenkel) (1), который показал, что желтое тело оказывает защитное действие на молодое оплодотворенное яйцо. Важны также исследования Л. Леба (L. Loeb), который раздражением посторонним телом (продетой питкой) мог вызвать на слизистой оболочке матки морской свинки образование утолщений, обусловленных децидуальным разрастанием слизистой. Эта децидуома, или плацентома, появляется только в присутствии желтого тела. Позже была описана такая же реакция, произведенная на крысе, мыши, кролике [Лонг и Ивенс, Перкс, Курье (Courrier)]. Далее, Л. Леб (2) и Хэммонд (Hammond) (3) показали, что образование желтого тела тормозит овуляцию. Появление последующей овуляции у морской свинки или коровы может быть ускорено удалением желтого тела<sup>1</sup>. Каллас (Kallas) (4) установил в своих опытах с парабозом, что эструс прерывается с появлением желтого тела.

Фолликулином мы можем привести только к пролиферации слизистой оболочки матки; при введении больших доз фолликулина наступает гиперпролиферация, но секреторная фаза слизистой матки не может быть вызвана. Мы наблюдаем этот факт также и у человека при полигормональных картинах заболеваний (см. гл. 42), когда длительный выход фолликулина из персистирующего фолликула приводит к гипертрофической пролиферации, даже к железисто-цистической гиперплазии слизистой матки, не сопровождающейся прегравидным преобразованием слизистой. К этому приводит только гормон желтого тела. Из этого следует, что желтое тело имеет следующие функции:

1. Желтое тело обуславливает преобразование слизистой, подготовленной фолликулином, в секреторную функциональную слизистую (прегравидное преобразование, децидуальная реакция). 2. Желтое тело тормозит овуляцию. 3. Желтое тело оказывает протективное влияние на молодое оплодотворенное яйцо.

В своих известных работах Корнер и Аллен (5) дали доказательство наличия в желтом теле специфического гормона и получили этот гормон. К биологическим данным Корнера и Аллена до сих пор не было добавлено ничего принципиально нового. Авторы назвали гормон *прожестин*ом, обозначение, которое, по желанию открывших, должно быть удержано для лютеогормона.

Гормон тестируют на половозрелых только что кастрированных самках кроликов. После 5-дневного инъцирования прожестина животное на 6-й день убивают, и действие гормона устанавливают по слизистой матки, т. е. по децидуальному преобразованию. Далее Аллен (6) указывает (1930), что могут быть использованы и инфантильные кролики, после того как они предварительно обработаны фолликулином, чтобы этим подготовить пролиферацию слизистой матки, которая у половозрелых животных имеется постоянно, у инфантильных же животных еще отсутствует. Эта методика рекомендована также и Клаубергом (Clauberg) (7), который в течение 8 дней подготавливает инфантильных кроликов весом в 600—800 г ежедневными инъекциями по 10 М. Е. фолликулярного гормона, вслед за этим в течение 5 дней вводит прожестин и на 14-й день после начала обработки испытывает слизистую матки.

<sup>1</sup> То же самое показано и для овцы (М. Завадовский, Вундер, Падучева и Маргвелашвили). (Перес.).

В качестве исходного материала использовалось желтое тело. Наиболее подходящим являются яичники свиней.

Интересен тот факт, что в желтом теле находят лишь совсем незначительные количества гормона<sup>1</sup>. Если рассчитывать количество гормона, требующееся для преобразования слизистой по весовой пропорции, то для свиньи необходимо по крайней мере в 100 раз больше прожестина, чем для кролика. Чтобы получить 1 кроличью единицу (Кр. Е.) прожестина, по данным К л а у б е р г а, нужно переработать 33 г ткани желтого тела свиньи. Эти 33 г получаются из 100 г ткани яичника, по меньшей мере из 20 яичников. Следовательно, нужны яичники 10 свиней, чтобы получить то количество прожестина, которое требуется для вызывания децидуальной реакции у кролика весом в 600 г. Следует допустить, что свинья для децидуального преобразования своей слизистой в течение 10 дней потребляет, по крайней мере, 50—100 Кр. Е. Если мы рассчитаем только на дневную потребность в 5 Кр. Е., то в обоих яичниках свиньи, которые вместе содержат 0,1 Кр. Е. прожестина, мы находим лишь 2% ежедневно необходимого количества гормона. Еще более точно может быть произведен расчет у человека. Если имплантировать кролику цветущее желтое тело или *corpus luteum graviditatis* человека или инъецировать экстракт из желтого тела человека, то не наблюдают никакого действия на слизистую матки кролика, т. е., следовательно, в одном желтом теле женщины, весящей 60 кг, недостаточно прожестина, чтобы оказать гормональное действие на кролика, весом в 800 г. Чтобы можно было получить децидуальное преобразование у кролика, нужен, как показал К л а у б е р г, экстракт по крайней мере из 55 г желтого тела человека (приблизительно 30 желтых тел)! Одно желтое тело женщины содержит, следовательно, максимум только  $\frac{1}{30}$  (0,033) Кр. Е. прожестина. Как показывают клинические исследования, для прегравидного преобразования слизистой матки, подготовленной фолликулином, требуется около 40 Кр. Е. прожестина. Если мы разделим это количество гормона на 8 дней, необходимые для прегравидного преобразования, то получим дневную потребность в 5 Кр. Е. прожестина. Судя по этому, желтое тело содержит  $\frac{1}{150}$  количества гормона, необходимого для дневной потребности, т. е. только 0,66%. Я упоминаю об этом для того, чтобы показать, что запас гормона в эндокринной железе может быть очень незначительным, хотя железа и находится во всей полноте своей функции.

Желтое тело является эндокринной железой с очень ограниченным сроком жизни, оно быстро отдает гормон, так что количество гормона в самой железе очень незначительно. В обоих яичниках половозрелой женщины или млекопитающего имеется такое минимальное количество прожестина, что биологически оно вообще не может быть обнаружено. Было бы заблуждением делать вывод, что гормон продуцируется не в желтом теле, из-за того только, что до сих пор еще нельзя было обнаружить какого-либо другого места его образования. Это положение, принимая во внимание отрицательные данные по пролану в гипофизе беременных, кажется мне важным, поскольку в этих отрицательных данных хотят видеть доказательство того, что пролан не образуется в гипофизе во время беременности (см. стр. 247).

При бедности прожестином желтого тела в дальнейшем искали исходного материала для получения этого гормона. Исследовали кровь и мочу женщины в различные фазы менструального цикла, причем прожестин не был найден (К л а у б е р г). Так как беременность характеризуется перепроизводством полового гормона (см. гл. 35), то анализировали на прожестин плаценту, амниотическую жидкость и мочу беременных, причем доказать наличие прожестина попрежнему не удавалось. (Новые данные см. на стр. 115.) Исключение в гормональном отношении, как я мог показать, представляют Equidae (лошадь, осел, зебра), у которых как в мочу самцов, так и в мочу беременных самок выделяется исключительно большое количество фолликулина. Не найден гормон желтого тела и в растительном материале [Эрхарт (Ehrhardt) (1)]. А л л е н (8) указывает на то, что отрицательные данные при исходном материале, очень богатом фолликулином (моча), не могут доказывать

<sup>1</sup> По К н а у с у [Knaus, Arch. f. exper. Path. 151, 371 (1930); Klin. Wsch. 9, 839 (1930)], гормон желтого тела должен тормозить подвижность мускулатуры матки, так что она становится нечувствительной к питуитрину. Не ясно, идет ли здесь дело о специфическом действии, так как тормозящее действие наступает только у отдельных животных.

отсутствия прожестипа, потому что большое количество фолликулина, как показано многочисленными авторами [А л л е н, Курье (Courrier), Леопард, Хисоу и Феволд (Hisaw и Fevold), Тауск (Tausk), де-Фремери и Люкс (de Fremery и Luchs)], может тормозить децидуальное преобразование слизистой оболочки матки. 225 К. Е. фолликулина, по Аллену, тормозят действие 1 Кр. Е. прожестипа.

В качестве исходного материала для прожестипа до сих пор применяли только ткань желтого тела. Корниеру и Аллену, особенно последнему, удалось получить (1932) гормон хорошо кристаллизующимся (бесцветные кристаллы 2 мм длины со степенью очистки в 3 мг на 1 Кр. Е.). Я привожу описанный Алленом (9) метод по реферату Ф. Лакера (F. Laqueur).

К 1 500 г размельченных желтых тел прибавляют 3 л 95% спирта и содержат по крайней мере в течение 1 года. Отжатый осадок разделяют на 3 части и 3 раза экстрагируют при нагревании в аппарате Блюра (Bluur) тем же самым спиртом, в котором хранился исходный материал. Спиртовой экстракт выпаривают в вакууме до сиропообразной консистенции и экстрагируют 500 см<sup>3</sup>, 300 см<sup>3</sup> и еще раз 300 см<sup>3</sup> эфира. Эфирный раствор выпаривают до 100—200 см<sup>3</sup>, затем прибавляют 800 см<sup>3</sup> ацетона и 10 см<sup>3</sup> насыщенного раствора хлористого магния. Осадок растворяют в эфире и еще раз осаждают ацетоном. Таким путем удаляют фосфатиды. Ацетоновый раствор выпаривают в вакууме до густого масла. Так получают 30 г, которые содержат 60 Кр. Е., и растворяют их в спирту. После отгонки спирта оставшееся густое масло для отделения жира и холестерина при нагревании экстрагируют 200 см<sup>3</sup> 70% метилового спирта и затем в течение 12 часов охлаждают при —4°. Осадок повторно растворяют в горячем спирте и охлаждают. Раствор в метиловом спирте выпаривают в вакууме до 5 см<sup>3</sup>, добавляют 100 см<sup>3</sup> абсолютного спирта и выпаривают досуха. В остатке получается 2 г, которые содержат 1 Кр. Е. в 30—40 мг. Для получения основного раствора препарат должен быть растворен в 50 см<sup>3</sup> спирта. Для дальнейшего очищения 30 см<sup>3</sup> спирта отгоняются. Оставшиеся 20 см<sup>3</sup> экстрагируют 100 см<sup>3</sup>, 50 см<sup>3</sup> и еще раз 50 см<sup>3</sup> эфира. Эфирный раствор промывают сначала насыщенным водным раствором бикарбоната, затем 0,2 н-соляной кислотой и, наконец, водой. Соединенные промывные воды подкисляют и 3 раза экстрагируют эфиром. Этот эфирный раствор промывают щелочами, кислотами и водой и объединяют с первым эфирным экстрактом. После отгонки эфира осадок, который содержит 0,3—0,4 г, заключающие в 6—8 мг 1 Кр. Е., растворяют в этиловом спирте. Этот исходный раствор, окрашенный в желтоватый цвет, может служить для дальнейших опытов по очищению. При охлаждении до —4° выделяются кристаллы. Для удаления окрашенных в желтый цвет маслянистых загрязнений препарат экстрагируют петролейным эфиром, который очищен серной кислотой и кипит между 30 и 60°, при чем гормон растворяется быстрее примесей. При осторожном выпаривании петролейного эфира прожестипа получается в виде бесцветных в 2 мм длиной кристаллов, 0,6 мг которых активны в качестве дневной дозы. 1 Кр. Е., судя по этому, содержится в 3,0 мг. В 30—40% спирте гормон желтого тела также растворяется легче, чем примесями. Поэтому кристаллы удается получить и в том случае, если желтое масло растворить в кипящем абсолютном спирте и разбавить спирт водой, доведя его до 35—40%. При этом образуется молокообразное помутнение. Раствор еще нагревают до кипения, затем в течение 24 часов охлаждают при —4°. Осаждающиеся при этом кристаллы отфильтровывают и промывают горячим абсолютным спиртом и эфиром. Они могут быть еще раз перекристаллизованы описанным образом. При этом все же, повидимому, наступает известная потеря активности. В то время как в неочищенном масле 1 Кр. Е. эквивалентна 25 г свежих желтых тел в качестве исходного материала в кристаллическом препарате для этого необходимо 70 г. Дальнейшее очищение может быть достигнуто дистилляцией в высоком вакууме. При этом 350 мг, которые содержат 40 Кр. Е., были перегнаны при 0,002 мм Hg и температуре около 150°. Как обе переходящие фракции, так и остаток были активны, по все же при охлаждении кристаллы могли быть получены только из второй фракции. Вопрос о том, имели ли мы дело в кристаллическом продукте с единым гормоном, в то время еще не мог быть решен с достоверностью, во всяком случае, даже грубый препарат содержал только небольшое количество фолликулярного гормона. В 1 Кр. Е. прожестипа содержалось не больше 0,5 — 1 К. Е. фолликулина.

Наши знания о химии прожестипа в последнее время значительно расширились. По Бутенандту и Вестфалу (10), из разбавленного спирта гормон кристаллизуется хорошо образованными ромбами, которые имеют постоянную точку плавления 128,5°. Прожестипа соответствует, по данным анализа, формуле C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>. Гормон ведет себя как дикетон-диоксим, имеет точку плавления 243°. Состав и свойства гормона позволяют думать о близком отношении его к остальным гормонам половых желез и к прегнидиолу (см. дальше). По своей биологической активности препарат точно соответствует препарату Аллена. Бутенандт 0,75 миллиграммами у инфантильного, а Аллен 3 миллиграммами у половозрелого кролика вызывали децидуальную реакцию (дозы для инфантильного и половозрелого кролика относятся, как 1 : 4).

Бутенандт и Вестфаль изолировали оксикетон, как физиологически неактивное сопутствующее вещество состава C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub> (точка плавления 194°). Затем было изолировано третье своеобразное вещество (точка плавления 120°), которое поразительно близко стоит к дикетону. Вопрос о том, имеем ли мы в этом кристаллизате гормона истинный изомер дикетона или полиморфную модификацию, авторы оставляют открытым.

Бутенандту, Вестфалу и Коблеру (11) удалось затем расщеплением стерина получить кристаллизат с прожестиповым действием. В результате частичного разрушения боковой цепи полученного из соевых бобов стигмастерина, состав которого был установлен Э. Фернгольцем (E. Fernholz) в институте Виндауса (Windaus), образуется ненасыщенный оксикетон, C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>, который был подвергнут умеренному окислению. При этом возникает смесь веществ, которая разделяется на 3 кри-



сталлизирующиеся фракции с различными точками плавления (децидуальная реакция в дозах 1,5—3 мг). Далее Бутенадту удалось окислением перевести прегнадиол (см. стр. 64) в прожестин и в конце концов модификацией только что приведенного окисления оксикетона, выделенного из стигмастерина, также получить *чистый* прожестин ( $C_{21}H_{30}O_2$ , точка плавления 128,5°). На основе этих «силтезов» состав прожестина ( $C_{21}H_{30}O_2$ ) может считаться достоверным, его можно обозначить как  $\Delta^4$ -прегнадион-(3,20). Тем самым становится возможным искусственное получение до последнего времени дорогого стившего прожестина.

Слота, Русинг и Фельс (Slota, Ruschig и Fels) (12) изолировали из желтого тела несколько кетонов. Два из них (лютеостерон А и В) физиологически совершенно неактивны. Лютеостерон А представляет собой вещество с точкой плавления 185—186° и суммарной формулой  $C_{21}H_{34}O_2$ , т. е. такого же состава, как и описанное Бутенадтом неактивное сопутствующее вещество. Лютеостерон В химически очень близок к А, но четко отличается от А кристаллографическими свойствами и растворимостью некоторых дериватов. Децидуальная реакция может быть вызвана совместным действием двух различных веществ (лютеостерон С и D)<sup>1</sup>, которые химически, физически и минералогически ясно отличаются друг от друга. Лютеостерон С представляет собой вещество, которое плавится при 127—128°, имеет суммарную формулу  $C_{21}H_{34}O_2$ . Он вызывает в основном гиперемию, но не рост матки, и влияет на поддержание или развитие структуры слизистой оболочки при стадии точки. Лютеостерон С, следовательно, отличается от фолликулина отсутствием гиперпластического действия на мускулатуру матки, он вместе с фолликулином вызывает гиперемию матки и пролиферацию слизистого слоя. Характерное преграavidное преобразование слизистой оболочки (II генеративная фаза) достигается совместным введением лютеостерона С и D. Лютеостерон D (точка плавления 120—121°) является изомером С, удается превратить D в С и обратно. Лютеостерон D сам по себе вызывает децидуальное преобразование слизистой оболочки матки, но все же при этом характерная для С гиперемия выражена лишь в слабой степени. Дозой в 1,2 мг лютеостерона D достигают ясного преобразования слизистого слоя и еще дозой в 0,4 мг получают ясный эффект у половозрелых кроликов. Если же D и С вводятся совместно, то требуется только около 0,4 мг для действия, характерного для гормона желтого тела.

Поскольку фолликулин может затормозить прожестинный эффект, то, как указано на стр. 114, возможно, что при исследовании исходного материала, очень богатого фолликулином, присутствующий прожестин не проявится в децидуальной реакции. Это затруднение в настоящее время устранено, так как Аллену и Мейеру (13) удалось количественно отделить фолликулин от прожестина. Вкратце метод для этого следующий:

Исходный материал экстрагируют эфиром (мочу встряхивают), эфир отгоняют от соединенных эфирных экстрактов, а остаток растворяют в 70% спирте. Водный спиртовой раствор многократно встряхивают с петролейным эфиром, петролейный эфир (1) содержит в основном примеси. Затем водный спиртовой раствор доводят до 33% содержания спирта и опять многократно встряхивают с петролейным эфиром. Этот петролейный экстракт (2) содержит прожестин. Из водно-спиртовой части спирт испаряют под вакуумом и после прибавления воды эстрогенный гормон извлекают встряхиванием с безолом (3).

По ознакомлении с этим важным методом необходимо было перепроверить получавшиеся до сих пор отрицательные данные по отысканию прожестина вне желтого тела. Адлер, де-Фремери и Тауск (Adler, de Fremery и Tausk) (14) доказали наличие прожестина в плаценте человека и животных (корова); из 500 г зрелой плаценты человека может быть получена 1 Кр. Е. (установленная по инфантильным кроликам). К тому же результату пришел также и Эрхарт (15) (метод не указан), который нашел в зрелой плаценте до 10 Кр. Е. и нашел гормон также и в моче беременных. Если Клауберг и резюмирует свои опыты таким образом, что прожестин вообще не присутствует в организме вне желтого тела, то его отрицательные данные следует отнести за счет его способа экстрагирования.

Подводя итоги, получаем: оба гормона, продуцируемые в яичнике, имеют точно характеризующую функцию.

1. Продуцируемый в фолликулярных клетках фолликулярный гормон (фолликулин) у всех млекопитающих обуславливает рост мускулатуры матки (гиперплазию) и воссоздание слизистой оболочки матки (пролиферацию). Пролиферация является I фазой генеративных процессов.

2. Гормон желтого тела, лютеогормон—прожестин обуславливает перестройку слизистой оболочки матки, разросшейся под влиянием фолликулина в функционирующую слизистую оболочку (децидуальная реакция, преграavidное преобразование), чем создаются предварительные условия для внедрения оплодотворенного яйца. Преграavidное преобразование является II фазой генеративной функции.

3. После оплодотворения прожестин оказывает протективное влияние на молодое, оплодотворенное яйцо.

<sup>1</sup> По Бутенадту, лютеостероны С и D являются только полиморфными кристаллическими модификациями.

Следовательно, фолликулин является гормоном I генеративной фазы. Фолликулин — это гормон разрастания.

Прожестин является гормоном II генеративной фазы, функциональной фазы, преграavidной фазы. Прожестин — это гормон преобразования. Прожестин — это гормон подготовки к беременности и обеспечения беременности.

Без фолликулина нет никакого прожестинного эффекта, так как преобразование слизистой оболочки матки возможно только тогда, когда перед этим имело место разрастание слизистой оболочки под влиянием фолликулина.

Большие количества фолликулина могут затормозить действие прожестина. Образование желтого тела тормозит овуляцию.

Фолликулин продуцируется в клетках theca, прожестин в клетках гранулезы.

Эти данные следовало бы рассматривать как бесспорное достижение гормонального изучения. Описанные реакции вызываются равным образом у человека и млекопитающих. С м и с и И н г л ь (Smith и Engle) (16) переносят результаты, полученные на грызунах, на приматов. У кастрированной самки обезьяны инъекцией фолликулина и последующей обработкой прожестинном они могли получить настоящие менструальные кровотечения, результат, который может быть получен также и у человека (см. гл. 49).

Значительно проблематичнее всесторонне ставящиеся опыты по получению из желтого тела еще новых гормонов. Х и с о у (17) и его сотрудники получили из желтого тела вещество, названное релаксином, которое обуславливает у беременной морской свинки расслабление (relaxation) симфиза и разрыхление связок таза. Так как Ф р е м е р и, К о б е р и Т а у с к (18), а равно и К у р ь е (19) могли получить на морских свинках тот же эффект кристаллическим фолликулярным гормоном, то едва ли за это действие ответственным должен быть признан особый гормон желтого тела. Ф е в о л д, Х и с о у и Л е о н а р д, кроме того, получили из желтого тела вещество, которое может быть отделено от прожестина и релаксина, производящее особое действие на слизистую оболочку влагалища (mucifying factor). Р о б с о н и В и з н е р (Robson и Wiesner) (20) показали, что это действие на слизистую оболочку влагалища может быть получено, если мышам инъцируют подпороговые дозы фолликулина. К тому же выводу приходят М е й е р и А л л е н (21) в результате применения доз гормона, еще не вызывающих орогования (subcornifying doses). По этим данным предположение о существовании особого вещества желтого тела с особым действием на слизистую оболочку влагалища еще сомнительно.

Здесь я прерываю исследования по овариальным гормонам, ибо дальнейшие вопросы, как клиническое применение, действие на обмен веществ и т. д., лучше могут быть обсуждены в связи с гормоном передней доли гипофиза, с которыми овариальные гормоны находятся в тесной биологической связи.

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 18

1. Fraenkel, L.: Arch. Gynäk. 1910, 91.
2. Loeb, L.: Amer. J. Anat. 32, 305 (1923).
3. Hammond: The Physiol. of Reproduction in the cow. Cambridge 1927, 21.
4. Kallas, H.: Pflügers Arch. 223, 232 (1929).
5. Corner, G. W. a. Allen, W. M.: Amer. J. Physiol. 88, 326 (1929). — Allen, W. M.: Ebenda 92, 174 (1930); 100, 650 (1932).
6. Allen, W. M.: Amer. J. Physiol. 92, 612 (1930).
7. Clauberg, C.: Zbl. Gynäkol.; 1930. Klin. Wschr. 1930, Nr 43; 1931, Nr 42.
8. Allen, W. M.: Amer. J. Physiol. 100, 650 (1932).
9. Allen, W. M.: J. of biol. Chem. 98, 591 (1932).
10. Butenandt, A. u. Westphal: Ber. dtsh. chem. Ges. 67, H. 8, 1440 (1934).
11. Butenandt, A., Westphal, K. u. Cöbler, H.: Ber. dtsh. chem. Ges. 67, 1611 (1934); 67, 1855 (1934); 67, 1901 (1934); 67, 2027 (1934); 67, 2085 (1934).
12. Slotta, K. H., Ruschig, H. u. Fels, E.: Ber. dtsh. chem. Ges. 67, H. 7, 1270 (1934). — Fels, E., Slotta, K. H. u. Ruschig, H.: Klin. Wschr. 34, 1207 (1934).
13. Allen u. Meyer: Amer. J. Physiol. 106, 55 (1933).
14. Adler, A. A., de Fremery, P. u. Tausk, M.: Nature (Lond.) 133, 293 (1934).
15. Ehrhardt: Münch. med. Wschr. 1934, 869.
16. Smith u. Engle: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 1932 (1932).
17. Hisaw, F. L.: Physiologic. Zool. 2, 59 (1929). — Fevold, H. L., Hisaw, F. L. u. Meyer, R. K.: J. amer. chem. Soc. 52, 3340 (1930); 54, 254 (1932). Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 27, 604, 606 (1930); 29, 620 (1932).

18. Fremery, P., Kober, S. u. Tausk, M.: Acta brev. Neerl. 1, 146 (1931).  
 19. Courrier: Proc. II Intern. Kongr. Sex. Res. P. 355, Edinburgh.  
 20. Robson, I. M. u. Wiesner, B. P.: Quart. J. exper. Physiol. 21, 217 (1931).  
 21. Meyer, R. K. u. Allen, W. M.: Sciens (N. Y.) 75, 111 (1932).

## Глава 19

### ГОНАДОТРОПНАЯ ФУНКЦИЯ ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА. СОДЕРЖАНИЕ ГОНАДОТРОПНОГО ГОРМОНА В ГИПОФИЗЕ <sup>1</sup>

Фолликулином можно привести инфантильное животное преждевременно в состояние половой зрелости. Созревание, однако, проявляется только в матке и влагалище, в то время как яичник гормоном к зрелости не побуждается (см. стр. 68 и 69). Эти данные сначала поразили нас, так как мы полагали, что гормон, образующийся в яичнике, должен особенно стимулировать яичник. Поскольку я постоянно наблюдал подтверждение этих данных, я должен был сделать заключение, что здесь имеет место биологический закон и что гормон, образованный в фолликулярных клетках, не оказывает никакого влияния на фолликул и яйцо. Следовательно, стимул для овариальной функции нужно было искать в другом месте.



Рис. 49. Гениталии инфантильной мыши, весом в 8 г (контрольное животное).



Рис. 50. Гениталии инфантильной мыши, через 100 часов после имплантации кусочка передней доли гипофиза.

В июле 1925 г. я провел следующий опыт: я имплантировал инфантильным самкам мышей в возрасте 3—4 недель, весом в 6—8 г, совсем маленькие кусочки передней доли гипофиза коровы. Через 100 часов эти мыши пришли в течку. Матка и особенно яичники обнаружили такие резкие изменения, что я прежде всего подумал о погрешности опыта. Новые опыты дали тот же результат. Было счастливой случайностью, что первые опыты удались на всех животных, потому что теперь мы знаем, что животные реагируют очень различно на переднюю долю гипофиза, что реакция на переднюю долю гипофиза иногда может у некоторых животных не проявиться.

Мыши, обработанные передней долей гипофиза, обнаруживают уже макроскопически характерное отличие от животных, приведенных к преждевременному половому созреванию фолликулином. В обоих случаях была вызвана течка, матка была увеличена, диапотична и наполнена секретом. В обоих случаях самцы признавали этих животных половозрелыми и преследовали их. Но в то время как яичники у фолликулинизированных животных остаются на инфантильной стадии, *животные, получившие переднюю долю гипофиза, обнаруживают поразительные макроскопические изменения в яичниках.* Яичники были значительно увеличены, гиперемированы и ясно отличались от бледных труб. На поверхности яичников много синевато-красных или синевато-черных возвышений, величиной с булавочную головку, выдающихся над поверхностью. Наряду с ними, видны желтые тела, величиной с просыаное зерно, которые уже макроскопически производят впечатление corpora lutea. Следовательно, передняя доля гипофиза вызывала разнородную реакцию у инфантильных животных (рис. 49 и 50):

<sup>1</sup> Гонадотропный гормон, продуцируемый в передней доле гипофиза, содержит пролактин + синпролактин (синергический фактор) = прозилан (подробнее см. гл. 26). Когда в этой главе говорится о пролане, то под ним подразумевается прозилан.

1) животные были приведены в течку с характерными явлениями в матке и влагалище; наряду с этим

2) в яичниках мышей было вызвано образование своеобразных синевато-черных тел, обозначенных как блютпункты («кровяные точки»), и, кроме того,

3) было возбуждено образование желтых тел.

Результатами моих исследований я впервые поделился 22 января 1926 г. в Берлинском Гинекологическом Обществе (1). В тот же вечер А ш г е й м (2), который анатомически исследовал яичники моих подопытных животных, сообщил следующее: весь яичник гиперемировал, фолликулы увеличены, они содержат несколько кровозлияний. Клетки theca разрослись, яичники содержат желтые тела, иногда со включенным яйцом.

Мои исследования вскоре получили подтверждение со стороны С м и с а (3), который десятью месяцами позднее (ноябрь 1926 г.) независимо от меня опубликовал сходные данные. С м и с вызывал у инфантильных крыс имплантацией передней доли гипофиза течку и вместе с тем преждевременное половое созревание. С м и с достигал эффекта у инфантильных крыс *повторными* ежедневными имплантациями ткани передней доли гипофиза, в то время как я гонадотропное действие у инфантильных мышей вызывал *однократным* введением передней доли. С м и с не наблюдал *блютпунктов*, потому что у крыс они появляются очень редко после введения передней доли гипофиза (см. стр. 137), в то время как у инфантильных мышей появляются очень часто. Уже в первых опытах меня особенно привлекли блютпункты, эта столь пластическая, бросающаяся в глаза реакция инфантильного яичника на гонадотропный гормон передней доли. Блютпункт у инфантильной мыши, так же как и у кролика, является существенной основой реакции на беременность, без знакомства с блютпунктами реакция на беременность по инфантильным мышам и кроликам была бы невозможна (см. прилож. I).

Мои исследования о гонадотропном действии передней доли гипофиза в течение года были так многократно проверены и подтверждены, что я могу отказаться от приведения литературы. Должно быть только упомянуто, что нашим работам уже предшествовали наблюдения об отношении гипофиза к половому аппарату.

Так, К е ш и н г и Б и д л (Kushing и Biedl), особенно А ш н е р (4) показали, что экстирпация гипофиза приводит к отставанию роста у животных. Оссификация уменьшается, углеводный и белковый обмен понижаются, наступает сильное отложение жира. Вторичные половые признаки не развиваются, и яичники остаются у животных, лишенных гипофиза, инфантильными.

Особенно важны результаты отличной работы Л о н г а и И в е н с а (5), которые вводили крысам в течение месяцев тонко измельченное вещество передней доли гипофиза. Этим путем они могли вызвать гигантский рост, так что животные через 11 месяцев достигли удвоенного веса по сравнению с контрольными животными. Все органы были увеличены и только матка отстала в росте! Яичники были в два раза тяжелее, чем у контрольных животных, и содержали массу лютеиновой ткани вокруг яиц в нелопнувших нормальных и атретических фолликулах. Нормальные графовы пузырьки всегда отсутствовали! Эструс у этих животных наступал или с необычайно длинными интервалами или совершенно отсутствовал. У молодых животных И в е н с (6) видел образование желтых тел также и при длительном введении вещества передней доли гипофиза. И в е н с защищал взгляд, что в передней доле гипофиза находятся два различных вещества, а именно, ускоряющее рост и тормозящее овуляцию (см. гл. 21).

Об этих важных исследованиях американцев я получил сведения только по окончании моих экспериментов. Эти работы в Германии оставались неизвестными, так как в то время было трудно получить соответствующую литературу. Для моих исследований, без сомнения, было благоприятно то, что я не знал об этих работах И в е н с а, ибо иначе я, вероятно, совершенно не предпринял бы моих опытов. По работам И в е н с а следует сделать вывод, что в передней доле гипофиза образуется вещество, которое тормозит овуляцию и рост матки. *Различие между опытами Лонга и Ивенса и моими собственными лежит в том, что я мог продемонстрировать в кратковременных опытах стимулирующее овуляцию и лютеинизирующее действие путем однократной имплантации вещества передней доли, в то время как Ивенс*

в своих длительных опытах просмотрел овуляцию и обнаружил только лютеинизирующий эффект. Позже мы увидим (см. стр. 184 и 199), что работы И в е н с а и мои исследования увязываются в одно целое.

Теперь я хотел бы подробно описать путь, которым я шел при постановке опытов. Когда я вызвал передней долей гипофиза преждевременную половую зрелость у инфантильных животных, то прежде всего нужно было убедиться, что это действие является специфическим, т. е. что оно может быть вызвано только передней долей. В сотрудничестве с А ш г е й м о м я провел большое число контрольных опытов, чтобы можно было исключить все неспецифические факторы. Мы инъецировали инфантильным мышам неспецифические белковые тела (как аолан, казеозан др.), затем — биогенные амины (холип и др.), мы исследовали жидкости тела, как, например, кровь, сыворотку, менструальную кровь, люмбарную жидкость, жидкость из гидросальпинкса в фаллопиевой трубе, жидкость из кист и многое другое. Этими средствами никогда не удавалось вызвать у инфантильных мышей явления созревания яичника и тем самым эструс. Затем мы перешли к опытам с тканями и имплантировали инфантильным мышам железистую ткань, например, селезенку и печень, пересаживали стенки кист и, наконец, богатые клетками ткани (разнородные карциномные ткани). Эти опыты также протекали бесспорно отрицательно. Из этого уже вытекает, что опытам с передней долей гипофиза придавали особое значение. Но может быть подобное вещество присутствует и в других эндокринных железах. Поэтому мы кормили инфантильных мышей тиреоидином, мы имплантировали им щитовидную железу и тимус людей и крупного рогатого скота. Результаты получались отрицательные. При имплантации эпифиза коров в одном случае мы наблюдали положительный результат, что, однако, было ошибкой в проведении опыта, так как мы использовали слишком тяжелых животных, так что овуляция появилась спонтанно. Все остальные 23 опыта с эпифизами человека, быка, небеременных и беременных коров протекали безусловно отрицательно. Инъекции адреналина не оказали никакого действия, точно так же не мог быть вызван эструс имплантацией коры надпочечников и мозгового вещества надпочечников.

*Эти опыты с очевидностью показывают, что вызывание половой зрелости в яичнике инфантильных животных достигается исключительно введением вещества передней доли гипофиза. Продуктируемый в передней доле гормон приводит в действие покоящуюся овариальную функцию. Передняя доля гипофиза является мотором половой функции.*

В заключение приводятся протоколы <sup>1</sup>.

## КАЧЕСТВЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ НА ПРОЛАН

### У животных

#### а) Передняя доля гипофиза коровы

Опыт 292—293. 15/VII 1925 г. мышам 530 и 531 (8 или 8,5 г веса) была имплантирована передняя доля гипофиза коровы. Оба опыта положительные, т. е. через 3 дня во влагалищном секрете чистая стадия чешуек и другие признаки течки.

Опыт 294—297. 4 инфантильным мышам весом в 6,5—8,5 г 21/XII 1925 г. было имплантировано по кусочку передней доли гипофиза молодой половозрелой коровы. Животное 316 погибло 22/XII, животное 315 не дало изменений. Животные 314 и 317 24/XII проявили все признаки течки. Они были убиты, матка была сильно увеличена, яичники содержали блотпункты.

Опыт 298—303. 6 инфантильным 18-дневного возраста мышам (животные от 548 до 553) со средним весом в 6,5 г 19/I 1926 г. была имплантирована передняя доля гипофиза половозрелой коровы. Чтобы изучить процессы, происходящие в яичнике при этом, не дожидаясь образования чистой стадии чешуек, а убивали животных в стадии проэструс или при переходе от проэструса к эструсу. Все опыты были положительны, т. е. у всех животных во влагалище происходили характерные конструктивные процессы, матка была увеличена и наполнена секретом. В яичнике также наблюдались изменения, характерные для гормона передней доли гипофиза, которые подробнее будут описаны позже.

Опыт 304—306. 12/I 1926 г. 2 инфантильным мышам была имплантирована передняя доля гипофиза (животные 526, 527). Результат положительный. Задняя доля того же самого гипофиза при имплантации не дала никакого результата (животные 524 и 525).

<sup>1</sup> Цондек В. и Ашгейм. Arch. Gynäk. 130, N. 1, 21—24 (1927). В последние годы я снова повторял эти опыты. Результаты были всегда те же самые.



Опыты показывают: *имплантация передней доли гипофиза коровы приводит в действие овариальную функцию и вызывает течку у животных* (см. рис. 58—61).

После этого нужно было исследовать, находится ли активное вещество в гипофизе только женского организма или также и мужского.

### б) Передняя доля гипофиза быков

Опыт 307—310. 4/I 1926 г. 4 инфантильным мышам (животные 507—510) была имплантирована передняя доля гипофиза половозрелых быков. Животное 507 погибло 5/I. Другие животные 7/I пришли в течку, т. е. в их влагалище появились чистые чешуйки и т. д.

Эти опыты показывают, что *гормон передней доли гипофиза, который приводит в действие половую функцию самок инфантильных мышей, имеется также и в гипофизе самцов (бык)*.

Далее необходимо было исследовать, содержится ли активное вещество также и в гипофизе людей. Мы могли с тех пор провести только небольшое количество исследований, потому что животные после пересадки гипофизов, полученных при вскрытиях, часто погибали вследствие ядовитого действия<sup>1</sup>. Таким образом мы могли использовать только гипофизы, которые были получены в результате острых смертельных случаев (например, эмболия) или от заболеваний, при которых вскрытие могло быть произведено через короткое время после смерти. Я сообщаю эти первоначальные опыты.

### Передняя доля гипофиза человека

#### а) Женщина

Опыт 311—313. Гипофиз получен от 35-летней женщины, которая через 10 дней после операции вследствие миомы, когда она уже должна была покинуть клинику, внезапно погибла от эмболии. Передняя доля гипофиза была имплантирована 8/VII 1925 г. в мускулатуру бедра трем мышам, весящим 8—10 г (животные 76—78). Три опыта были положительны, т. е. у всех мышей через три дня появилась течка. При вскрытии была обнаружена поразительно большая матка и увеличенные яичники.

Опыт 314. Животному 134 3/IX 1925 г. была имплантирована передняя доля гипофиза половозрелой женщины. Животное погибло.

Опыт 315—316. Гипофиз получен от 47-летней женщины, которая 4 года была аменоррейной (климактерий). Смерть вследствие эмболии после операции на почке опухоли яичника. Передняя доля гипофиза была имплантирована 31/VIII 1925 г. животным 117 и 133. Опыт 117 отрицателен, опыт 133 положителен.

Опыт 317. Передняя доля гипофиза получена от 39-летней женщины, умершей вскоре после операции. Передняя доля была имплантирована мышам 141 (8 г весом) 10/IX 1925 г. Опыт положителен.

Эти опыты учат тому, что *гормон передней доли гипофиза, который приводит в действие овариальную функцию инфантильного организма, находится также и в гипофизе человека. Гормон присутствует также в гипофизе женщины (опыт 315—316), когда ее собственная овариальная функция уже прекратилась (климактерий). Гормон передней доли гипофиза идентичен у людей и животных*.

#### б) Передняя доля гипофиза мужчины

Опыт 318—322. Гипофиз получен от 42-летнего мужчины и мог быть взят через несколько часов после смерти. Имплантация 5 инфантильным мышам (животные 706—710). Опыт бесспорно положительен. Все животные имплантацией были приведены в состояние течки.

Опыт учит, что в гипофизе мужчины также присутствует гормональное вещество, которое приводит в действие сексуальный аппарат самки, другими словами, *высший половой гормон продуцируется в гипофизе и мужского и женского организма*.

### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА У ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Исследования, проведенные в 1925/26 г., касались в основном качественного действия передней доли на женский сексуальный аппарат. Позднее я испытывал *количественные отношения* (7), т. е. общее содержание гормона в передней доле гипо-

<sup>1</sup> При помощи предложенного мною в 1930 г. метода обезвреживания эфиром (см. прилож. I) в настоящее время можно исследовать любую ткань.

физа человека и животных. С этой целью у железы, полученной при вскрытии или убое животного, я переднюю долю отделял от задней, ткань передней доли разрезал ножницами на мельчайшие куски. Нужно было установить, какое минимальное количество ткани может вызвать HVR<sup>1</sup>. Я имплантировал ткань в возрастающих количествах от 1 до 200 мг в мускулатуру бедра инфантильной мыши. Гипофизы животных, полученные при убое, могли быть имплантированы сейчас же. При пересадке гипофизов человека, полученных при вскрытии, животные часто умирали, как было указано выше (см. стр. 120) из-за ядовитости пересаженной ткани. Эти затруднения я устранил тем, что экстрагировал ядовитое вещество из передней доли (8). Я установил, что *ядовитое вещество гипофиза может быть устранено 24-часовым экстрагированием эфиром*. Подобные гипофизы хорошо переносятся животными, даже если железа получена от человека, который погиб от тяжелого лихорадочного заболевания.

Я воспроизвожу протокол опыта. При этом HVR I обозначается как HVR-A = пролаин А, HVR III как HVR-B = пролаин В, потому что, как будет разъяснено в главе 21, обе эти реакции, повидимому, вызываются двумя различными веществами. Минимальные количества ткани, которые у инфантильной мыши или крысы вызывают созревание фолликулов и течку, обозначаются как 1 М. Е. или 1 К. Е. гормона, вызывающего созревание фолликулов = HVB-A = пролаин А; то количество ткани, которое вызывает лютеинизацию — как 1 М. Е. или 1 К. Е. лютеинизирующего гормона = HVB-B = пролаин В<sup>2</sup>.

### Количественное исследование гормона передней доли (испытано на инфантильных мышях)

Протокол опыта. Женщина М., в возрасте 57 лет, умерла от паротита и пневмонии. Вес гипофиза 0,84 г. Вес передней доли — 0,7 г, задней доли — 0,14 г.

Вес пересаженной ткани гипофиза (в мг)	Влагалищный мазок (стандарт чешуек)	Матка	Яичники	HVR I II III			передняя доля содержит	
				вызвана введением			HVB-A = пролаин А в М. Е.	HVB-B = пролаин В в М. Е.
				мг	мг	мг		
1	отриц.	малая, тонкая	инфантильные	—	—	—	—	—
5	положит.	большая, немного стекловидная	гиперемиров.	5	—	—	140	—
10	положит.	большая, стекловидная	фоллик. увелич.	—	—	—	—	—
20	положит.	большая, стекловидная	гиперемиров.	—	—	—	—	—
30	положит.	большая, стекловидная	крупн. фоллик. гиперемир., жел. тела	—	—	30	—	23,3
50	положит.	большая, стекловидная	большие желтые тела	—	—	—	—	—

Данные по количественному исследованию гормона человеческого гипофиза (мужчины и женщины) видны также из таблицы 20.

Вес всего гипофиза женщины (№ 1—4) колеблется между 0,61 и 1,08 г. Вес передней доли лежит между 0,42 и 0,80 г.

1 единица (М. Е.) гормона, вызывающего созревание фолликулов (HVB-A = пролаин А), содержится в 4—5 мг ткани передней доли гипофиза. Ее содержание в передней доле составляет 100—160 М. Е.

1 единица (М. Е.) лютеинизирующего гормона (HVB-B = пролаин В) содержится в 10—30 мг ткани передней доли гипофиза, общее содержание в передней доле составляет 23—50 М. Е.

<sup>1</sup> Подробно относительно HVR I—III будет изложено в следующей главе.

<sup>2</sup> Гонадотропный гормон передней доли гипофиза содержит, как уже было подчеркнуто на стр. 117, также и синергический фактор (сишпролаин), (подробнее см. гл. 26).

## Содержание гормона в человеческом гипофизе

№ по пор.	Имя	Возраст	№ протокола	Заболевание	Общий вес гипофиза (в г)	Вес передней доли (в г)	Вес задней доли (в г)	HVR I (в мг)	HVR II (в мг)	HVR III (в мг)	Общее содержание в гипофизе	
											HVR-A = проланин А в М. Е.	HVR-B = проланин В в М. Е.
<b>Женщины</b>												
1	П.	39	(1504)	Миома, ожирение сердца	1,08	0,80	0,28	5	—	30	160	26,6
2	Пр.	64	(1499)	Гангрена . . . . .	0,57	0,42	0,15	4	—	—	105	—
3	Т.	52	(1479)	Бронхопневмония . . . . .	0,61	0,50	0,11	5	—	10	100	50
4	М.	57	(1465)	Паротит, пневмония . . . . .	0,84	0,70	0,14	5	—	30	140	23
5	Б.	39	(1472)	Ca. cervicis, рецидив . . . . .	0,98	0,64	0,34	16	—	80	40	8
6	В.	41	(1439)	Ca. portionis, Exitus post operat. (Wertheim) . . . . .	0,61	0,50	0,11	30	—	40	16,6	12,5
7	И.	45	—	Ca. ovarii et peritonei с метастазами печени . . . . .	0,60	0,40	0,20	5	50	10	80	40
В среднем . . . . .					0,75	0,56	0,19	—	—	—	—	—
<b>Мужчины</b>												
1	Л.	59	(1498)	Гангрена легких . . . . .	0,63	0,50	0,13	4	—	50	125	10
2	Б.	51	(1497)	Перитонит . . . . .	0,62	0,50	0,12	1,25	20	20	400	25
4	Г.	46	(1473)	Ca. легких, кахексия . . . . .	0,58	0,45	0,13	5	—	30	90	15
4	С.	68	(1470)	Гипертрофия простаты . . . . .	0,47	0,30	0,17	5	50	30	60	10
5	Р.	54	(1464)	Туберкулез легких . . . . .	0,73	0,54	0,19	30	—	—	18	—
6	—	85	—	Sentum . . . . .	—	—	—	40	100	40	—	—
В среднем . . . . .					0,69	0,46	0,14	—	—	—	—	—

В гипофизах, которые получены от женщин с карциномой шейки (№ 5 и 6), необходимы были большие количества, чтобы вызвать HV-реакции передней доли. Общее содержание гормона передней доли составило только 16—40 М. Е. гормона, вызывающего созревание фолликулов, и 8—12 М. Е. лютеинизирующего гормона, т. е. примерно 25% обычно содержащегося количества гормона. В гипофизе женщин с карциномой гениталий содержание гормона также может быть значительно понижено. Но это наступает не всегда; так, в передней доле гипофиза, полученного от больных карциномой яичников (№ 7), количество гормона почти нормально.

Гипофизы *мужчин* несколько меньше и легче, чем у женщин. Вес колеблется между 0,58 и 0,73 г. Вес передней доли лежит между 0,30 и 0,54 г.

1 единица (М. Е.) гормона, вызывающего созревание фолликулов, содержится в  $1\frac{1}{4}$ —30 мг. Общее содержание гормона передней доли составляет 60—400 М. Е. пролана А. Содержание гормона в мужском гипофизе не так постоянно, как у женщин.

1 единица (М. Е.) лютеинизирующего гормона содержится в 20—50 мг. Общее содержание в передней доле лежит между 10 и 25 М. Е.

Количественное исследование *гипофиза животных* (таблица 21) обнаруживает, что в большой передней доле гипофиза коровы (средний вес 2,18 г против 0,56 г у женщины) содержание гормона колеблется между 96 и 277 М. Е. пролана А и 38—92 М. Е. пролана В. В очень маленькой передней доле свиньи (средний вес 0,06 г) мы находим соответственно меньшее содержание гормона, а именно, по 12 М. Е. пролана А и В.

## Содержание гормона в гипофизе животных (корова и свинья)

Общий вес (в г)	Передняя доля (в г)	Задняя доля (в г)	HVR I (в мг)	HVR II (в мг)	HVR III (в мг)	Общее содержание гормона в М. Е.	
						Пролан А	Пролан В
I. К о р о в а (половозрелая)							
3,19	2,77	0,42	10	—	30	277	92
2,0	1,85	0,15	20	—	20	92,5	92,5
2,23	1,92	0,31	30	—	50	96	38
Среднее 2,47	2,18	0,29	—	—	—	—	—
II. С в и н ь я (половозрелая)							
0,09	0,06	0,03	5	—	5	12	12

Метод имплантации естественно имеет слабые места при количественном изучении. Если имплантируют кусочки передней доли, то никогда не могут быть уверены, что находящийся в ткани гормон резорбировался на 100%. Поэтому я (Б. Ц о н д е к, не опубликовано) для контроля изготовлял водные экстракты из передней доли рогатого скота и испытывал их количественно. Отделенную переднюю долю очень тонко нарезал и растирал в ступке с водой и морским песком, а смесь встряхивал в течение 2 часов в шюттельаппарате. После центрифугирования получал розовый мутный экстракт, который без вреда можно впрыскивать инфантильным мышам и крысам. При этом в гипофизе рогатого скота я нашел в общем те же самые количества пролана, что и раньше в опытах с имплантацией, т. е. примерно 200 М. Е. пролана А и от 60 до 100 М. Е. пролана В на переднюю долю. В отличие от этого экстракция человеческого гипофиза дает значительно больший выход, чем при имплантациях. Я нашел содержание гормона в 1 200 М. Е. пролана А и 800 М. Е. пролана В, следовательно, примерно в 9 раз больше пролана А и в 30 раз больше пролана В, чем я мог установить раньше методом имплантации. Еще большее количество нашли недавно Ш о к е р т и З и б к е (Schockaert и Siebke) (9), которые при экстракции (растирание с морским песком и водой) обнаружили в гипофизе женщины до 4 000 М. Е. пролана А и 1 500 М. Е. пролана В, в передней доле гипофиза мужчины до 3 000 М. Е. пролана А и до 1 000 М. Е. пролана В. В гипофизе новорожденных не было обнаружено даже 5 М. Е. пролана. Переднюю долю гипофиза животных авторы не исследовали.

Настоящие опыты указывают на то, что пролан из имплантированной ткани передней доли гипофиза человека, повидимому, резорбируется хуже, чем из гипофиза животного.

## КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ДРУГИХ ЧАСТЕЙ ГИПОФИЗА И МОЗГА

После определения содержания гормона передней доли у человека и животных количественно были исследованы также и другие части гипофиза. К этому я был еще понужден особенно моим изучением гормона промежуточной доли гипофиза (интермеди, см. прилож. II). Там мы видим, что гормон, продуцируемый в средней доле гипофиза, путем диффузии распространяется на железистую переднюю долю и нейрогенную заднюю долю. Интермеди оставляет гипофиз через ножку и переходит в 3 желудочек, в то время как в других частях мозга его не обнаруживают. Спрашивается, может быть для пролана имеется подобное же положение, т. е. пролан также находится за пределами места образования — передней доли гипофиза? Поэтому я исследовал у человека и у крупного рогатого скота заднюю долю и ножку, соседние с гипофизом части мозга у человека и среднюю долю у крупного рогатого скота.

Методика. Я воспользовался, как в первоначальных опытах с гипофизом, методом имплантации, причем иногда пересаживалась ткань в возрастающих количествах. Задняя доля была в некоторых случаях исследована в трех различных частях, причем часть, граничащая с передней долей (рис. 51 и 52-3), средняя часть (рис. 51 и 52-2) и верхушка задней доли (рис. 51 и 52-1) были отделены. С этой целью гипо-

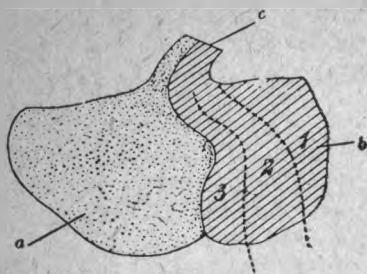


Рис. 51. Гипофиз человека:

*a* — передняя доля, *b* — задняя доля, *c* — ножка; 1 — верхушка задней доли, 2 — середина задней доли, 3 — задняя доля возле передней доли.

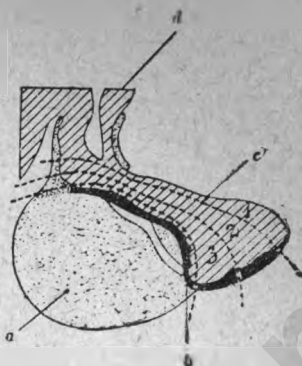


Рис. 52. Гипофиз крупного рогатого скота:

*a* — передняя доля, *b* — средняя доля, *c* — задняя доля, *d* — ножка; 1 — верхушка задней доли, 2 — середина задней доли, 3 — задняя доля у средней и передней доли.

физ я помещал на несколько минут в ацетон, затем сагитально разрезал его и после того отпрепаровывал ножницами только что уплотненную ацетоном заднюю долю, не отделяя нацело от передней доли. Потом я канал ацетоном на заднюю долю, в значительной части отделенную, пока ткань не начнет затвердевать, и затем проводил три разных разреза через заднюю долю.

### Пролан<sup>1</sup> в промежуточной доле у крупного рогатого скота

Промежуточную долю крупного рогатого скота после некоторого навыка легко отпрепаровать, если гипофиз перед этим был соответствующим образом уплотнен в ацетоне. Каждой инфантильной мыши были имплантированы сначала часть промежуточной доли, затем вся доля, наконец, несколько промежуточных долей (11). Представление о результатах дает таблица 22.

Таблица 22

Пролан в промежуточной доле гипофиза (крупный рогатый скот)

Число промежуточных долей	Вес (в мг)	HVR I	HVR II	HVR III
$\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{2}$	6—15	—	—	—
$\frac{3}{4}$	22	—	—	—
1	40	почти положит.	—	—
1	40	положит.	—	—
1	10	—	—	—
1	10	—	—	—
3	60	почти положит.	—	—
3	50	положит.	—	—
6	120	положит.	—	положит.

Если имплантировать только кусок промежуточной доли, то в половом аппарате инфантильных мышей совсем нет реакции. Если мыши пересадить всю промежуточ-

<sup>1</sup> Здесь речь идет о пролане + синпролан = прозилан (см. гл. 26).



ную долю, то можно вызвать только HVR I, т. е. в промежуточной доле содержится только 1 М. Е. гормона, вызывающего созревание фолликулов (пролан А). Также и при введении трех промежуточных долей может быть вызвана только HVR I, и лишь при имплантации шести промежуточных долей, которые одновременно были пересажены одной инфантильной мышью, в яичнике было обнаружено желтое тело (HVR III). Промежуточная доля крупного рогатого скота, следовательно, содержит очень мало пролана, примерно 1 М. Е. пролана А и  $\frac{1}{6}$  М. Е. пролана В. Эти незначительные количества пролана, по видимому, должны переходить из передней доли в среднюю путем диффузии.

### Пролан<sup>1</sup> в ножке гипофиза у человека и крупного рогатого скота

Исследования (11) были проведены таким образом, что часть ножки гипофиза, вся ножка и, наконец, несколько ножек от гипофиза человека или крупного рогатого скота (см. табл. 23) имплантировались инфантильной мышью. Вероятно, в ножке, так же как и в средней доле, можно было бы показать большие количества пролана, если бы вместо метода имплантации был применен описанный на стр. 123 способ экстрагирования. В гипофизе человека, но не крупного рогатого скота, я мог обнаружить посредством экстрагирования значительно более высокое количество пролана, чем при имплантации (см. стр. 123).

Таблица 23

#### Пролан в ножке гипофиза

№	Имя	Возраст	Диагноз	Часть ножки	Вес имплантированной ткани (в мг)	HVR		
						I	II	III
1. Человек								
а) Мужчина								
1	Ш	34	Легочный тbc . . .	Целиком	10	положит.	—	—
2	В	35	Пневмония . . . . .	Половина со стороны гипофиза	—	—	—	—
			» . . . . .	Половина со стороны tuber cinereum	—	—	—	—
3	Т	63	Бронхопневмония .	Половина со стороны гипофиза	—	—	—	—
	Т	63	» . . . . .	Половина со стороны tuber cinereum	—	—	—	—
4	С	65	Общий карциноз .	Целиком	20	—	—	—
5	П	62	Аневризма аорты .	Целиком	10	—	—	—
б) Женщина								
6	Н	63	Уремия . . . . .	Целиком	10	положит.	—	—
7	К	59	Пневмония . . . . .	Целиком	10	почти положит.	—	—
8	Р	77	Алоплексия . . . .	Целиком	10	положит.	—	—
9	Г	39	Желудочная карцинома . . . . .	Треть у отхождения гипофиза	3	—	—	—
			То же . . . . .	Середина	5	почти положит.	—	—
			То же . . . . .	Треть у tuber cinereum	3	—	—	—
10	Ф	41	Легочный тbc . . .	Целиком	5	—	—	—
11	С	54	Пневмония . . . . .	Целиком	7	положит.	—	положит.

<sup>1</sup> Здесь речь идет о пролаине + синпролап = прозилан (см. гл. 26).

Часть ножки или число ножек	Вес (в мг)	HVR I	HVR II	HVR III
<b>2. Животные (крупный рогатый скот)</b>				
Треть у отхождения гипофиза . . . . .	10	положит.	—	—
Середина ножки . . . . .	20	положит.	—	—
Треть у tuber cinereum . . . . .	10	—	—	—
Половина у отхождения гипофиза . . . . .	15	положит.	—	—
Половина у tuber cinereum . . . . .	15	—	—	—
Вся ножка . . . . .	70	—	—	—
Три ножки . . . . .	150	—	—	положит.

*Пролан<sup>1</sup> в задней доле гипофиза людей*

Таблица 24

№	Имя	Возраст	Диагноз	Род имплантированной ткани	Вес (в мг)	HVR		
						I	II	III
<b>М у ж ч и н а</b>								
1	Р	54	Легочный тbc	Общая задняя доля	50—100	Полож.	—	—
2	С	68	Гипертрофия простаты	» » »	50—100	Полож.	—	—
3	Х	46	Лимфогранулематоз	» » »	50—100	Полож.	—	Полож.
4	Б	51	Перитонит	» » »	10—20	Полож.	—	Полож.
5	Л	59	Гангрена легких	» » »	5—20	Полож.	—	Полож.
6	И	58	Ca. scrotum	» » »	20—30	Полож.	—	—
7	М	67	Уремия	» » »	5—10	—	—	—
8	Т	62	Бронхопневмония	На границе с передней долей	—	Полож.	—	—
			»	Середина	—	—	—	—
			»	Вершина	—	—	—	—
9	П	62	Аневризма аорты	На границе с передней долей	5	Полож.	—	—
			» »	Середина	10	—	—	—
			» »	Вершина	20	—	—	—
10	С	65	Карциноз	На границе с передней долей	20	Полож.	—	—
			»	Вершина	20	—	—	—
11	Ф	41	Легочный тbc	На границе с передней долей	10	Полож.	—	—
			» »	Середина	10	—	—	—
			» »	Вершина	10	—	—	—
12	С	85	Scantum	На границе с передней долей и середина	15	Полож.	—	—
			»	Вершина	15	—	—	—
<b>Ж е н щ и н а</b>								
13	Ш	52	Артериосклероз	Общая задняя доля	10	Полож.	Полож.	Полож.
			Дегенерация мышц	» » »	90	Полож.	—	—
14	М	37	Паротит	» » »	50	Полож.	Полож.	Полож.
15	Б	39	Карц. шейки матки	» » »	50	Полож.	—	—
16	Тр.	52	Бронхопневмония	» » »	10—20	Полож.	—	Полож.
17	Пр.	62	Гангрена легких	» » »	10—20	Полож.	—	—
18	П	39	Сердечная слабость	» » »	10—20	Полож.	—	—
19	Ф	38	Карц. шейки матки	» » »	10—20	Полож.	—	—
20	М	56	Пиелонефрит	» » »	10	Полож.	—	—
21	К	61	Артериосклероз	» » »	20	—	—	—
22	Н	63	Уремия	На границе с передней долей	20	Полож.	—	—
			»	Середина и вершина	20	—	—	—
23	К	59	Туберкулез легких	На границе с передней долей	10	—	—	—
			»	Вершина	10	—	—	—
24	Д	85	Артериосклероз	На границе с передней долей	10	Полож.	Полож.	—
			»	Вершина	10	—	—	—

<sup>1</sup> Здесь речь идет о пролане + синпролан = прозилан (см. гл. 26).

Исследования показали, что пролан присутствует в ножке гипофиза человека. Количество гормона, правда, очень незначительно, в одной ножке едва можно обнаружить только 1 М. Е. гормона, вызывающего созревание фолликулов. Среди 11 случаев я нашел только единственный раз лютеинизирующий гормон. Должно быть отмечено, что Э. Краус (E. Kraus) (12) вызывал эструс у инфантильных мышей имплантацией части ножки человеческого гипофиза (доказательство наличия гормона, вызывающего созревание фолликулов — пролана А).

В ножке гипофиза крупного рогатого скота пролан удается обнаружить более регулярно, чем у человека, но даже и здесь можно выявить лишь гормон, вызывающий созревание фолликулов. Только при пересадке трех ножек гипофиза крупного рогатого скота можно было пайти 1 М. Е. лютеинизирующего гормона.

### *Пролан в задней доле гипофиза у человека и крупного рогатого скота (13)*

Гипофизы были получены от мужских и женских особей крупного рогатого скота, беременных и кастрированных. Задняя доля разделялась, как было описано выше, на отдельные сегменты (1—3), и ткань имплантировалась в возрастающих количествах (20—200 мг). Всего было исследовано 20 гипофизов. Результат был однозначный, так что от изложения подробностей в таблице можно отказаться. Ни в одном случае не удалось оказать действия на половой аппарат инфантильных мышей тканью задней доли гипофиза крупного рогатого скота. Особенно следует подчеркнуть, что никогда не было получено эффекта HVR I—III также и частями задней доли, граничащими со средней и передней долей (рис. 52-3).

*Из этих исследований вытекает, что задняя доля гипофиза крупного рогатого скота лишена пролана.*

Существенным результатом анализа задней доли гипофиза человека является то, что в задней доле у человека можно обнаружить пролан (правильнее — прозилан). Из 24 исследованных гипофизов доказательство удалось в 21 случае (табл. 24). Эти данные могли бы прежде всего вызвать сомнение в том, что пролан образуется в передней доле. Но при исследовании отдельных частей задней доли гипофиза проявляется характерное отличие от передней доли. В то время как в передней доле пролан обнаруживается в каждой части ткани, задняя доля гипофиза содержит пролан только в части, которая граничит с передней долей (рис. 51-3). Середина и вершина задней доли систематически оказывается свободной от гормона. Следовало бы упомянуть, что при имплантации ткани задней доли я гораздо чаще мог вызвать HVR I, чем HVR II и III, другими словами, что лютеинизирующий гормон реже присутствует, чем гормон, вызывающий созревание фолликулов. Из 24 исследованных гипофизов я мог вызвать 21 раз HVR I и только 7 раз HVR II или III.

Подводя итоги, можно сказать, что задняя доля гипофиза крупного рогатого скота лишена гормона, а задняя доля гипофиза у человека содержит пролан (правильнее — прозилан). Но гормон обнаруживают только в той части задней доли гипофиза у человека, которая граничит с передней долей, в то время как соответствующие части задней доли у крупного рогатого скота не содержат гормона.

### *Пролан в мозге человека (13)*

После того как было установлено, что гормон, продуцируемый в передней доле, переходит в ножку гипофиза, встал вопрос, не переходит ли он дальше, через ножку, в 3 желудочек. С этой целью были испытаны в опытах с имплантацией и экстрагированием серый мозговой бугор и боковая стенка 3 желудочка. Как ясно видно из таблицы 25, никогда не удавалось обнаружить пролан в кусочках ткани 3 желудочка. Далее были исследованы соседние части мозга, как, например, tractus opticus, сосцевидные тела, ножки большого мозга, также с отрицательным результатом. Также отрицательным оказалось и испытание 4 желудочка.

*Гонадотропный гормон, который переходит из передней доли в ножку гипофиза, не распространяется до 3 желудочка. В этом имеется характерное различие по сравнению с интермедином, который через ножку переходит в 3 желудочек.*

*Продуцируемый в передней доле пролан (правильнее прозилан) обнаруживается также только в гипофизе, но не в других частях мозга.*

Выше мы видели, что у женщин, у которых их собственная овариальная функция угасла, гипофиз некоторое время еще образует гормон [см. стр. 120, опыт 315—

## Пролан в мозге человека (преимущественно в 3 желудочке)

№	Имя	Возраст	Диагноз	Род имплантированной ткани	Вес (в мг)	HVR		
						I	II	III
1	К	61	Ca. ventriculi	Серый мозговой бугор . . . . .	180	—	—	—
				Стенка 3 желудочка . . . . .	200	—	—	—
				Жидкость 3 желудочка . . . . .	130	—	—	—
				Сосцевидные тела . . . . .		—	—	—
2	Ш	37	Туберкулез легких	Серый мозговой бугор . . . . .	200	—	—	—
				Стенка 3 желудочка . . . . .	200—300	—	—	—
				Дно 4 желудочка . . . . .	200—300	—	—	—
3	М	97	Перитонит	Стенка 3 желудочка . . . . .	200—300	—	—	—
				Сосцевидные тела . . . . .	до 120	—	—	—
				Дно 4 желудочка . . . . .	200	—	—	—
4	С	30	Эмболия легких после внематочной беременности	Серый мозговой бугор . . . . .	200	—	—	—
				Стенка 3 желудочка . . . . .	250	—	—	—
				Сосцевидные тела . . . . .	50	—	—	—
5	Г	68	Язва желудка	Серый мозговой бугор . . . . .	250	—	—	—
				Стенка 3 желудочка . . . . .	300	—	—	—
				Сосцевидные тела . . . . .	120	—	—	—
6	Д	33	Заворот кишок	Серый мозговой бугор . . . . .	300	—	—	—
				Стенка 3 желудочка . . . . .	150	—	—	—
				Сосцевидные тела . . . . .	50	—	—	—
7	Ш	34	Туберкулез легких	Серый мозговой бугор . . . . .	40	—	—	—
				Tractus opticus . . . . .	100	—	—	—
				Сосцевидные тела . . . . .	60	—	—	—
				Ножки большого мозга . . . . .	100	—	—	—
				Продолговатый мозг . . . . .	200	—	—	—
8	Г	39	Карцинома желудка	Tractus opticus . . . . .	250	—	—	—
				Дно 4 желудочка . . . . .	80	—	—	—
9	В	35	Пневмония	Серый мозговой бугор . . . . .	—	—	—	—

316; гипофиз 47-летней женщины аменоррейной (климактерий). Теперь спрашивается, продуцируется ли высший половой гормон в гипофизе уже и тогда, когда половая функция еще не пришла в действие. Указание по этому вопросу дают опыты Смиса и Ингля (14). Авторы имплантировали гипофизы инфантильных крыс 5—30-дневного возраста 17-дневным мышам и вызывали у них преждевременное половое созревание. Из этого следует, что HVR уже продуцируется в гипофизе молодых, еще неполовозрелых, животных. К тому же результату пришли Ш у л ь ц е-Ронгов и Ниденталь (Schulze-Rhonhof и Niedenthal) (15), Зигмунд и Манерт (Siegmund и Mahnert) (16), Смис и Дорцбах (Dortzbach) (17), Гаупштейн (Hauptstein) (18) и Магистрис (Magistris) (19), которые нашли гормон в гипофизе человеческого зародыша, у зародышей крупного рогатого скота и свиней, так что после имплантации гипофизов этого рода наблюдается не только созревание фолликулов, но и блютпункты и желтые тела (следовательно, пролан А и В). При сравнительном количественном исследовании на пролан А. Гаупштейн (18) нашел, что наименьшая активная доза передней доли гипофиза коровы равна 0,01 г, телянка 0,025 г, человеческого зародыша 0,1 г. В гипо-

физе человеческого зародыша, следовательно, присутствует, примерно, только одна десятая часть того количества гормона, которое содержится в передней доле полово-зрелой коровы, и четверть того количества, которое имеется в гипофизе телки.

### ЗРЕЛОСТЬ И ПРОЛАН

Как мы только что видели, гипофиз содержит пролан в любом возрасте. Встает вопрос, как происходит то, что в определенном возрасте, т. е. во время зрелости, половая функция начинается и в определенном возрасте у женщины (климактерий) прекращается, если высший гонадотропный гормон продуцируется на протяжении всей жизни? Подкупающим является взгляд Ивенса, что продуцируемый в гипофизе общий гормон роста и гонадотропный гормон являются биологическими антагонистами, так что последний начинает функционировать только тогда, когда в период зрелости вещество роста перестает действовать (см. стр. 227). Это было бы объяснением для начала половой функции во время зрелости. Но почему яичник прекращает свою функцию в климаксе, несмотря на продолжающееся образование пролана? Быть может при этом функционально играет роль синергический фактор, синпролан? (см. гл. 26). Это представление, однако, пригодно только для женского организма. Мужские половые органы, которые также управляются передней долей гипофиза, как известно, отличаются более длительной продолжительностью жизни и нам до сих пор неизвестно, почему семенник продуцирует семя значительно дольше, чем яичник — яйцеклетки.

В период зрелости — с наступлением менструаций — начинается *вегетативная* функция яичника (обозначенная так Шредером), причем непрерывно продуцируемый в многочисленных незрелых фолликулах фолликулин стимулирует рост половых органов (матка, влагалище) и половых признаков, чем создаются предварительные условия для генеративной функции фолликулина.

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 19

1. Zondek, B.: Vortrag. Кратко рефер. в Dtsch. med. Wschr. Nr 8, 343 (Febr. 1926), Z. Gebh. u. Gynäk. 90, 378 (1926).
2. Aschheim: Ebenda 90, 391 (1926).
3. Smith: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 24, H. 2 (Nov. 1926).
4. Aschner: Arch. Gynäk. 97, H. 2 (1912).
5. Long a. Evans: Proc. nat. Acad. Sci. U. S. A. 8, 38 (1922).
6. Evans: Harvey Lectures 1925.
7. Zondek, B.: ZBL. Gynäk. 1931, Nr 1.
8. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1930. Nr 21, 964, Zbl. Gynäk. 1930, Nr 37.
9. Schockaert, J. A. u. Siebke, H.: Zbl. Gynäk. 47, 2774 (1933).
10. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1933, Nr 1.
11. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1933, Nr 1.
12. Kraus, E. J.: Klin. Wschr. 1932, Nr 31.
13. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1933, N 1.
14. Smith, P. E. a. Engle: Amer. J. Anat. 40, Nr 20 (Nov. 1927).
15. Schulze-Rhonhof u. Niedenthal: Zbl. Gynäk. 1928, Nr 15.
16. Siegmund u. Mahner: Münch. Med. Wschr. 1928, Nr 43.
17. Smith a. Dortzbach: Anat. Rec. 23, 277—97 (1929).
18. Hauptstein: Endocrinol. 4, 248—260 (1929).
19. Magistris: Pflügers Arch. 230, 835 (1932).

### Глава 20

## ВЗАИМООТНОШЕНИЕ МЕЖДУ ГОНАДОТРОПНЫМИ ГОРМОНАМИ ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА И ЖЕНСКИМИ ПОЛОВЫМИ ГОРМОНАМИ (ФОЛЛИКУЛИН И ПРОЖЕСТИН)

### МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРОЛАНА HVRI—III. ПЕРЕДНЯЯ ДОЛЯ ГИПОФИЗА КАК МОТОР ПОЛОВОЙ ФУНКЦИИ

Если имплантировать инфантильной мыши ткань, содержащую фолликулин (например, стенку фолликула или желтое тело человека), или инъектировать ей фолликулин, то у инфантильной мыши появляется течка. Имплантацией кусочка передней доли гипофиза, т. е. введением гонадотропного гормона, у инфантильной мыши также вызывается течка. Чем же отличается тогда женский половой гормон



от гормона передней доли, фолликулин от пролана? Вполне характерным образом. Если имплантировать *кастрированной* мыши ткань, содержащую фолликулин, или инъцировать ей фолликулин, то у кастрированной мыши возникает течка. Но если, как я указал уже в своих первых опытах с гипофизом, ввести кастрированной мыши, путем имплантации, ткань передней доли, гонадотропный гормон, то у нее *не* возникает течки.

*Мы видим, следовательно, что фолликулин действует на кастрированных животных, пролан же — нет.*

О гормональном механизме действия дают представление схематические рисунки (рис. 53—55).

*Гонадотропный гормон передней доли гипофиза влияет, следовательно, лишь через яичники. Фолликулин вызывает течку у инфантильных, неполовозрелых и у кастрированных животных, гонадотропный же гормон передней доли — только у животного, обладающего яичниками, т. е. половыми железами.*

Гонадотропный гормон передней доли, как это можно сейчас установить, подытоживая предыдущие опыты, продуцируется мужчиной и женщиной, челове-

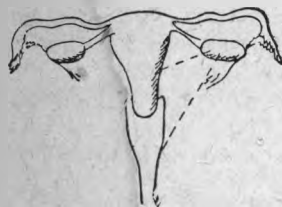


Рис. 53. Действие образующегося в яичнике фолликулярного гормона (фолликулина) на эффекторные органы (матку, влагалище).



Рис. 54. Действие экзогенно введенного фолликулярного гормона (фолликулина) на эффекторные органы (матку, влагалище).

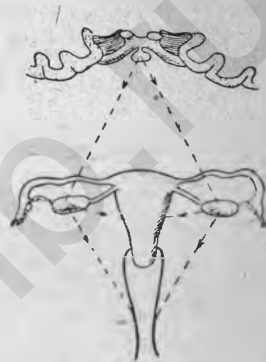


Рис. 55. Действие гонадотропного гормона передней доли гипофиза на яичники и возникшего в результате этого действия вторично оваряльного гормона на эффекторные органы (матку, влагалище).

ком и животными, молодым и старым организмом. Гормон у человека и животных идентичен. Отсюда вытекают следующие заключения:

*Передняя доля гипофиза есть мотор половой функции. Этот гормон, или гормон передней доли гипофиза (см. гл. 21), является высшим, всеобщим, в сексуальном отношении неспецифичным половым гормоном. Гонадотропный фактор передней доли гипофиза является первичным, половые гормоны (фолликулин, прожестин) вторичными. Передняя доля гипофиза приводит в действие фолликулярный аппарат, вызывает созревание фолликулов и уже вторично мобилизует в фолликулярных клетках фолликулин. Последний действует тогда специфическим образом на рецепторные органы, т. е. матку и влагалище. У животных фолликулин вызывает течку, создавая тем самым условия для сокоупления, служа таким образом для функции размножения. У человека фолликулином вызывается разрастание слизистой матки и начало секреции. Функция желтого тела, т. е. продуцирование прожестина протекает у человека и животных также под управлением передней доли. Гормон желтого тела (прожестин) вызывает прегравидное преобразование слизистой оболочки матки (децидуальная реакция), так что благодаря общему действию передней доли гипофиза в генитальном аппарате создаются оптимальные условия для имплантации оплодотворенного яйца.*

Отношение гормона к яйцу и беременности я опишу в специальных главах (32 и 35).

Я позволю себе перейти сейчас к подробному гистологическому описанию яичника инфантильных мышей после имплантации передней доли гипофиза (1).

Раньше всего следует подробно описать яичник инфантильных контрольных животных (мышь, см. гл. 10).

Под поверхностным эпителием находится большое, но не постоянное число примордиальных фолликулов. Следуя внутрь, идут маленькие фолликулы с двумя рядами клеток гранулезы, и средние фолликулы с большим числом рядов клеток гранулезы, окружающих яйцо. Слой, состоящий из одного-двух рядов маленьких клеток *theca* с мало наполненными сосудами, окружает гранулезу. Яйцо иногда обнаруживает ядерное деление. То тут, то там встречаются тяжи мелких клеток, которые, повидимому, являются интерстициальными клетками. Явления дегенерации в фолликулах как в мелких, так и в средних очень часты.

Они затрагивают в первую очередь яйцо. Оно проявляет фрагментацию на два—четыре и больше обломка различной величины, *Zona pellucida* иногда еще видима, часто же она становится складчатой. В фолликулярных клетках мы также встречаем явления дегенерации, которые заключаются в пикнозе ядер, в появлении шарообразных интенсивно окрашивающихся гематинном образований и разрозненных лейкоцитов. Как раз в таких фолликулах не очень редко можно найти фигуры деления ядра, стадию ядерного клубка, ядерного веретена — редукционное деление, незакончивающееся созреванием фолликула и яйца. Кровеносные сосуды в таких фолликулах слабо наполнены.

Фолликулярная жидкость появляется в средних фолликулах в небольшом количестве, при этом нет какой-либо единой большой полости, обыкновенно в массе фолликулярных клеток обозначаются две очень маленькие щели, которые, как видно на фиксированных препаратах, пронизаны свернувшимися нитями, окрашивающимися гематинном в синеватый цвет. Такую картину свернувшихся нитей мы находим у животных весом в 6—11 г.

Что же происходит в яичниках после введения вещества передней доли гипофиза?

Я не могу дать здесь описание каждой отдельной серии, которую мы исследовали, но обращу внимание лишь на характерные изменения яичников, которые мы нашли:

во-первых, до того как во влагалищном мазке появляются существенные изменения (24—48 часов после имплантации);

во-вторых, ко времени, когда влагалище показывает картину проэструса (72 часа после имплантации);

в-третьих, ко времени, когда влагалище показывает эструс (96—100 часов после имплантации);

в-четвертых, через несколько часов после начала эструса.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЯИЧНИКОВ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ГОНАДОТРОПНОГО ГОРМОНА ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА (ИМПЛАНТАЦИИ)

### I. Перед проэструсом (после 24—48 часов)

Животное 552, весом 8 г, передняя доля гипофиза имплантирована 19/I.

Число месяца	Лейкоциты	Эпителий	Слизь	Чешуйки
20/I . . . . .	+++	++	—	—
11/I . . . . .	++	+++	++	—

Убито 21/I. Это животное, следовательно, было убито до того, как действие гормона проявило себя во влагалищном мазке. Остальные четыре животных из этой серии опыта показали днем позже проэструс. Таким образом можно допустить, поскольку гипофиз был активен, что и это животное проявило бы проэструс на следующий день.

Яичники, в отличие от яичников контрольных животных, проявляли сильную гиперемии сосудов, отчетливо выступающей *theca interna*. Налицо первичные фолликулы и фолликулы средней величины, гранулеза которых проявляет ядерное деление, в отдельных яйцах видны хромозомы, между мелкими фолликулами находятся во много раз меньше клетки, расположенные в два ряда. Они обозначаются как интерстициальные клетки. В хлусе лежал комплекс эпителиальных клеток (мозговые тяжи?). В качестве характерного отличия от яичников контрольных животных нужно отметить гиперемии *theca interna* и несколько более сильное ее выявление.

## II. В проэструсе (спустя 72 часа)

Мышь 550, инфантильная, весом 8 г. Имплантирован коровий гипофиз. 23/1 во влагалитном мазке один эпителий, следовательно, проэструс. Животное было убито. В яичниках, помимо первичных фолликулов, мелких и средних фолликулов, гранулеза которых проявляла уже ранее упомянутые признаки дегенерации и в яйцеклетках которых то тут, то там фрагментация, иногда и митозы, — мы находили также некоторое число *крупных фолликулов с очень отчетливой theca*, в которой бросалось в глаза сильное наполнение сосудов. Клетки гранулезы такого фолликула казались увеличенными. Среди них еще можно видеть фигуры ядерных делений. Фолликул содержал большую полость, в которую вдавался *simulus* вместе с яйцом. В одном из таких фолликулов было кровоизлияние (блютпункт — HVR II). Тяжи интерстициальных клеток были редки, весь яичник гиперемирован.

Нужно, следовательно, отметить: 1) *гиперемию яичника*, в особенности, *theca interna*; 2) *отчетливое выступание клеток theca*; 3) *рост фолликулов*, в которых развивается *большая фолликулярная полость*; 4) *излияние крови в фолликул* (блютпункт). Эта картина отвечает в основном состоянию яичника, которое мы находим у пекастрированного зрелого животного в период проэструса, только там мы не наблюдаем блютпунктов. Близкую картину мы находим у животного 551 из той же серии, которое также было убито в стадии проэструса. Здесь в яйце, находящемся в *simulus* большого фолликула, обнаруживаются хроматиновые нити около ядрышка.

Животное 548, весом 5 г, также выказывает в стадии проэструса крупные фолликулы, гиперемно, отчетливые клетки *theca interna* возле отдельных тяжей интерстициальных клеток. И в этом яичнике в дегенерирующем фолликуле имеют место явления деления ядра в яйце.

Животные 685, 686 и 691 были убиты спустя 50—72 часа после имплантации, когда влагалитный мазок обнаружил характерную для проэструса эпителиальную стадию без лейкоцитов и слизи. Опять-таки обращали на себя внимание сильная гиперемия в яичниках, развитие *theca* вокруг крупных фолликулов и большие полости в фолликулах. Наблюдалось также и увеличение числа интерстициальных клеток. Во всех случаях, когда животные убивались в проэструсе, картина была в общем и целом одинаковой.

## III. Эструс (спустя 96—100 часов)

Животное 687 было убито в стадии эструса (чистая стадия чешуек во влагалитном мазке), через 96 часов после имплантации передней доли гипофиза. Матка была увеличена, наполнена секретом, влагалитце утолщенное. На правом яичнике — блютпункт.

Микроскопически влагалитце обнаруживало чистый эструс. На матке, мускулатура которой была утолщена и слизистая оболочка обнаруживала увеличение числа желез, под эпителием находились отдельные лейкоциты.

Один яичник был гиперемирован, содержал шесть крупных фолликулов, из которых один был заполнен кровью (блютпункт). Кроме того, *налицо было желтое тело с заключенным в нем яйцом с двумя ядрами*. Клетки *theca* отчетливо выступали в фолликулах. Другой яичник показывал, наряду с крупным фолликулом, два желтых тела, которые еще содержали в себе яйцо, и желтое тело без яйца. Далее бросался в глаза фолликул, еще содержащий яйцо, при чем клетки васкуляризированной гранулезы на периферии были лютеинизированы, в то время как в середине они едва могли быть отличены от обычных клеток гранулезы. Здесь мы имеем дело с *частичным превращением фолликула в желтое тело*. В мелких фолликулах, в ядрах яиц были найдены многочисленные митозы, при одновременном присутствии дегенеративных изменений в гранулезе.

Животное 509, весом 5 г, получило 4/1 гипофиз быка; 9/1, следовательно, спустя около 100 часов, мазок во влагалитце показывал эструс. В этом случае один яичник содержал 14 крупных фолликулов, другой около 10 крупных фолликулов с гиперемированной, отчетливо выступающей гипертрофической *theca interna*.

Животное 510, весом 8 г, показывало эструс спустя 96 часов. Яичник содержал крупные фолликулы, среди которых один наполненный кровью (блютпункт). Один фолликул содержал в *simulus* яйцо с рыхлыми хроматиновыми нитями, в другом фолликуле было частичное лютеиновое превращение гранулезы, как мы уже его описывали. Во втором яичнике присутствовали 5 желтых тел, среди которых одно — содержащее кровь (HVR II и III). Фолликулы показывали также многочисленные частичные лютеиновые преобразования клеток гранулезы. В желтых телах мы находили яйца с признаками дегенерации.

## IV. Конец эструса. Переход к метэструсу

Мыши 317 21/XII была имплантирована передняя доля гипофиза. 23/XII вечером влагалитный мазок показал эпителиальные клетки и отдельные чешуйки. 24/XII была масса чешуек, но налицо уже были и отдельные лейкоциты, эпителий и немного слизи. Животное было убито в момент только что начавшегося метэструса. Яичники содержали многочисленные желтые тела с сильно наполненными сосудами, наряду с этим еще крупные фолликулы, в *simulus* которых было яйцо и клетки *theca* которых отчетливо выступали. Возле законченных желтых тел мы вновь находили частичное образование лютеиновых клеток. Одно желтое тело грибообразно выступало над поверхностью, другое содержало яйцо, показывавшее хроматиновые нити. *В трубах в пяти срезах было найдено яйцо с отчетливой Zona pellucida и отчетливым ядерным клубком* (см. рис. 61).

Животное 76 получило 8/III переднюю долю гипофиза человека. Спустя 120 часов оно было убито в стадии эструса, и здесь мы находили в яичнике многочисленные желтые тела, частично содержавшие кровь (HVR II и III). Большинство желтых тел заключало в себе дегенерированные яйца. Отдельные фолликулы показывали в середине или отнесенные по краям группы мелких клеток гранулезы; кроме того, можно было найти крупные фолликулы с кровью (блютпункты). Один фолликул содержал в *simulus* яйцо с фигурами деления.

Животные 843 и 844, убитые к началу эструса, показывали крупные фолликулы, в то время как животное 842 из того же ряда проявило в стадии эструса уже молодые желтые тела, наряду с крупными фолликулами. Молодые желтые тела часто обладали фолликулярной полостью.

Нодытоживая, мы можем сказать:

1. 48 часов спустя после имплантации передней доли мы находим в яичнике сильную гиперемию, в то время как вагинальный мазок не показывает еще никаких характерных изменений. *Theca interna* обращает на себя внимание вследствие наполнения ее сосудов; крупные фолликулы еще отсутствуют.

2. В стадии проэструс, наступающей около 72 часов спустя, мы находим, кроме гиперемии и отчетливой гиперплазии и гипертрофии клеток *theca interna*, крупные фолликулы (рис. 58 и 59) с одной полостью, заполненной жидкостью (HVR I), в которую выступает *stimulus* с яйцом. Полость фолликула иногда заполнена кровью (см. цветн. табл. 2, рис. А) (блупункты = HVR II). Яйцо иногда выявляет хроматиновые нити. Интерстициальные клетки присутствуют, но они не очень многочисленны.

3. В стадии эструс (спустя 80—100 часов) появляются, наряду с крупными фолликулами, и желтые тела (HVR III). Они частью еще отчетливо об-



Рис. 57. Влагалище инфантильной мыши (к рис. 56).

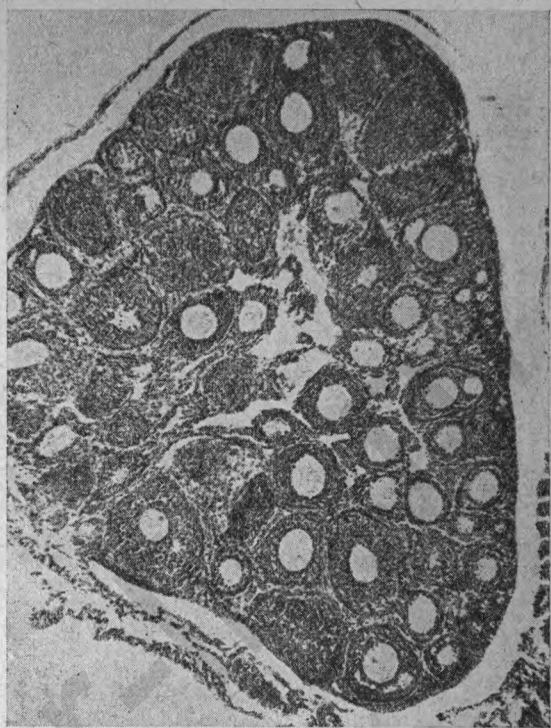


Рис. 56. Яичник инфантильной мыши в возрасте 3—4 недели (контрольное животное).

руживают свое происхождение из клеток гранулезы, частью же лютеиновые клетки поразительно велики, часто еще имеется фолликулярная полость (цветн. табл. 2, рис. В). Часть желтых тел заключает в себе часто дегенерировавшие яйца (рис. 62). Нередки в них кровопзлияния, также как и в фолликулах. Часто можно найти частичное превращение клеток гранулезы в лютеиновые клетки. Именно лютеиновые клетки встречаются на периферии, так что еще не превратившиеся клетки гранулезы большей частью оттеснены к середине. Фолликулы также часто содержат в себе яйца. Однако наблюдались желтые тела, не включающие в себе яиц. Что гормон передней доли вызывает созревание фолликулов, вытекает из того, что удается установить продвижение по трубам созревающего яйца с ядерным клубком (рис. 61).

#### МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРОЛАНА (HVR I—III)

Действие передней доли гипофиза на инфантильный яичник выражается, по моим данным, триадой морфологически достаточно характерных и макроскопически

легко распознаваемых реакций, которые я совместно с А ш г е й м о м обозначил как реакции передней доли гипофиза I—III = HVR I — III. В деталях следующие:  
*HVR I — созревание фолликулов, овуляция, вызывание течки.*



Рис. 58. Яичник инфантильной мыши через 60 часов после имплантации передней доли гипофиза. Крупные, почти зрелые фолликулы.

Фолликул растет, образуется полость с *simulus oophorus*. Фолликул созревает и лопается. Яйца вступают в трубы.

Под влиянием действия гормона передней доли в созревающем фолликуле возникает фолликулярный гормон (фолликулин), который со своей стороны вызы-

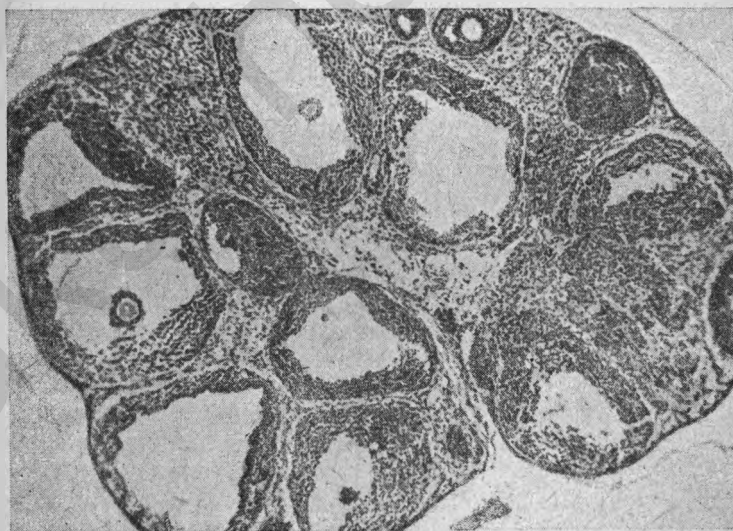


Рис. 59. Яичник инфантильной мыши через 72 часа после имплантации передней доли гипофиза. Многочисленные зрелые фолликулы. Влагалище в стадии проэструса.

вает течку у животного, а именно увеличение матки и заполнение ее секретом, разрастание влагалища с ороговением поверхностных клеточных слоев, чистую стадию чешуек в секрете влагалища (тест Аллена) (рис. 58—61).



*HVR II* — *блютпункты* (массовые кровоизлияния в увеличенных фолликулах).

Весь яичник гиперемирован, сосуды сильно расширены. Специфическими для гормона передней доли являются массовые кровоизлияния в увеличенные, часто лютеинизированные фолликулы. Кровоизлияние макроскопически узнается как резко

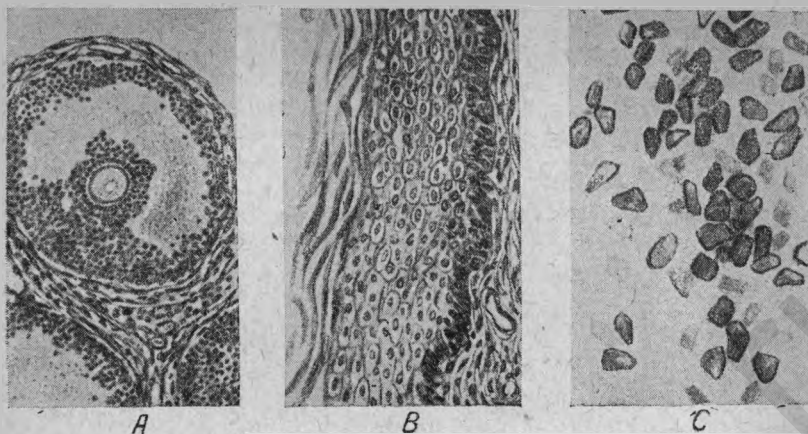


Рис. 60. Яичник и влагалище инфантильной мыши через 80 часов после имплантации передней доли гипофиза. *HVR I*: в яичнике созревающий фолликул, в котором продуцируется фолликулярный гормон (фолликулин), который в свою очередь вызывает точковую реакцию во влагалище.

А — созревающий фолликул в яичнике; В — слизистая оболочка влагалища, разорванная, верхние слои ороговели; С — во влагалищном секрете чистая стадия чешуек.

очерченное выступающее над поверхностью яичника синевато-красное или синевато-черное, величиной с булавочную головку, возвышение, которое мы обозначаем, как «блютпункт» (цветн. табл. 2, рис. А, а также рис. 179 на стр. 183 и цветн. табл. 3, рис. А).

*HVR III* — *лютеинизация, образование атретических желтых тел.*

Под влиянием действия гормона передней доли лютеинизируются клетки theca, затем клетки гранулезы (частично). Особенно нужно отметить образование васкуляри-



Рис. 61. Разрыв фолликула у инфантильной мыши после имплантации передней доли гипофиза. Созревающее яйцо на пути через трубу (*HVR 1*).

зированных желтых тел с заключенным в них яйцом — corpora lutea atretica (цветн. табл. 2, рис. В и С, а также рис. 62 и 155).

Желтые тела с заключенным в них яйцом, обозначенные нами как *corpora lutea atretica*, описали уже Лонг и Ивенс в своих опытах с гипофизом. Эти желтые тела васкуляризированы; конечно, количество и величина капилляров может очень заметно колебаться.

А. Френкель (2) высказал взгляд, что образующиеся в инфантильном яичнике под действием гормона передней доли желтые тела будто бы лишь *pseudo corpora lutea*, образования, не стоящие ни в какой особой тесной связи с током крови, почему не должны рассматриваться, как эндокринно функционирующие тела. Из нижеследующих же исследований вытекает, что образования, обозначенные нами, как *corpora lutea atretica*, эндокринно действительно функционируют, т. е. представляют из себя образования, продуцирующие гормон.

1. Тил (Teel), ученик Ивенса, вызывал в яичнике желтые тела интраперитонеальным введением передней доли. Через матку продергивали нитку и под действием желтых тел развилась в матке плацентомы



Рис. 62. Яичник инфантильной мыши приблизительно через 100 часов после введения передней доли гипофиза. На срезе желтое тело со включенным яйцом — атретическое желтое тело (HVR III).

(децидуальное клеточное разрастание). Благодаря исследованиям Леба и Роб. Мейера мы знаем, что подобная плацентомы могла развиться только в присутствии функционирующих желтых тел. Отсюда вытекает, что образующиеся в яичнике под влиянием введения передней доли желтые тела не являются *pseudo corpora lutea*, но должны быть функционирующими желтыми телами.

2. Я инъцировал (1928—1929) инфантильным кроликам в течение 14 дней пролан А и В (1 500—2 100 К. Е) и вызвал (3) этим массовое образование в яичнике желтых тел. Матка показывала как макроскопически, так и микроскопически типичную картину *прегравидного* преобразования (см. рис. 75 и 76). Нитевидные рога матки превратились в образования толщиной в палец с бледной окраской, так что они с трудом отличались от того, что бывает при ранней беременности. Слизистая оболочка матки была мощно утолщена, полипозна, проявляла многочисленные митозы в эпителии и сильную гиперемию короче — картину *прегравидной* слизистой оболочки. Мы знаем, что *прегравидное* преобразование слизистой оболочки матки у кролика начинается лишь после коттуса (см. стр. 254) и что реакция слизистой зависит от функционирующего желтого тела. Так как яичники в моих опытах были заполнены желтыми телами, нужно допустить, что они продуцировали также гормон (прожестин), который вызвал *прегравидное* изменение слизистой оболочки влагалища, и что образующиеся под действием гонадотропного гормона желтые тела также функционировали.

3. Образованные посредством гормона передней доли *corpora lutea atretica* содержат сосуды, количество которых, конечно, очень изменчиво, в зависимости от вида животного. Так, я нашел у крысы в общем значительно лучшее развитие сосудов, чем у мыши. У крысы можно видеть, что клетки желтого тела часто пронизаны сетью сосудов (цветн. табл. 3, рис. А и В), так что вышеупомянутое возражение Френкеля должно быть отведено.

## БЛЮТПУНКТ

Особенно характерными являются образования, возникающие в яичнике под влиянием гормона передней доли, — блютпункты, которые макроскопически так импонирующе бросаются в глаза, благодаря резкой ограниченности, коричневатокрасной или синеваато-черной окраски и выступанию над поверхностью.

Следовало бы здесь подчеркнуть, что эти образования можно вызвать путем гонадотропного гормона передней доли гораздо точнее, регулярней и красивее у инфантильной мыши, чем у инфантильной крысы. У инфантильного и половозрелого кролика можно также вызвать прекрасные блютпункты инъекцией пролана. Блютпункты возникают вследствие массового кровоизлияния в крупные фолликулы, в которых заключены иногда яйца. Эти характерные реакции на гонадотропный гормон лучше всего выражены, повидимому, лишь в яичнике грызунов. Правда, я еще недостаточно испробовал в этом направлении действие пролана на других видах животных, чтобы иметь об этом окончательное суждение. У неполовозрелой мыши и крысы *никогда не появляются* блютпункты. С о б о т т а (Sobotta) видел иногда блютпункты у взрослых мышей, Х э м м о н д — у взрослых крольчих<sup>1</sup>, особенно после совокупления и при беременности.

Блютпункты возникают как следствие исключительной гиперемии яичника, обусловленной проланом или прозиланом, причем наступает разрыв проникших в фолликул сосудов, что ведет к кровоизлиянию в иногда уже лютеинизированную полость фолликула. Блютпункты являются, следовательно, фолликулярной гематомой. При интраовариальной инъекции пролана (см. стр. 154) я мог подробно проследить возникновение блютпункта из краевых сосудов фолликула. Я инъцировал маленькую дозу пролана (20 К. Е.) в паренхиму левого яичника половозрелой, весом 2 450 г, крольчихи прямо в верхнюю половину мезовария, так что расположенные на поверхности яичника фолликулы не были затронуты при инъекции. Спустя 24 часа 3 фолликула в левом инъцированном яичнике превратились в блютпункты, в то время как в правом необработанном яичнике были видны лишь прозрачные фолликулы. В одном из блютпунктов на краю фолликула можно было видеть отчетливо выраженное краевое кровоизлияние в виде полоски, которое переходит в большую гематому фолликула. При большом увеличении (рис. 154) можно было отчетливо распознать кровеносные тязки, которые отделены от фолликулярной гематомы почти 4 рядами лютеиновых клеток.

Каким гормональным фактором, проланом А или В, вызывается блютпункт, нельзя сказать с уверенностью; вероятно, он возникает благодаря комбинированному действию А и В. Как было выше упомянуто, разные виды животных различно реагируют на пролан. Так, например, у инфантильной крысы блютпункты возникают немного реже, чем у инфантильной мыши, в то время как у морской свинки вызвать проланом блютпункт можно лишь очень редко. Уже отсюда вытекает, что блютпункт представляет собой форму реакции, наступающую лишь у определенных видов животных, что со своей стороны часто обусловлено различными свойствами стенок сосудов. Блютпункт, следовательно, не является обязательным для всех млекопитающих, подобно созреванию фолликулов и лютеинизации, но представляет собой лишь форму реакции на пролан, факультативно наступающую у определенных млекопитающих. Важно, однако, что блютпункт в яичнике инфантильной мыши или крысы, большей частью также у кролика, гормонально может быть вызван лишь проланом (хроническим введением алкоголя я вызывал слабые кровоизлияния в фолликулы, см. стр. 48), так что *блютпункт имеет большее значение для определения гонадотропного гормона и для основных на этом диагностических методов* (см. реакцию на беременность, прилож. I).

Мы видели, что гормоны передней доли действуют лишь через половые железы, так что в *кастрированном* организме они не развивают никакой специфической

<sup>1</sup> Как указал уже Х и п (Неаре), и я могу это подтвердить, у половозрелых кроликов блютпункты — кровяные фолликулы появляются и без коюляции. Я благодарен проф. А. Лихтенштейну (А. Lichtenstein, Стокгольм) за сообщение о том, что он наблюдал блютпункты у инфантильного кролика весом в 1 250 г. Я сам видел блютпункты в Стокгольме у ювенильного животного весом в 1 500 г. В Иерусалиме я нашел беременность у молодого кролика весом в 1 200 г (прилож. I).

реакции. В подтверждение наших выводов Ф е л с (Fels) (4) исследовал вопрос, — как долго после введения пролана должны присутствовать в организме яичники, чтобы реакция течки могла наступить. При этом он нашел, что уже спустя 30 часов после введения гормона яичники могут быть удалены без вреда для наступления реакции течки, появляющейся после 100 часов. Если экстиршировать яичники ранее 30 часов после введения пролана, то в яичнике не образуется достаточного количества фолликулина, чтобы вызвать эструс. Интересно дальше утверждение, что спустя 30—50 часов после введения пролана яичники морфологически еще не изменены, в то время как образованный в яичнике фолликулин уже циркулирует в организме. Отсюда вытекает, что выработка гормона, т. е. функция фолликулярных клеток, наступает раньше, чем созревание фолликулов, и что начинающуюся функцию фолликулярных клеток нельзя установить анатомически, — другое доказательство преимущества функциональной методики по сравнению с морфологической. Дальнейшие исследования о механизме действия пролана будут сообщены в главах 22 и 23.

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 20

1. Zondek, B. u. Aschheim: Arch. Gynäk. 130, H. 1, 27—30 (1927).
2. L. Fraenkel: Arch. Gynäk. 132, 233 (1927).
3. Zondek, B.: Vortrag auf dem 2. Dahlemer Abend im Kaiser-Wilhelm-Institut für Biologie, 23. XI. 1928. Zbl. Gynäk. 1929, Nr 836/838.
4. F e l s: Arch. Gynäk. 141, H. 1, 3 (1930).

### Г л а в а 21

## **ОБРАЗОВАНИЕ НЕСКОЛЬКИХ ГОНАДОТРОПНЫХ ГОРМОНОВ В ПЕРЕДНЕЙ ДОЛЕ ГИПОФИЗА. ЯВЛЯЮТСЯ ЛИ ГОРМОН СОЗРЕВАНИЯ Фолликулов (ПРОЛАН А) И ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩИЙ (ПРОЛАН В) РАЗЛИЧНЫМИ ГОРМОНАМИ? ЕДИН ЛИ ГОРМОН?**

Итак, гонадотропным гормоном передней доли вызываются две совершенно различные реакции:

1. Созревание фолликулов, образование фолликулина, гиперплазия мускулатуры матки, пролиферация слизистой оболочки матки, эстральное разрастание вагинальной слизистой (I генеративная фаза).

2. Образование желтого тела, выработка прогестина, гипертрофия мускулатуры матки, прегравидное преобразование слизистой оболочки матки (II генеративная фаза).

Вызываются ли оба эти действия одним и тем же веществом или в гипофизе образуются два различных гормона, из которых один, вызывающий созревание фолликулов (пролан А), приводит к I генеративной фазе, второй, лютеинизирующий гормон (пролан В), ко II генеративной фазе? Так как вопрос стоит о столь различных биологических действиях и об образовании в яичнике двух различных гормонов (фолликулин и прогестин), то, естественно, делать ответственными за обе эти реакции в яичнике два различных гормона передней доли (за это особенно говорят результаты реакции на беременность по моче, основанной на определении пролана). При разработке реакции, чтобы испытать точность ее в слепом опыте, мы получили от ныне умершего коллеги проф. Х о р н у н г а (Hornung) около 50 проб мочи без указания диагноза. При этом был поставлен один ошибочный диагноз, была диагностирована беременность, в действительности же была большая миома. После инъекции мочи в яичниках инфантильной мыши появлялись крупные фолликулы, во влагалищном секрете была обнаружена стадия чешуек, блютпункты же и желтые тела отсутствовали. Это была, следовательно, как мы теперь говорим, положительная HVR I, а не HVR II и III. Из этого ошибочного диагноза я сделал тогда вывод, что для доказательства беременности должны применяться только HVR II и III, а не HVR I. Мое представление, что HVR I диагностически не должна использоваться, имело большое значение для реакции на беременность, так как в противном случае это должно было бы быть источником ошибок по крайней мере в 10%, следовательно, практически как реакция она была бы непригодна (подробнее см. прилож. I). Тот

факт, что HVR I может быть вызвана также мочой небеременных (климакс, опухоли и т. д.) и что такая моча не воздействует на лютеинизацию (см. гл. 43 и 44), должно склонить к мысли, что различные HV-реакции обусловлены не одним, а по крайней мере двумя гормонами. В дискуссии по моему докладу (1), сделанному 14/XII 1928 г. в Берлинском гинекологическом обществе, — «Дальнейшие исследования по получению, биологии и клинике гормона передней доли гипофиза (пролана)» А ш г е й м (2) сообщил, что он в одном случае получил экстракт из мочи беременных, который вызывал рост фолликулов и разрыв их без лютеинизации, в другом опыте он получил экстрагированием щелочами из передней доли активное вещество, которое вызывало образование только corpora lutea atretica без созревания фолликулов. Были кратко сообщены дальнейшие подобные опыты (3). В этих результатах А ш г е й м уже видит доказательство того, что созревание фолликулов и лютеинизация вызваны двумя различными активными веществами. То обстоятельство, что HVR I не должна использоваться для диагностики беременности при сравнительных исследованиях мочи, приводит также и других авторов [Б р ю л ь, Э р х а р т (Brühl, Ehrhardt)] к представлению о двойственности гормона.

Являются ли пролан А и В различными гормонами? В первом издании этой книги, на основе моих прежних исследований, я высказывался в том смысле, что очень многое говорит за двойственность гормона, но что вопрос окончательно может быть решен только тогда, когда удастся получить оба гормона в чистом виде. Хотя за истекшие годы я снова исследовал этот вопрос, я и сейчас не могу также ответить на вопрос о единстве или двойственности пролана принципиально иначе, чем в первом издании. В последние годы этому вопросу посвящено большое количество работ. Часть авторов высказывается за единство, часть за двойственность пролана. Б р ю л ь, К л а у с, Д и н г е м а н з е, Э р х а р т, Э м а н у э л ь, Г а м б у р г е р, Г а у п ш т е й н, Х е в и т т (Hewitt), Х и л л и П а р к с, Х и с о у (Hisaw), Ф е в о л д и Л е о н а р д, д е-Й о н г (de Jongh), Л и п ш ю т ц, Л. Л е б, М а г и с т р и с, М а н д е л ь ш т а м, Р е й с, Ш и к и В и н т е р, В а т р э н (Watrin), В и з н е р и К р у (Crew), В о л ь ф и Э л и с о н считают, что в передней доле гипофиза продуцируются два различных гормона (стимулирующий созревание фолликулов и лютеинизирующий гормон). В противоположность этому Б л е р-Б е л л (Blair-Bell), Д о д д с, в а н-Д е й к (van-Dyke), Х. М. И в е н с (H. M. Evans) и С и м п с о н, Ф. Л а к е р (F. Laqueur), Ш у л ь ц е-Р о н г о ф, У о л л е н-Л о р е н с (Wallen-Laurens) стоят (или стояли, см. ниже) на точке зрения, что дело идет об одном гормоне, который, смотря по количественному введению, вызывает созревание фолликулов или лютеинизацию.

В течение 6 лет, в которые я занимался обсуждаемым вопросом, я неоднократно был такого мнения, что мне удалось разделить гормоны. Когда после большой серии опытов я полагал возможным доказать двойственность гормонов, другой опыт говорил о единстве, т. е. о зависимости различных реакций (созревание фолликулов и лютеинизация) от дозы гормона. Поэтому я также могу понять то, что Х. М. И в е н с — противник двойственности природы, — в своих новых работах (4) пишет, что его синергический фактор не идентичен ни с фракцией, стимулирующей созревание фолликулов (пролан А), ни с лютеинизирующей (пролан В), но что будто бы имеется третий гиподотрофный гормон передней доли (см. стр. 146 и 172). Судя по этому, И в е н с не так, как прежде, противостоит предположению о двойственности пролана, что вытекает и из работы О. С в и з и (O. Swezy) из института И в е н с а (Berkeley, 1933). Изменился также взгляд У о л л е н-Л о р е н с а, который выше был причислен к сторонникам унитарного представления, но сам недавно описал метод разделения пролана А и В из передней доли гипофиза (5).

При исследовании обсуждаемого вопроса следует принимать во внимание целый ряд источников ошибок, так как иначе легко можно прийти к неправильному или, по меньшей мере, к поспешному заключению. Не следует довольствоваться испытанием на одном виде животных. Особенно не следует ограничиваться опытами только на инфантильных мышах, потому что индивидуальные различия в реакции у этих животных особенно велики. Если мы инъцируем инфантильным мышам экстракт передней доли гипофиза или мочу беременных, то мы можем тем же самым раствором гормона, той же самой мочой у одного животного вообще не вызвать никакой реак-



ции, у другой мыши — вызвать и созревание фолликулов и течку (HVR I), у третьей мыши только блютпункты (HVR II) и у четвертой — желтые тела, с торможением течки (HVR III). Мы нередко видим, что с одной и той же мочой беременной в одном опыте на 5 животных получается постоянно положительный результат, в то время как та же моча во второй серии опыта дает положительный ответ только на одном животном. Так, мы можем той же самой дозой той же самой мочи в одном яичнике вызвать образование только созревающих фолликулов (HVR I), в другом же только желтые тела (HVR III).

Чтобы ближе исследовать источник погрешностей при индивидуальных различиях в реакции, я в последние годы месяцами проводил свои опыты с тем же самым препаратом пролана, который я сохранял в виде сухого препарата в вакууме и каждый раз перед опытом заново растворял. Активность пролана при надлежащем хранении не снижается. Я, например, испытал *один и тот же*, полученный из мочи беременных, препарат на 300 инфантильных крысах, 40 мышах и 30 кроликах. При этом оказалось, что доза, необходимая для вызывания HVR I (созревание фолликулов и течка) у крыс может быть всегда определена совершенно точно; следовательно, содержание в препарате пролана А может быть установлено точнее всего в опытах с крысами. Тот же самый препарат в возрастающих дозах был инъцирован 40 инфантильным мышам, причем HVR I удалось вызвать только один раз. Инъцировалась ли мышам 1 К. Е. или 2, 3, 4, 5, 10, 50, 100, 500, 800 К. Е., — безразлично, А-реакция этим препаратом не вызывалась. Но реакция на пролан В была точно достигнута как на крысах, так и на мышах и кроликах. Если бы я испытывал этот препарат только на мышах, то я считал бы, что имею в руках чистый препарат пролана В. Я не могу сказать, почему как раз с этим препаратом я не мог вызвать у мышей HVR I. Факт тот, и он поучителен, что если хотя бы решить вопрос, содержит ли фракция пролан А или В, то нельзя довольствоваться испытанием на *одном* виде животных. Основываясь на данных, что различной концентрацией одного препарата у мышей нельзя вызвать HVR I, не следует также заключать, что эта фракция свободна от пролана А. Поэтому, по моему мнению, также и вышеупомянутые опыты А г е й м а (стр. 139), проведенные только на мышах, не могут считаться убедительными, тем более, что не были приняты во внимание количественные отношения.

Если испытывать препарат на крысах, то возможна одна погрешность, насколько я знаю, до сих пор еще не отмеченная в литературе. Для титрации пролана исследуемый препарат инъцируют, по общепринятому методу, как я указал это в свое время (см. стр. 157), в 6 доз на протяжении 36 часов. Если начинают опыт в понедельник утром, то животные убиваются через 96—100 часов после начала опыта, т. е. в четверг перед обедом (5-й день опыта). В это время у инфантильной мыши развиваются вызванные проланом желтые тела. У крыс же после этого времени часто не видно никаких желтых тел и из этого заключают, что здесь был активен только гормон созревания фолликулов. Но если опыт проводить так, что через 100 часов (на 5-й день опыта) удалять только *один* яичник, другой же — на 24 часа позже, следовательно, через 120 часов (6-й день), то часто на втором яичнике можно найти желтые тела, а на первом нет. Следовательно, обусловленное проланом образование желтых тел у инфантильной крысы может длиться на 20 часов дольше, чем у инфантильной мыши. Поэтому я убивал крыс только через 120 часов после начала опыта, т. е. на 6-й день опыта. Если же не принимать во внимание больший срок, который необходим у крыс для развития желтых тел, то можно вследствие этого прийти к неправильному выводу.

С некоторыми фракциями, которые не вели к образованию желтых тел ни у мышей, ни у крыс, я мог быстро вызвать эту реакцию у ювенильных кроликов весом в 1 600 г, если препарат был инъцирован интравенозно. Реакция (HVR III) может появиться уже через 48 часов, но также и у кроликов надежнее ждать 96 часов. Из приведенных опытов следует, и это должно быть еще раз кратко подчеркнуто, что для решения вопроса, *содержит ли препарат пролан А или В, исследование должно быть проведено на трех видах животных, т. е. на мышах, крысах и кроликах, так как иначе легко можно прийти к ошибочному заключению* (см. стр. 159 и 163).

Феволд, Хисоу и Леопард (6) нашли, что распределение дозы пролана на 4 дня ведет к большему эффекту на яичнике, чем если та же самая доза дана только в 2 дня. Различие становится особенно ясным, если инъецировать на 1 и 2 день опыта гормон созревания фолликулов, а на 3 и 4 день лютеинизирующий гормон. При этой постановке опыта в яичниках инфантильных крыс видно много желтых тел и особенно блотпунктов. Такого же рода опыты проделал и А ш г е й м (7). Инфантильным крысам давали сначала гормон созревания фолликулов (который по моему указанию был получен спиртовым осаждением из мочи кастратов), а затем щелочной экстракт из передней доли гипофиза (лютеинизирующий гормон), изготовленный по методу Ивенса. У этих животных мог быть получен разрыв фолликулов, в трубах были обнаружены яйца. А ш г е й м заключает из этих опытов, что лютеинизирующий гормон приводит к разрыву фолликула после того, как гормон созревания фолликулов подействует на созревание фолликула и клетки гранулы сенсibiliзируются к пролану В. Влияние гонадотропного гормона на разрыв фолликула будет подробно обсуждено в главе 22. Здесь следовало бы только упомянуть, что опыты А ш г е й м а уже исходят из предположения, что в пролане имеется два различных гормона, так что количественная точка зрения вообще не принималась в расчет. Прежде чем решить, приводят ли определенные фракции, например, препарат пролана из мочи кастратов или экстракт из передней доли гипофиза, при комбинированном воздействии, к определенному биологическому эффекту (здесь, следовательно, к разрыву фолликулов), в контрольных опытах следует раньше всего испытать, не является ли при той же самой постановке опыта активной каждая фракция (4-дневная инъекция) сама по себе. Если я избирал количественно точную постановку опыта, то я мог вызвать (Б. Ц о н д е к, не опубликовано) одним и тем же препаратом, полученным из мочи беременных и содержащим пролан А и В, разрыв фолликула и выход яйца (подробнее стр. 149). Если я, например, в два первых дня опыта инъецировал в общем инфантильной крысе точно 1 К. Е., на 3 день опыта вечером 2 К. Е., на 4 день опыта утром и вечером по 1 К. Е., то вечером на 5 день опыта в трубах могли быть обнаружены яйца. Так как А ш г е й м не испытывал оба свои экстракта в отдельности на способность вызывать овуляцию при 4-дневном введении в повышающихся дозах, то он заключает, что причиной разрыва фолликула является инъецированный на третий день опыта экстракт передней доли гипофиза, содержащий В. Мои опыты показывают, что можно использовать не различные препараты (из мочи кастратов и из передней доли гипофиза), как это делал А ш г е й м, но что разрыв фолликула можно вызвать тем же самым препаратом, полученным из мочи беременных, если придерживаться определенной количественной постановки опыта (см. стр. 149).

Может быть сделано следующее возражение. Если я вызываю разрыв фолликула тем же самым проланом, содержащим А и В, благодаря тому, что я в оба первые дня инъецировал 1 К. Е., а на 3 и 4 день опыта более высокие дозы пролана, то с этой более высокой дозой я даю также больше пролана В, и этим может быть обусловлен разрыв фолликула. Все мои опыты с разрывом фолликулов говорят больше за единство пролана, потому что, если я достигаю тем же самым препаратом при различном его дозировании различного биологического эффекта, то должно быть сделано естественное заключение, что различным количеством того же самого вещества могут быть вызваны различные действия. Опыт учит, как легко можно притти к неправильному заключению, если даже использовать такой отчетливый тест, как нахождение яиц в трубах. По моему мнению, данные опытов с разрывом фолликулов до сих пор не могут считаться убедительными в решении вопроса о единстве или двойственности пролана. Впрочем, разрыв фолликулов сам по себе не может быть подходящим тестом для решения этого вопроса.

Для нашего вопроса особенное значение имеют химические исследования по изолированию гормонов. Х э в и т т (8) сообщил в 1929 г., что он щелочной вытяжкой из передней доли гипофиза мог вызвать действие, способствующее росту и одновременно задерживающее течку. Следовательно, экстракт содержит гормон роста Ивенса и, повидимому, лютеинизирующий гормон передней доли гипофиза. При кислот же экстракции и диализе или ультрафильтрации экстракта передней доли, встряхиваемого с каолином, Х э в и т т достигал только созревания фолликулов, так что

при этих различных условиях опыта проланы А и В были получены из передней доли раздельно. Особенно обстоятельно занимались изолированием обоих гормонов Феволд (9), Хисоу, Леонард, Хелльбаум и Хертц. Водный пиридиновый экстракт из сухого порошка передней доли гипофиза мог быть разделен на две фракций. Фракция, растворимая в воде, воздействует у инфантильных крыс и кроликов на рост фолликулов, но относительно мало — на лютеинизацию. Вторая, значительно менее растворимая в воде фракция, едва оказывала действие на созревание фолликула, но действовала очень сильно лютеинизирующе. Авторы заключают из своих опытов, что созревание фолликулов, с одной стороны, и образование желтых тел — с другой, вызвано двумя различными активными веществами передней доли, но они ясно подчеркивают, что им еще не удалось вполне разделить оба гормона. Щелочным экстрактом из передней доли гипофиза общую лютеинизацию у инфантильных крыс получили также Рейс, Сели и Балинт (10). В собственных опытах я (11) мог показать, что пролан выделяется в повышенных количествах в моче кастрированных людей, во время климактерия и у женщин с карциномой гениталий (см. гл. 43 и 44). Из этой мочи пролан может быть получен посредством метода осаждения спиртом (см. стр. 162). При сравнении пролана, полученного из мочи беременных и из мочи больных карциномой, я нашел только следующее различие: если я определяю дозу, которая необходима для вызывания желтых тел у инфантильных мышей или крыс, т. е. 1 М. Е. или 1 К. Е. пролана А, то минимальные дозы, необходимые для образования желтых тел, различны, смотря по тому, применен ли пролан из мочи беременных или карциноматозных. При пролане из мочи карциноматозных нужно давать для вызывания лютеинизации (т. е. В-реакции) дозу, во много раз увеличенную по сравнению с той, которая необходима для пролана из мочи беременных. Следовательно, пропорция между дозой пролана, вызывающей созревание фолликулов и лютеинизацию, различается в зависимости от исходного материала. Если обе реакции (созревание фолликулов, лютеинизация) были вызваны тем же самым веществом, то доза, которой вызывают HVR I, должна была бы находиться в постоянном отношении к количеству, которое обуславливает HVR III. Но это не имеет места. Отношение А к В в моче беременных, моче карциноматозных и т. д. сильно сдвинуто в пользу А. В этих данных я вижу до сих пор сильнейшую опору для нашего представления о двойственности пролана. При этом должно быть выдвинуто следующее: в каждом организме циркулируют А и В, в каждую мочу, следовательно, в незначительных количествах выделяются А и В. Если я получаю пролан А из мочи карциноматозных, то при сильном концентрировании осаждением в полученном препарате должен присутствовать также пролан В. Так, я мог [как уже было сообщено в 1930 г. (11) и в первом издании этой книги] препаратом пролана из мочи карциноматозных, сконцентрированным осаждением в 5 раз, вызвать только реакцию на пролан А, после же 50-кратного концентрирования и В-реакцию. В моче кастратов, карциноматозных и т. д., следовательно, присутствует также пролан В, только отношение А к В сильно сдвинуто в пользу А. Ф. Лакер (12) при проверке моих исследований из 28 л мочи карциноматозных получил посредством спиртового осаждения 7,9 г очищенного продукта, который содержал 150 К. Е. пролана в грамме. Следовательно, в одном литре мочи карциноматозных было, в круглых цифрах, 43 К. Е. пролана. Когда этот препарат инъцировали подкожно в течение 21 дня по 2,5 К. Е. ежедневно инфантильным мышам или в течение 21 дня по 10 и 25 К. Е. инфантильным крысам, то в яичниках были обнаружены многочисленные желтые тела. Этот результат совпадает с моим указанием, что большой дозой пролана из мочи карциноматозных также можно вызвать желтое тело. Я мог, как сказано выше, вызвать HVR III одним препаратом пролана из мочи карциноматозных сконцентрированным спиртовым осаждением в 50 раз. Лакер достиг того же эффекта длительным, т. е. 21-дневным введением. Из этих данных можно только сделать заключение, что моча карциноматозных также содержит пролан В. Но из этого нельзя вывести, что А- и В-реакции зависят только от количественного введения гормона, для этого опыта Лакера, если я позволю себе так выразиться, несколько слишком упрощены, они не принимают во внимание пропорционального отношения между А и В в моче карциноматозных в сравнении с мочой беременных.

При этом следует обсудить вопрос, с достоверностью ли говорит вызывание лютеинизации большими или длительное время даваемыми количествами пролана А против чистоты применяемого препарата пролана А. Можно думать о возможности того, что большие дозы пролана А сами стимулируют переднюю долю гипофиза к образованию лютеинизирующего гормона или что эта стимуляция сама по себе дается фолликулином, продуцируемым в фолликулярном аппарате под влиянием пролана А. В другом месте (см. гл. 40) будет обсужден вопрос о том, что фолликулин при некоторых условиях может действовать обратно стимулирующим образом на переднюю долю гипофиза. И не исключена возможность, что большие дозы пролана посредством прямого или непрямого стимулирования передней доли могут со своей стороны привести к выработке пролана В. Если это имеет место, то можно было бы проланом А, хотя он и является гормоном отличным от В, при некоторых условиях вызвать В-действие. Сам по себе вопрос о единстве или двойственности мог бы быть беспорно решен только в том случае, если бы изолированное вещество в различных концентрациях обуславливало всегда только созревание фолликула или лютеинизацию. Но если имеется вероятность (а абсолютно отрицаться она не может), что пролан А при некоторых обстоятельствах вызовет вторично также и лютеинизацию, то обсуждаемый вопрос вообще не может быть выяснен с определенностью. Тогда и пролан А, полученный из мочи карциноматозных, при больших или длительно вводимых количествах будет также вызывать лютеинизацию (см. выше), причем эти данные совершенно не будут свидетельствовать против двойственности пролана и чистоты применяемых препаратов.

Тот факт, что я мог получить (см. стр. 162) из мочи кастратов или карциноматозных пролан А и что Феволд, Хисоу и Леонард, так же как недавно и Уолленд, Лоренс, могли разделить А и В в передней доле гипофиза (см. стр. 139 и 142), говорит о двойственности гормона, хотя разделение еще не удалось настолько, что препараты могут считаться чистыми; это по вышесказанному вероятно и совсем не может быть достигнуто. Вероятно, химически пролан А и В стоят очень близко. Они оба, как я уже сообщал в первом издании, осаждаются спиртом или ацетоном и не растворяются в эфире или бензоле, оба разрушаются сильными кислотами и щелочами. В исследованиях термо- и фотостабильности пролана Г. Эйлер и Я (13) в основном испытывали реакцию пролана А (см. стр. 165—170). В одном ряде опытов, который не был упомянут в нашей работе, не имелось никакого различия между А- и В-реакцией. Так, один раствор пролана, через который пропускался кислород при 20° в течение 36 часов, обнаружил одинаковую потерю активности в 80%, как в отношении действия на созревание фолликулов, так и на лютеинизацию. Также при воздействии на пролан и перекиси водорода (0,1% раствор пролана в отношении  $H_2O_2$  был сделан 1% и после 40-часового стояния при 20°  $H_2O_2$  удалялась действием каталазы 3 каплей крови) наступает равным образом 70-процентная потеря активности в отношении А- и В-действия.

До сих пор дискутировались следующие вопросы:

- 1) являются ли пролан А и В двумя различными гормонами и
- 2) является ли пролан единым гормоном, который обуславливает в малых дозах созревание фолликула, в больших дозах — лютеинизацию.

Следовательно, до сих пор разбирался вопрос, вызваны ли две различные овариальные реакции (созревание фолликулов и лютеинизация) качественно различными веществами или различными количествами одного и того же вещества. Имеется еще третья возможность. Можно было бы думать, что в передней доле гипофиза образуется только один гонадотропный гормон, стимулирующий созревание фолликулов, в то время как лютеинизация происходит следующим образом:

- а) под действием лютеинизирующего гормона, возникающего в созревающих фолликулярных клетках;
- б) под действием лютеинизирующего гормона, возникающего в яйце;
- в) под воздействием на гипофиз или другие эндокринные железы фолликулина, возникающего в фолликулярных клетках;
- г) путем совместного действия одного или нескольких гормонов других эндокринных желез с гормоном, вызывающим созревание фолликулов, таким образом, что последний другими веществами превращается в лютеинизирующий гормон;

е) путем превращения в созревающих фолликулярных клетках гормона, вызывающего созревание фолликулов, в лютеинизирующий.

Относительно а. До сих пор не исследован вопрос, продуцируется ли в фолликулярных клетках под воздействием гонадотропного гормона наряду с фолликулином также и лютеинизирующий гормон. Можно было бы провести опыты следующим образом: инфантильные крысы получают пролан из мочи карциноматозных; через 48—72 часа после начала введения, следовательно, на 3-й и 4-й день опыта, зрелые фолликулы, возникшие в яичнике под воздействием пролана, отпрепаровываются и некоторые из них имплантируются инфантильным мышам или крысам. Если в созревающих фолликулярных клетках присутствует лютеинизирующий гормон, то можно было бы имплантацией фолликула вызвать HVR III.

Данные, полученные на кроликах, говорят против этого предположения. У половозрелого кролика, особенно у животного в течке, постоянно имеются готовые лопнуть фолликулы, причем это не ведет к образованию желтых тел. Желтые тела возникают только после спаривания, стимул к образованию желтого тела идет, как показали Ф и П а р к с (см. стр. 148), от передней доли гипофиза. Следовательно, образование желтого тела также зависит от содействия передней доли. Итак, в высшей степени невероятно предположение, что в созревающих фолликулярных клетках образуется лютеинизирующий гормон.

Относительно б. Созревающее яйцо функционально не имеет значения для генеративных процессов в яичнике. Превращение фолликула в желтое тело не зависит от яйца, как это может быть доказано опытами с фолликулами, лишенными яиц (см. стр. 212). Следовательно, в яйце также не может возникнуть лютеинизирующий гормон.

Относительно в. Для решения этого вопроса я проделал следующий опыт (Б. Ц о п д е к, не опубликовано): инфантильные крысы получали подкожно пролан, который вызывал только созревание фолликулов и течку, но не лютеинизацию. На 3-й день опыта инъецировал по 10 К. Е. фолликулина, т. е. дозу гормона, которая в 10 раз превышает необходимую для течки. На 6-день животные были убиты; влияния на лютеинизацию установить нельзя было (см. стр. 72). Если даже ко времени созревания фолликула добиться действия на гипофиз избытком фолликулина нельзя (10 К. Е.), то другие опыты (см. гл. 40) все же говорят, что стимулированием передней доли *очень высокими* дозами фолликулина можно иногда получить лютеинизацию также и у инфантильных животных, в то время как у сецильных животных реактивирующее действие достигается уже относительно маленькими дозами фолликулина (см. стр. 72). В соответствии с этим имеется предположение, что фолликулин, продуцируемый под влиянием пролана (как-то действующий обратно на гипофиз), влияет на продукцию пролана В. Вопрос о том, влияет ли фолликулин на лютеинизацию через другие эндокринные железы (надпочечники?), до сих пор не обсуждался и не исследовался. Можно думать, что фолликулин мобилизует в других железах вещество, которое воздействует или содействует лютеинизации.

Относительно г. В то время как созревание фолликулов (HVR I) обуславливается гонадотропным гормоном, вызывающим созревание (Reifungshormon), лютеинизация может быть сложным процессом. Она может быть обусловлена тем, что гормон, вызывающий созревание, для лютеинизации нуждается в содействии других гормонов (я напоминаю о синергическом факторе, о котором я еще буду говорить), или тем, что гормон, вызывающий созревание, превращается другим активным веществом в лютеинизирующий гормон. Здесь следовало бы в первую очередь подумать о надпочечниках, так как опухоли надпочечников часто ведут к преждевременной половой зрелости. Обсуждаемым вопросом я занимался в 1930 г., но эти опыты не опубликовал, потому что они были отрицательными. Инфантильные мыши и крысы получали подпороговую дозу пролана и одновременно им имплантировали несколько раз надпочечники или инъецировали сок, выжатый из надпочечников, не вызывая при этом лютеинизации.

В последние годы я дополнил эти опыты (Б. Ц о н д е к, не опубликовано) тем, что инъецировал инфантильным крысам в 2 первые дня опыта нелютеинизирующую дозу пролана, на 3-й и 4-й день опыта имплантировал надпочечник крыс или морских свинок, чтобы влиянием этих активных веществ только что созревший



фолликул превратить в желтое тело. Эти опыты отличаются от проведенных в 1930 г. тем, что теперь животное подвергалось воздействию вещества надпочечника лишь короткое время, к периоду созревания фолликула, обусловленного проланом. Эти опыты также были отрицательны. (Опыты с надпочечниками были проведены на 190 животных.) В и н т е р, Р е й с и Б а л и н т (14) нашли, что пролан у крыс с удаленными надпочечниками вызывает лютеинизацию значительно реже, чем у контрольных животных. Эти опыты могут означать, что необходимо одно или несколько веществ надпочечников, чтобы проланом вызвать также и лютеинизацию. Эти данные должны быть прослежены дальше. Если вещество надпочечника действительно необходимо для лютеинизирующего действия пролана, то я должен был бы в моих опытах с комбинированным воздействием пролана и активного вещества надпочечника получить повышенное лютеинизирующее действие, что, однако, не имело места. Все же опыты с исключением, т. е. опыты на животных, лишенных надпочечников, вероятно, могли бы выяснить очень многое.

Мои опыты (Б. Ц о н д е к, не опубликовано) о механизме действия пролана показали, что при инъекции пролана в яичнике с выключенным кровоснабжением (интраовариальная инъекция) гонадотропная реакция может быть вызвана 50% той дозы пролана, которая необходима при интравенозном введении (см. стр. 154). То обстоятельство, что пролан в яичниках действует специфически, хотя кровоснабжение при этих опытах сильно снижено, говорит до известной степени все же против представления, что для лютеинизации, наряду с проланом, необходимо еще другое вещество. Правда, в этих опытах яичник соединен с общей циркуляцией межкислыми сосудами (см. рис. 67), и яичник сам питается, так что подведение к нему другого гормонально активного вещества хотя и затруднено, по все же возможно.

Вопрос о том, нуждается ли пролан для вызывания лютеинизации в другом активном веществе, следовательно, еще не выяснен и должен быть обсужден в дальнейшем.

Относительно  $\delta$ . Не нужно забывать также и о другой возможности, что пролан А может превращаться в пролан В лишь в фолликулярных клетках. Опыты, проведенные до сих пор с кроликами, говорят против этого представления, поскольку половозрелые кролики, как свидетельствуют готовые лопнуть фолликулы, постоянно находятся под действием пролана А, причем в созревающих фолликулярных клетках не наступает превращения пролана А в В и тем самым лютеинизации.

Резюмируя, нужно сказать, что еще нельзя точно ответить на вопрос, являются ли пролан А и В двумя разными гормонами. Тот факт, что созревание фолликулов и лютеинизация протекают друг за другом, что в фолликуле и в желтом теле образуется два различных гормона (фолликулин и прожестин) говорят о двойственной природе гормона. Наблюдение, что у некоторых животных разрыв фолликулов и образование желтого тела наступают только после спаривания, которым освобождается активное гипофизарное вещество, говорит также за существование особого лютеинизирующего гормона, хотя и не исключается возможность, что спариванием вызывается в передней доле только усиление пролановой секреции. Многие биологические эксперименты, сделанные для проверки этого вопроса, с большой вероятностью говорят в пользу двойственной природы гормона. Вопрос о том, являются ли пролан А и В двумя различными гормонами, может считаться решенным в том только случае, если будут изолированы обе фракции, из которых одна (при условиях дозировки, изложенных на стр. 140, 159 и 163) будет вызывать на различных подопытных животных (мышь, крыса, кролик) лишь созревание фолликулов, другая же фракция (при тех же условиях) даст только лютеинизацию. Кроме того, очень много говорит за двойственность пролана (это должно быть еще раз отмечено) установленное мною (1930) разное соотношение между проланом А и В в разнородном исходном материале (моча карциноматозных, моча климактеричек и кастратов, с одной стороны, и моча беременных — с другой).

Несмотря на то, что перечисленные ограничения, я лично твердо придерживаюсь двойственности и в дальнейшем говорю о пролане А и В. В опытах, проведенных с проланом А, речь идет об изготовленном мною гонадотропном гормоне из мочи кастратов, климактеричек, постклимактеричек и карциноматозных больных (карцинома гениталлий у женщин). Пролан А и В я получаю из мочи беременных, из мочи

больных пузырьным заносом или хорионэпителиомой, также из мочи мужчин с злокачественными опухолями семенников. В дальнейшем я постоянно буду отмечать при опытах псходный материал. Я говорю об А и В потому, что двойственность гормона мне кажется почти очевидной, потому что таким образом можно легче всего представить отношение передней доли к яичнику. Если в последующие годы представление о двойственности будет опровергнуто, то несмотря на это биологическое понятие реакции пролана А и пролана В должно быть сохранено. Реакция пролана А и реакция пролана В, в которые я включаю I и II генеративные фазы соответственно, были бы тогда реакциями, различными не качественно, а количественно. Тогда реакция пролана В стояла бы в определенном количественном отношении к реакции пролана А.

За образование в передней доле гипофиза различных гонадотропных гормонов говорит также тот факт, что в последний год Х. М. И в е н с и его сотрудники (15) нашли особое гипофизарное вещество, которое в комбинации с проланом беременных вызывает усиленное гонадотропное действие (см. стр. 139 и 172). Это вещество, обозначенное И в е н с о м, как «синергический фактор», является, по его представлениям, самостоятельным, и, следовательно, вероятно третьим гонадотропным веществом гипофиза<sup>1</sup>. Хотя вещество И в е н с а само по себе имеет только умеренную гонадотропную силу, оно отличается от действия пролана тем, что реакция на яичник наступает уже через 24—48 часов после инъекции и прекращается тотчас после последней инъекции, так что яичник крысы в конце 4-го дня опять имеет свой инфантильный вес. Вещество И в е н с а обнаруживает, таким образом, быстро наступающее, быстро прекращающееся и только незначительное гонадотропное действие, оно, следовательно, отличается от истинного гонадотропного гормона. Синергическое вещество стабильно при комнатной температуре в растворе, имеющем рН = 8—12. При нагревании до 70° это вещество теряет активность, так же как и при 37° и рН = 2. Эти свойства свидетельствуют о высокомолекулярной природе. Если представлять себе пролан гормоном энзимоподобного характера (Г. ф. Э й л е р и Б. Ц о н д е к, стр. 164), то было бы заманчивым рассматривать синергический фактор как ко-энзим, как ко-пролан, который усиливает действие пролана. Но так как, по видимому, синергический фактор является высокомолекулярным веществом, он не может рассматриваться как ко-энзим. Синергический фактор усиливает действие пролана из мочи, так что достигается тот же биологический эффект, как и от пролана из передней доли гипофиза. Исходя из этого, мне кажется целесообразным обозначать синергический фактор как «синпролан»<sup>2</sup> (ср. стр. 177).

На вопрос о том, продуцируются ли передней долей гипофиза один или несколько гормонов, мы можем ответить таким образом, что очевидно образуется несколько гонадотропных гормонов, а именно, обнаруженный мной в то время (1925) путем опытов с имплантацией (я буду об этом говорить) истинный гонадотропный гормон и найденный теперь И в е н с о м синергический фактор, синпролан. Так как, соответственно с этим, синпролан нарушает принцип единства, то легче предположить и приемлемее для биологических явлений, если истинный гонадотропный гормон разложить на два фактора: пролан А и В. Вкратце, следовательно, мы можем сказать: *в передней доле гипофиза образуются пролан и синпролан, пролан состоит или, осторожнее выражаясь, вероятно, состоит из двух различных веществ, из пролана А и В, так что для регулирования половой функции в передней доле образуется три вещества: пролан А, пролан В и синпролан.*

## ПЕРЕДНЯЯ ДОЛЯ ГИПОФИЗА И ПОЛОВАЯ ФУНКЦИЯ

Функция яичника очень различна у разных млекопитающих (см. гл. 37), так что даже можно предположить вариации в секреции пролана передней долей. Я напомним при этом, что многие животные только один раз в году приходят в охоту, что у других животных разрыв фолликула и образование желтого тела вызывается

<sup>1</sup> По Феволду и Хисоу [Amer. J. Phys. 109, 655 (1934)], «синергический фактор» не представляет собой самостоятельного вещества передней доли, а идентичен с гормоном созревания фолликулов (пролан А).

<sup>2</sup> Х. М. И в е н с согласен с этим обозначением (см. стр. 177).

только спариванием. Желтое тело человека отличается от желтых тел млекопитающих значительно большим содержанием фолликулина, так что у человека можно предполагать секрецию пролана А также и во II генеративную фазу. В противоположность этому продуцированию пролана у человека, длящемуся на протяжении всего цикла, пужно принять, что у многих млекопитающих проланы А и В продуцируются последовательно: в фазе I только А, во II фазе только В.

Итак, мы можем следующим образом сформулировать отношение передней доли к половой функции:

*Овариальная функция зависит от передней доли гипофиза.*

*Без секреции пролана нет половой функции.*

Гормон созревания фолликулов (пролан А) является высшим половым гормоном, который через посредство фолликулярного гормона (фолликулин) вызывает I генеративную фазу (пролиферацию.)

Лютеинизирующий гормон (пролан В) является высшим половым гормоном, который через посредство гормона желтого тела (прожестин) вызывает II генеративную фазу (прегравидное преобразование, секреция).

Ритм в передней доле гипофиза (качественно или количественно) обуславливает ритм половой функции, обуславливает пролиферацию и функцию слизистой матки и тем создает оптимальные условия для внедрения оплодотворенного яйца.

Если принимать гормон передней доли гипофиза за одно вещество (что чрезвычайно мало вероятно), которое, в зависимости от количества, обуславливает созревание фолликула или лютеинизацию, то нужно было бы притянуть к следующему заключению: овариальная функция зависит от количественно возрастающей выработки пролана в передней доле, II генеративная фаза требует больше пролана, чем I фаза. От своевременного наступления повышенной выработки пролана зависит образование желтого тела, которое прожестин, образующимся в желтом теле, обеспечивает прегравидное преобразование слизистой оболочки матки.

*Безразлично, принять ли один, два или три гонадотропных гормона в передней доле, остается в силе тот факт, что без передней доли гипофиза, без пролана половая функция невозможна.*

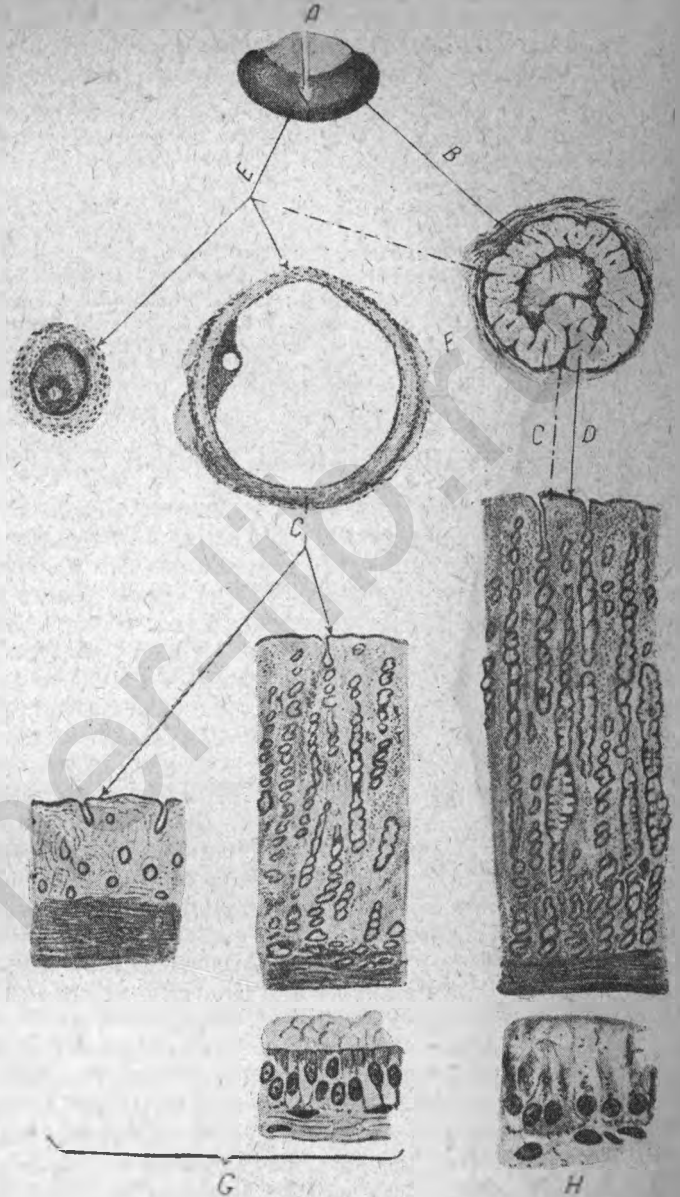


Рис. 63. Передняя доля гипофиза и женская половая функция:

А — передняя доля гипофиза, В — лютеинизирующий гормон, С — фолликулин; D — прожестин; E — гормон созревания фолликулов; F — разрыв фолликула; G — фаза пролиферации слизистой оболочки матки; H — фаза секреции слизистой оболочки матки.

В схематическом рисунке 63 изображена зависимость половой функции от передней доли, исходя из представления о двойственности пролана.

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 21

1. Zondek, B.: Z. Geburtsh. 95 (1928). Zbl. Gynäk. Nr 14, 834.
2. Aschheim, S.: Z. Geburtsh. 95 (1928).
3. Arch. Gynäk. 155, 44 (1934).
4. Evans, H. M. c. s.: J. of exper. Med. 58 (1933).
5. Wallen-Lawrence: J. of Pharmacol. 51, Nr 3, 263 (1934).
6. Fevold, H. L., Hisaw, F. L. a Leonard, L.: Amer. J. Physiol. 92, 298 (1931).
7. Aschheim, S.: Arch. Gynäk. 144 (1931).
8. Hewitt: Biochem. J. 23, 718—725 (1929).
9. Fevold c. s.: Amer. J. Physiol. 97, 291 (1931); 104, 710 (1933).
10. Reiss, M., Selye, H. u. Balint, J.: Endokrinol. 8, 15, 259 (1931).
11. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1930, Nr 9, 15 u. 26.
12. Laqueur, F., Döttl, K. u. Friedrich, H.: Medizin u. Chemie, I. G. Farben 2, 117 (1934).
13. Euler, H. v. u. Zondek, B.: Skand. Arch. Physiol. 83, 232 (1934).
14. Winter, K. A., Reiss, M. u. Balint, J.: Klin. Wschr. 4, 146 (1934).
15. Evans, H. M., Simpson, M. E. a. Austin, R.: J. of exper. Med. 58, 545, 561 (1933).

### Глава 22

## ГОНАДОТРОПНЫЙ ГОРМОН И РАЗРЫВ Фолликула

При выяснении механизма действия гонадотропного гормона передней доли гипофиза я до сих пор мало входил в причины разрыва фолликула. Разрыв фолликула является чрезвычайно важным биологическим процессом, так как только после него яйцо может попасть в трубы и быть оплодотворено, только после разрыва фолликула физиологически образуется желтое тело. Как осуществляется разрыв фолликула? Возможно, что разрыв фолликула вызывается фолликулином, продуцируемым под воздействием пролана фолликулярными клетками (после того как возникает известное количество фолликулярной жидкости и будет достигнута известная концентрация фолликулина). Так могли бы вызывать овуляцию механический и гормональный фактор совместно. Против этого говорят, однако, наблюдаемые у человека персистентные фолликулы, в которых увеличенное количество фолликулярной жидкости не приводит к разрыву фолликула. Против этого говорит также и явление, наблюдаемое у некоторых животных (кролик, кошка, хорек), у которых, особенно ко времени течки, длительно присутствуют готовые лопнуть фолликулы, но овуляции не наступает. Она вызывается у кроликов только спариванием. Исследования Ф и П а р к с а показали (1), что спаривание нервными путями вызывает раздражение передней доли гипофиза, а это ведет к выделению пролана и вместе с тем к разрыву фолликулов. Если кролики гипофизектомированы в течение первого часа после овуляции, то разрыва фолликула не происходит, потому что уже ставится невозможным дальнейшее выделение пролана, необходимого для разрыва фолликула. Если же гипофизектомия проведена спустя несколько часов после спаривания (10—12), то овуляция наступает, так как за эти 10—12 часов из передней доли могло происходить выделение пролана. У гипофизектомированных животных разрыва фолликулов не происходит, следовательно, передняя доля гипофиза необходима также и для разрыва фолликула. Легко можно доказать, что в передней доле гипофиза действующим фактором является гонадотропный гормон, поскольку гонадотропным гормоном, добытым из передней доли<sup>1</sup> или из мочи беременных, можно без труда вызвать разрыв фолликулов у половозрелых крольчих, как это вполне убедительно было показано Б е л л е р б и (2) и нашими исследованиями.

Вызывается ли овуляция фолликулостимулирующим гормоном (пролан А) или лютеинизирующим гормоном (пролан В) или совместным действием обоих веществ? На этот вопрос трудно ответить, потому что, как было указано в предыдущей главе, еще не выяснен окончательно вопрос о двойственной природе пролана, хотя, как будто, двойственность его должна быть принята почти бесспорно. В первом изда-

<sup>1</sup> Гонадотропный гормон передней доли, кроме пролана, содержит также синергический фактор — синпролан.



пии этой книги я изобразил яйцо в трубе у инфантильной крысы, в которой овуляция была вызвана проланом А, полученным из мочи женщин, больных карциномой гениталий (рис. 64). Предварительно в контрольных опытах было установлено, что препарат, даже при удвоении дозы, не приводит к лютеинизации у инфантильных крыс. Из этих опытов, естественно, следовало, что пролан А вызывает овуляцию. Против этого предположения, однако, говорят наблюдения над кроликами. Здесь мы находим готовые лопнуть фолликулы и пролиферацию слизистого слоя матки (признаки секреции пролана А) без наступления овуляции. Можно было бы думать, что у кроликов пролана выделяется недостаточно, так что концентрация гормона нехватает для вызывания овуляции. Это предположение, однако, мне кажется, необходимо проверить. То обстоятельство, что гонадотропным гормоном из передней доли и мочи беременных, содержащим и А и В, можно вызвать овуляцию, говорит о том, что фактор В не является безразличным для овуляции. То обстоятельство, что у кроликов когулятивное раздражение мобилизует гонадотропное вещество, которое одновременно обуславливает и разрыв фолликула и лютеинизацию, также указывает на то, что пролан В, вероятно, приводит к овуляции после того, как предварительно фолликул проланом А был приведен в состояние готовности к разрыву. Исходя из этой точки зрения, Феволд, Хисоу и Леонгард, так же как и Ашгейм, избрали такую постановку опыта, при которой у инфантильного животного в начале проланом А нужно вызывать созревание фолликулов, а непосредственно после этого проланом В вызывать разрыв (см. стр. 141). Пролан А по моему методу извлекают из мочи кастратов, пролан В по методу Ивенса экстрагируют щелочами из передней доли гипофиза. Если хотят установить действие двух различных экстрактов, в данном случае проланов А и В, которые последовательно инъцируют животному, то нужно *той же самой методикой* и в *тех же самых количествах* отдельно исследовать оба экстракта (А и В), прежде чем высказывать что-либо определенное о действии того или другого экстракта. Такого рода контрольные опыты Ашгеймом проведены не были. Мои исследования, о которых я теперь хочу кратко сообщить, показывают, что даже полученным из мочи беременных препаратом пролана, содержащим А и В, можно вызвать овуляцию, если применять определенную последовательность опыта и определенную дозировку. Для такого опыта решающим является точное определение количества пролана, которое вызывает созревание фолликулов и течку у инфантильных крыс, что, следовательно, даст точное представление об 1 К. Е. препарата. Это испытание недостаточно провести на нескольких животных, а необходимо употребить по крайней мере 20 или 30 особей, чтобы эту величину (1 К. Е.) установить как можно точнее. Для этих опытов с вызыванием овуляции я применял препарат пролана, с которым работал много месяцев, так что титр его был установлен больше, чем на 300 животных (см. стр. 140).

Опыты (Б. Цондек, не опубликовано) были проведены следующим образом: в понедельник и вторник инфантильные крысы, весом в 30 г, получают в 6 приемов по  $\frac{1}{6}$  К. Е., всего, следовательно, 1 К. Е. В среду вечером (18 часов), в четверг утром (10 часов) и вечером (18 часов) животные получают опять тот же самый препарат пролана. Если, например, нужно ввести 4 К. Е., то дают вечером в среду 2 К. Е., в четверг утром и вечером по 1 К. Е. Вечером (18 часов) в пятницу животных убивают, а яичники и трубы исследуют на сериальных срезах. Я привожу опыт в таблице 26.



Рис. 64. Разрыв фолликула и путешествие яйца (3 яйца в трубе) у инфантильной крысы — вызвано проланом А из мочи карциноматозных.



Овуляция, вызванная проланом (из мочи беременных)

№	Понедельник — вторник (пролан К. Е.)	Среда (вечер) К. Е.	Четверг		Общая доза (К. Е.)	Овуляция (яйца в трубах)
			утро К. Е.	вечер К. Е.		
1	1	0,5	0,25	0,25	1 + 1 = 2	Отрицательно
2	1	1	0,5	0,5	1 + 2 = 3	Положительно
3	1	1,5	0,75	0,75	1 + 3 = 4	Положительно
4	1	2,5	1,25	1,25	1 + 5 = 6	Положительно
5	1	5	0,5	2,5	1 + 10 = 11	Положительно
6	1	5	2,5	2,5	1 + 10 = 11	Отрицательно
7	1	10	5	5	1 + 20 = 21	Положительно
8	1	10	5	5	1 + 20 = 21	Отрицательно
9	1	15	7,5	7,5	1 + 30 = 31	Положительно
10	1	20	10	10	1 + 40 = 41	Положительно
11	1	30	15	15	1 + 60 = 61	Отрицательно
12	1	50	25	25	1 + 100 = 101	Положительно

Таблица 26 показывает, что проланом из мочи беременных можно вызвать овуляцию. Предварительно необходимо вызвать созревание фолликула настолько, чтобы он имел определенную величину, т. е. содержал определенное количество фолликулярной жидкости. Фолликулам инфантильной крысы, как было показано уже в первых опытах с гипофизом, для этого требуется приблизительно 55 часов (1925). После этого животным снова нужно ввести пролан, чтобы увеличением концентрации пролана вызвать разрыв фолликулов. При этом необходимо применение определенного количества пролана. Если по истечении подготовительного периода (т. е. через 55 часов) воздействовать на фолликул, предварительно подготовленный одной К. Е., еще раз той же дозой (1 К. Е.) в течение 24 часов, то овуляция не наступает, такого повышения концентрации пролана еще недостаточно. Если же после подготовительной дозы дать удвоенное количество пролана (2 К. Е.), то фолликул лопается. «Овуляционная доза», если я могу ее так назвать, составляет у инфантильной крысы по крайней мере 2 К. Е. Можно достигнуть того же результата и высшими дозами, но не следует давать слишком много пролана, ибо вызванная этим преждевременная лютеинизация помешает овуляции. Овуляционной дозой может быть двух-сорокакратная подготовительная доза, но не больше. Если давать 60- или 100-кратное количество, то фолликул уже не лопается (см. стр. 218).

С тем же самым препаратом пролана из мочи беременных, с которым я проводил только что описанные опыты на крысах, я работал также и на кроликах (не опубликовано), яичники которых, как известно, постоянно содержат крупные, готовые лопнуть, фолликулы. При интравенозной инъекции у кроликов можно вызвать овуляцию уже через 24 часа или раньше<sup>1</sup>.

Количественное испытание показало, что у кроликов для того, чтобы вызвать овуляцию, нужно интравенозно инъицировать по крайней мере 100 К. Е. пролана, оптимальная доза, повидимому, 160 К. Е.<sup>2</sup> Судя по этому, овуляционная доза инфантильной крысы весом в 30 г относится к овуляционной дозе половозрелого кролика весом в 2 кг, как 2 : 160 = 1 : 80, т. е. точно пропорционально весу тела (крыса — 30 г, кролик — 2 400 г).

Я приведу иллюстрацию к одному опыту (рис. 65), в которой представлено яйцо, проходящее через матку инфантильного кролика весом в 800 г. При этом двукратной подкожной инъекцией пролана из мочи беременных (всего 300 К. Е.) были достигнуты: разрыв фолликула, выход яйца, децидуальное преобразование слизистой матки, следовательно, вызвало было полное половое созревание инфантильного животного.

<sup>1</sup> По Беллерби, разрыв фолликула у кролика в течке наступает через 11½ часов после интравенозного введения гонадотропного гормона (экстракт из передней доли). Интервал между введением гормона и овуляцией соответственно с этим таков же, как и при физиологической овуляции, вызванной спариванием (см. стр. 148).

<sup>2</sup> Оптимальная доза для вызывания овуляции у кролика 5 М. Е. (Падучева и Максимов. Журн. «Проблемы животноводства», 1934 г., № 4). (Перев.).

Мы видим таким образом, что для того чтобы вызвать разрыв фолликула, нет необходимости последовательно применять качественно различные препараты пролана (А и В), полученные из разного материала (моча кастратов, гипофиз). Этот эффект может быть достигнут одним и тем же препаратом, полученным из мочи беременных, если только строго обращать внимание на количественное соотношение. У инфантильных крыс для подготовки фолликулов нужно применять точно 1 К. Е., для его разрыва — не меньше 2 К. Е., но не больше 40 К. Е. Опыт показывает, что разрыв фолликулов зависит от концентрации пролана: повидимому, является решающим не качество, а количество введенного пролана. Однако, нельзя сказать с уверенностью, какой фактор, А или В, вызывает разрыв. На стр. 141 я уже сказал, что опыты с разрывом фолликула говорят скорее за унитарность пролана.

В дополнение к прежнему выводу (гл. 20) о механизме действия гонадотропного гормона передней доли (пролана) относительно разрыва фолликулов следовало бы теперь сказать следующее:

*Разрыв фолликулов, так же как и созревание фолликулов и образование желтых тел, зависит от гонадотропного гормона передней доли гипофиза.*

*Без передней доли гипофиза, без пролана — нет овуляции.*

*Для овуляции необходима определенная концентрация пролана в организме, а также и в месте действия — в фолликуле. Доза, вызывающая овуляцию, должна быть, по крайней мере, в два раза больше, чем доза, необходимая для созревания фолликулов, но не должна превышать ее больше, чем в 40 раз. Имеется количественное соотношение между дозой пролана, необходимой для созревания фолликула, и дозой для овуляции. Овуляционная доза должна относиться к дозе, вызывающей созревание, как 2 : 1, это отношение должно быть не больше, чем 40 : 1.*

Овуляция происходит у человека и большинства млекопитающих спонтанно, у некоторых животных (кролик, кошка, хорек) — в результате раздражения от спаривания. Через посредство нервной системы это раздражение приводит к выделению из передней доли гипофиза пролана, вызывающего овуляцию.

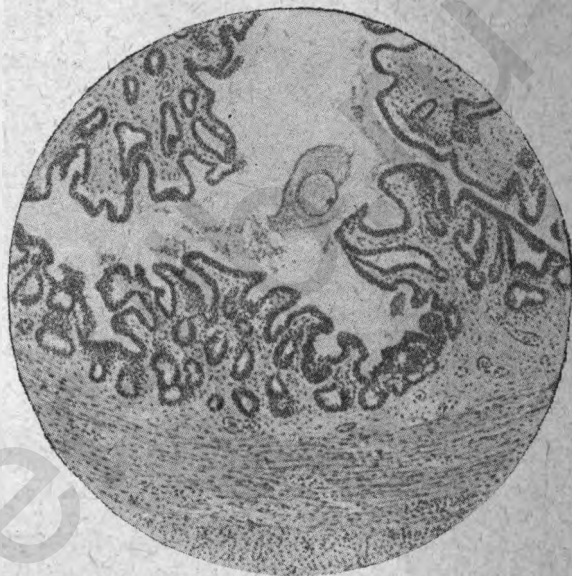


Рис. 65. Яйцо в полости матки инфантильного кролика, проланом приведенного в состояние преждевременной половой зрелости.

### **БЕРЕМЕННОСТЬ У ИНФАНТИЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРОЛАНОМ**

После того, как проланом удалось вызвать овуляцию и привести слизистую матки в состояние готовности к имплантации яйца, я попытался экспериментально достигнуть также наивысшего пункта процессов размножения — беременности. При этом, конечно, нужно разъяснить, что в состоянии преждевременной зрелости проланом приводится только половой аппарат, а организм в целом, без сомнения, имеющий значение для развития плода, остается попрежнему в инфантильном состоянии. Поэтому, при проведении этих опытов, я не был утрачен целым рядом отрицательных данных. Опыты на кроликах протекали совершенно безрезультатно; кролики, повидимому, не подходят для этих экспериментов. Успешны были опыты (Ц о н д е к, не опубликовано) с инфантильными крысами. [Опыты были проведены совместно с Б е т е р с о м (Voeters)]. Инфантильные самки получали подкожно пролан (из мочи беременных) и через два дня после инъекции пролана их подсаживали к самцу. Контролем служили одновозрастные животные. Из многих опытов три были удачны: молодые самки, бывшие без пролана неполовозрелыми, забеременели.

Я привожу иллюстрацию одного опыта (рис. 66), при котором мы убили животное для того, чтобы можно было наглядно доказать беременность. В одном случае крысята были доношены, благополучно появились на свет и были без труда воспитаны. Эти животные оказались стерильными и дальнейшее разведение, следовательно, было невозможно. Быть может последнее явление было чисто случайно, но можно думать и о том, что искусственно вызванное преждевременное половое созревание каким-то образом оказалось неблагоприятным.

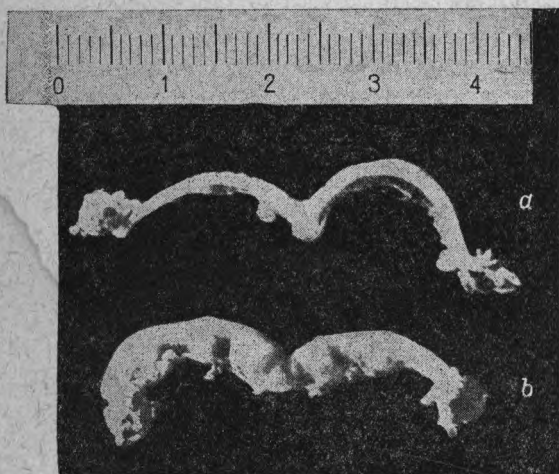


Рис. 66. Беременность у инфантильной крысы:

*a* — инфантильные матки контрольного животного, *b* — 5 маленьких зародышей в матках крысы, приведенной проланом в состояние преждевременной половой зрелости и покрытой.

выпадении функции яичника; случаи стерильности, являющиеся результатом дистических фолликулов или эндометрита, исключаются. Опыты дают весьма замечательные положительные результаты.

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 22

1. Fee a. Parkes: J. of Physiol. 67, 383 (1929).
2. Bellerby: Proc. Physiol. Soc. 1929 (April). J. of Physiol. 67 (1929).

### Глава 23

#### МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРОЛАНА НА ЭФФЕКТОРНЫЙ ОРГАН (ИНТРАОВАРИАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ)

Исследования, проведенные до сих пор, показали, что гонадотропный гормон передней доли гипофиза (пролан) действует только через эффекторный орган, т. е. через яичник, что пролан в яичнике вызывает макроскопически заметные изменения (зрелые фолликулы, желтые тела) и мобилизует в нем половые гормоны (фолликулин, прожестин). Последующие эксперименты имели целью выяснить, вызывает ли вышеперечисленные реакции в яичнике именно пролан, как таковой, или же он на пути от передней доли гипофиза к яичнику химически изменяется и вызывает только первичную реакцию в крови, в то время как собственно воздействие на овариальные клетки (в смысле цепной реакции) зависит от совершенно иного химического вещества. Этот вопрос дискутировался при разборе механизма действия фолликулина (см. стр. 93 и 102); в больших количествах парентерально введенный фолликулин уже через 48 часов практически больше не может быть обнаружен в теле и не появляется в моче подопытных животных (крыс). Наше представление, что пролан, возможно, является катализатором энзимной природы (см. стр. 164 и 170), оказало влияние также и на обсуждаемые ниже исследования. Поскольку пролан (так же как и другие половые гормоны) принадлежит к тем гормонам, у которых между доставкой гормона и установлением его действия имеется определенный интервал времени,

то прежде всего исследовался вопрос, можно ли резким повышением дозы пролана значительно сократить этот интервал. Как вытекает из следующего опыта, это не имеет места.

Кролик весом в 1 600 г получил интравенозно 5 см<sup>3</sup> пролана (из мочи беременных) = (13 000 К. Е. Чтобы контролировать действие на яичник, несколько раз была произведена лапаротомия. При этом установлено:

- 1) 7 часов после инъекции: оба яичника гиперемированы, специфического проланового эффекта нет;
- 2) 24 часа после инъекции: никаких изменений;
- 3) 30 часов после инъекции: в правом яичнике один, в левом — два начинающие образовываться блотпункта;
- 4) 40 часов после инъекции: справа 5, слева 4 больших кровяных фолликула, начинается образование желтых тел;
- 5) 50 часов после инъекции: оба яичника полны блотпунктов и желтых тел.

Повышение количества пролана не может, следовательно, сократить промежуток времени, который необходим для проявления гормонального действия. Интравенозной инъекцией 50—200 К. Е. можно вызвать у кроликов уже через 16—24 часа образование кровяных фолликулов, после же 13 000 единиц в вышеприведенном опыте нельзя было установить никакого гонадотропного действия даже через 24 часа. Таким образом, повышением количества гормона в 65 раз не достигают укорочения интервала времени.

Дальнейшими исследованиями было установлено, что парентерально введенный пролан как у человека (приблизительно 10%), так и у кролика и у крысы (5%) в незначительных количествах выделяется с мочой.

Инактивируется ли пролан в организме (аналогично фолликулину), я еще до сих пор не мог установить. Но уже сейчас могу сказать, что пролан не инактивируется кашицей из печени. Я оставлял воздействовать, подобно опытам с фолликулином (см. стр. 98), по 2 г кашицы из печени на 400—500 К. Е. пролана при температуре 37° в течение 5 часов (Б. Ц о п д е к, не опубликовано). По окончании опыта пролан обнаруживался количественно.

Для исследования вопроса, действует ли на овариальные клетки пролан, как таковой, или в измененной организмом форме, я инъецировал пролан непосредственно в овариальную ткань. При этом мной руководила также мысль достигнуть ускорения реакции на беременность путем интраовариальной инъекции мочи. Опыты целесообразнее всего проводить на кролике, так как инъекция в относительно большие яичники технически никаких затруднений не представляет. В первых опытах я зажимал яичник указательным и большим пальцами, вводил очень тонкую иглу в один полюс яичника и, медленно продвигая, инъецировал несколько капель в овариальную ткань. Я старался иглой возможно больше удалиться от поверхности яичника, чтобы не повредить фолликулов. В результате инъекции яичник ясно набухал и из-за давления жидкости становился явно анемичным. Но это продолжалось только короткое время, так как введенная жидкость могла быстро оттекать через *vena ovarica*. Исследования, проведенные по такой методике, были противоречивы, так как время, в течение которого инъецированный пролан оставался в контакте с овариальной тканью или как быстро он оттекал, зависело от случая. Поэтому в дальнейших опытах я перевязывал крупные подводящие овариальные сосуды (*arteria et vena ovarica*), так что питание яичника осуществлялось только двумя совсем маленькими сосудами, входящими в оба полюса. Чтобы инъецированный пролан не оттекал через маточную ветвь, ведущую к овариальным сосудам, и через лимфатические сосуды после перевязки крупных сосудов, на хилус яичника накла-

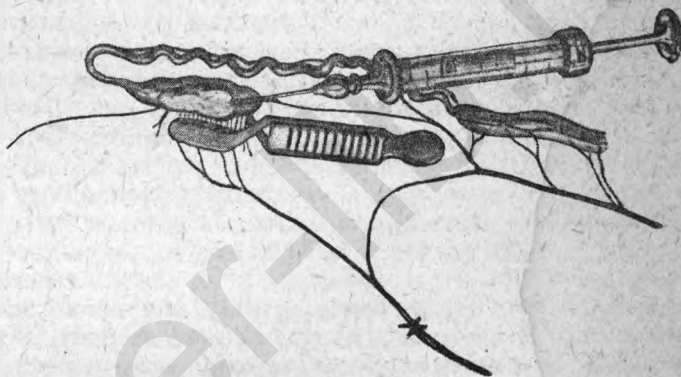


Рис. 67. Постановка опыта при интраовариальной инъекции.



дывали сосудистую клемму (рис. 67). Затем производили интраовариальную инъекцию пролана, полость живота временно закрывали, животное слегка наркотизировали; сосудистую клемму удаляли только через полчаса. После этого живот нормальным образом зашивали. Этим путем достигалось то, что инъецированный пролан оставался, хотя бы на полчаса, в контакте с овариальной тканью. Кроме того, отток пролана после снятия сосудистой клеммы затруднялся перевязкой главных сосудов и мог происходить только через мелкие побочные сосуды.

Опыт был проведен на 50 кроликах различного возраста. Инфантильные животные, весящие 800 г, мало пригодны для опыта, потому что яичники их еще слишком малы и при инъекции даже ничтожных количеств жидкости набухают слишком сильно и этим механически повреждаются.

Ювенильным кроликам, весящим 1 600—1 800 г, интраовариально инъецировали разные дозы, постоянно в левый яичник, чтобы сравнить реакцию в инъецированном и необработанном яичниках. Если инъецировать, например, 120 или 80 К. Е. интраовариально слева, то через 60 часов можно найти большие кровяные фолликулы в обоих яичниках. В этих случаях овариальную клемму еще не накладывали, так что часть инъецированного пролана быстро оттекала, поступала в циркуляцию и таким путем стимулировала также и правый яичник. В работе с выключением овариальной клеммой крупных сосудов получено следующее: *в инъецированном яичнике я мог вызвать гонадотропную реакцию 50% той дозы пролана, которая влечет за собой стимулирование обоих яичников при интравенозной инъекции.* Препаратом пролана, с которым я проводил все опыты, я мог при интравенозной инъекции 20 К. Е. вызвать через 72 часа блютпункты в обоих яичниках. Если же я инъецировал 10 К. Е. в левый яичник, перевязанный и изолированный клеммой, то через 72 часа можно было обнаружить кровяные фолликулы или желтые тела только в этом, но не в правом необработанном яичнике.

У половозрелых животных положение, в принципе, было такое же. Также и здесь доза, активная интраовариально, составляет, приблизительно, 50% интравенозной дозы, т. е. при местном интраовариальном применении можно вызвать HVR половиной того количества пролана, которое необходимо при интравенозном введении. 100 К. Е. при интравенозном введении вызывают через 48 часов образование блютпунктов в обоих яичниках; 50 К. Е., инъецированные интраовариально, вызывают образование кровяных фолликулов только в обработанном, но не в необработанном яичнике. (Наблюдавшиеся при этих опытах краевые кровоизлияния изображены на рис. 152—154).

Интраовариальная инъекция 30—50 К. Е. пролана (из мочи беременных женщин) часто вызывает у половозрелых кроликов через 24 часа овуляцию. При интравенозном введении требуется 100—160 К. Е. (см. стр. 150). Из этого опыта можно заключить с известной гарантией, что на овариальные клетки действует пролан, как таковой, то есть неизменный, что он по пути от передней доли гипофиза к яичнику в крови не изменяется. Если бы последнее имело место, то было бы трудно вызвать реакцию интраовариальной инъекцией пролана в обработанном яичнике, так как доступ крови к яичнику в результате перевязки главных сосудов незначителен.

Взгляд, по которому гонадотропную реакцию в яичнике вызывает пролан в неизменной форме, так же как и представление о том, что пролан является гормоном энзимной природы, побудили Г. ф. Эйера и меня (не опубликовано) к следующим экспериментам, в которых исследовалась возможность возникновения овариального гормона *in vitro*. Мы на несколько часов оставляем воздействовать при температуре 37° кашицу из передней доли гипофиза или пролан из мочи беременных на овариальную кашицу (стенки фолликула, желтые тела) в фосфатном буфере при различном рН, иногда с добавлением активатора. Опыт не приводит к однозначному результату, так как выход был не так велик, чтобы можно было допустить возникновение фолликулина или прожестина *in vitro*. Более перспективной нам кажется следующая постановка опыта. Готовый лопнуть фолликул из яичника коровы прокалывают с иглы, фолликулярную жидкость отсасывают, фолликулярную полость многократно промывают рингеровским раствором, так что она больше не содержит фолликулина. Затем фолликулярную полость вновь наполняют экстрактом передней доли гипофиза или проланом из мочи беременных. После перевязки места прокола получают яич-



ник, в котором готовый лопнуть фолликул наполнен гонадотропным гормоном, имеющим возможность теперь в непосредственном контакте действовать на стенку фолликула. Яичник сохраняют в рингеровском растворе 3—5 часов при 37°, затем в наполненном фолликуле определяют содержание фолликулина (стенка фолликула + включающее пролап содержимое фолликула) после полной экстракции органическими растворителями. В контрольном опыте на содержание фолликулина анализируют фолликул тех же размеров, наполненный рингеровским раствором. В некоторых опытах оказывается, что содержание фолликулина в фолликуле, наполненном гонадотропным гормоном, было повышено, но различие по сравнению с контрольными опытами было не так значительно, чтобы в этих опытах можно было считать достоверным возникновение фолликулина. В связи с трудностями проведения подобных опытов в пробирках (Reagenzglasversuche), мне кажется, я имею право сообщить здесь также и об этих мало удовлетворяющих данных. Хотя уже много лет известно, что каротин превращается в печени в витамин А [Г. ф. Эйлер и Карье (Karrer)], многочисленные опыты в пробирках по превращению каротина в витамин оставались безрезультатными. Если в наших опытах выход и лежит еще в пределах ошибки, все же мы верим, что попытки получить овариальный гормон *in vitro* не останутся безрезультатными.

Вряде опытов (Б. Ц о н д е к, не опубликовано) я инъецировал кроликам интраовариально нативную мочу беременных или осаждением в 5 раз сконцентрированную мочу, чтобы таким путем попытаться достигнуть дальнейшего ускорения реакции на беременность. Хотя и удалось в некоторых случаях достигнуть положительной реакции через 15 часов, но это происходило нерегулярно. Я полагаю, что интраовариальным воздействием нельзя достигнуть значительного ускорения реакции на беременность, при интравенозном же введении диагноз часто можно установить уже через 24 часа. Интраовариальный метод значительно сложнее, чем интравенозный, так что небольшой выигрыш во времени имеет малое значение<sup>1</sup>.

Подытоживая, приходим к выводу:

*Пролан требует для своего действия определенного промежутка времени, который не может быть ускорен даже 60-кратным повышением дозы пролана.*

*Между интравенозным введением пролана и овариальной реакцией у кролика должно пройти, по крайней мере, 14—16 часов, при подкожном введении интервал времени удлиняется.*

*Парентерально введенный пролан частично выделяется в мочу, у человека, примерно, до 10<sup>0</sup>/<sub>10</sub>, у кроликов и крыс, примерно, до 5<sup>0</sup>/<sub>10</sub>.*

*В отличие от фолликулина, пролан не инактивируется печеночной кашицей.*

*На клетки яичника пролан действует, повидимому, как таковой; следовательно, гормон на пути от передней доли к яичнику не изменяется. При интраовариальном введении можно вызвать специфическую овариальную реакцию 50% того количества пролана, которое необходимо при интравенозном введении.*

*При соответствующем ведении опыта представляется возможным с помощью гонадотропного гормона вызвать образование овариальных гормонов (фолликулина, прожестина) *in vitro*.*

## Г л а в а 24

### ТЕСТ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГОНАДОТРОПНЫХ ГОРМОНОВ ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

Описанное характерное действие передней доли гипофиза на яичник инфантильных грызунов (HVR I—III), установленное методом имплантации, я использовал (1929) как тест для определения гонадотропного гормона передней доли. Поскольку реакция I—III представлялась прежде как действие одного вещества, нужно было разработать тест на три реакции. Присутствие гормона считалось доказанным, если через 100 часов после введения вещества, подлежащего исследованию, можно

<sup>1</sup> В наших многочисленных опытах интравенозных инъекций пролана и мочи крольчихам в течение 24 часа мы всегда находили уже лопнувшие фолликулы. (Перев.)

было обнаружить в личинке 3—4-педельных инфантильных мышей в 6—8 г хотя бы один бютпункт или одно желтое тело. Наряду с этим требовалось, чтобы рога матки были увеличены и наполнены секретом, чтобы слизистая оболочка влагалища была приведена в состояние ороговения и во влагалищном секрете была чистая стадия чешуек (HVR I). Следует заметить, что HVR I-реакция быстро проходит, так что ее можно проглядеть, и что она при индивидуальной чувствительности к ней животного иногда может отсутствовать.

В главе 21 мы видели, что 3 HV-реакции вероятнее всего вызываются не одним и тем же веществом, а что HVR I обусловлена гормоном созревания фолликулов (NVH-A = пролан А), HVR III лютеинизирующим гормоном (NVH-B = пролан В). Относительно гормонального происхождения бютпунктов было указано на стр. 137.

Если хотят испытать смесь гормонов А и В, то нужно требовать, чтобы в яйцнике были вызваны как созревание фолликулов, так и лютеинизация. Это испытание облегчается тем, что среди грызунов, как я мог установить (1), имеется разная чувствительность к гормону А и В. Может быть показано, что инфантильная мышь чувствительнее к пролану В, инфантильная же крыса чувствительнее к гормону А. Если для инфантильной мыши весом в 6 г требуется доза в единицу гормона, то для крысы в 5 раз более тяжелой (30 г) требуется доза не 5, а только  $\frac{1}{5}$  (1 К. Е.-А =  $\frac{1}{5}$  М. Е.-А). Для определения пролана А, следовательно, особенно пригодна крыса, для определения пролана В — инфантильные мыши. Я считаю необходимым испытание гормона, вызывающего созревание фолликулов, проводить как на инфантильных крысах, так и на мышах. Для определения лютеинизирующего гормона больше подходят инфантильные мыши, чем крысы.

Исследования на кроликах показали мне в 1929 г., что кролик еще чувствительнее к пролану, чем крысы и мыши. Правда, здесь может быть испытано только действие пролана А и В совместно. Если исследовать пролан (инъцируя подкожно) на мыши весом в 6 г, на крысе весом в 30 г и на кролике весом в 1 200 г, то дозы на животных по весовой пропорции должны были бы относиться, как 1 : 5 : 200. В действительности же я нашел отношение  $1 : \frac{1}{5} - \frac{1}{8} : 5$ . Кролик в 200 раз более тяжелый, чем мышь, требует, следовательно, не 200, а только 5 единиц пролана. Различные отношения у грызунов вытекают из следующей таблицы, причем испытывалась чувствительность к пролану А и В совместно.

Таблица 27

*Активность пролана (А и В) у грызунов*

Животное	Вес животного (в г)	Весовое отношение	Гормональная пропорция на животное	Гормональная пропорция на 1 г животного
Мышь . . . . .	6	1	1	$\frac{1}{6}$
Крыса . . . . .	30	5	$\frac{1}{5} - \frac{1}{8}$	$\frac{1}{150} - \frac{1}{240}$
Кролик . . . . .	1200	200	5	$\frac{1}{240}$

Пропорция 1 К. Е. =  $\frac{1}{5}$  М. Е. пригодна только для пролана, полученного из мочи беременных, мочи при наличии пузырного заноса (Blasenmole), хорионэпителиомы, тестикулярной хорионэпителиомы и из плаценты. Следовательно, для активного вещества, изготовленного из этого материала, инфантильная крыса в 5 раз чувствительнее, чем инфантильная мышь. Но для гормона, полученного из передней доли гипофиза или крови жеребых кобыл, мочи кастратов или больших карциномой, — соответственно весовому отношению — инфантильная мышь чувствительнее, чем инфантильная крыса. Здесь 1 К. Е. = 2—3 М. Е. Этот факт, установленный сначала К. Г а м б у р г е р о м (2), в недавнее время был подтвержден Л а у т е н ш л е г е р о м (Lautenschläger) (3) (см. стр. 174).

Различная чувствительность к гонадотропному гормону основана, как подробнее будет указано в главе 26, на отсутствии или присутствии синергического фактора (сишпролана).

## ТЕСТ ДЛЯ ГОРМОНА, ВЫЗЫВАЮЩЕГО СОЗРЕВАНИЕ ФОЛЛИКУЛОВ (ПРОЛАН А)

Гормон, вызывающий созревание фолликулов, дающий реакцию HVR I, я называю гормоном с проланом А.

Реакция была испытана на 4—5-недельных инфантильных самках крыс, весом в 30—35 г<sup>1</sup>, или 3—4-недельных инфантильных мышях. Крыса более пригодна, чем мышь!

Предположим, что мы испытание начинаем в понедельник. Тогда в понедельник животное получает 3 инъекции с промежутками в 5 часов, во вторник такие же впрыскивания. Влагалищные мазки изучаются со среды ежедневно по два раза (утром и вечером). Стадия чешуек наступает в четверг. В пятницу утром животных убивают.

Наступает следующая реакция:

1. *Яичники*. Яичники увеличены, гиперемированы, на поверхности выступают прозрачные возвышения, величиной с просыное зерно — увеличенные фолликулы, наполненные фолликулярной жидкостью. Крупный фолликул показателей только у мыши, а не у крысы, так как у инфантильной крысы увеличенные фолликулы с фолликулярной полостью нередко встречаются сами по себе.

2. *Матка*. Маточные трубки стекловидно раздуты, гиперемированы, в некоторых случаях переполнены секретом.

3. *Слизистая оболочка влагалища*. Слизистая оболочка обнаруживает типичное для течки строение, т. е. 10—12 рядов полигональных клеток с ороговением верхнего клеточного слоя и отторжением его в просвет влагалища.

4. *Влагалищный секрет*. Секрет обнаруживает течковую реакцию, т. е. типичную стадию чешуек.

5. У *кастрированных* животных не должно обнаруживаться никакого действия на матку и влагалище.

Для практического испытания наиболее важным являются влагалищные мазки. Доказательством для HVN-A = пролан А является нахождение в вагинальном секрете чешуек. Фолликулин, как известно, также не вызывает течковой реакции (стадии чешуек). Дифференциальный диагноз между проланом А и фолликулином устанавливают тем, что пролан А не действует на кастрированных животных, на которых действует фолликулин.

Далее, фолликулин устойчив к кипячению, в то время как пролан А кипячением разрушается. Если хотят испытать фолликулин и пролан А на некастрированных животных, то нужно исследуемую жидкость проверить до и после кипячения. Если реакция течки (стадия чешуек) вызывается на инфантильных, некастрированных животных прокипяченной жидкостью, то из этого следует, что в испытуемой жидкости имеется не пролан А, а фолликулин.

*Единица*. Мышиная или крысиная единица гормона, вызывающего созревание фолликулов, есть то наименьшее количество, которое, будучи разделено на 6 порций и введенное в течение 36 часов через 100 часов после начала инъекции, вызывает у инфантильной мыши или крысы созревание фолликулов и, как следствие этого, реакцию течки (стадию чешуек) во влагалищном секрете.

## ТЕСТ ДЛЯ ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА (ПРОЛАН В)

Лютеинизирующий гормон я обозначаю как реакцию с HVR III, как гормон с проланом В.

Реакцию испытывают на 3—4-недельной инфантильной самке мыши, весом в 6—8 г. Можно использовать также инфантильную крысу, но она не так пригодна, как мышь.

Сроки инъекции, как для пролана А. Влагалищные мазки можно исследовать, но это не обязательно. Убивают мышь через 100 часов, крысу — через 120 часов после начала опыта.

Наступают следующие реакции:

1. *Яичник*. Яичник увеличен, гиперемирован, на поверхности выступают желтоватые выпуклости с просыное зернышко, которые при гистологическом изучении оказываются лютеиновыми телами. Лютеинизированные клетки большей частью

<sup>1</sup> Крысы не должны быть старше и тяжелее, так как в возрасте около 6 недель и весе около 45 г овуляция может наступить и спонтанно.

оказывают яйцо (*corpus luteum atreticum*), причем не требуется, чтобы фолликул был увеличен.

2. *Матка*. Маточные трубки тонки, не изменены.

3. *Слизистая оболочка влагалища*. Слизистая оболочка влагалища не проявляет никаких изменений или имеет высокий слизистый эпителий (подобно тому, как при беременности) (см. стр. 199).

4. *Влагалищный секрет*. Секрет состоит из слизи, лейкоцитов и крупных эпителиальных клеток.

5. У *кастрированных* животных не должно быть никакого действия на половой аппарат.

*Единица*. 1 единица лютеинизирующего гормона, — это то наименьшее количество гормона, которое, будучи разделено на 6 порций и инъецировано в течение 36 часов, через 100 часов после начала инъекции в яичниках у инфантильной *мыши* и через 120 часов после начала инъекции в яичниках инфантильной *крысы*, превращает фолликул в лютеиновое тело.

В то время как у мыши желтые тела имеются уже на 5-й день опыта, следовательно, в пятницу, у инфантильных крыс они появляются, как подробнее было указано на стр. 140, только на 6-й день опыта, т. е. в субботу. Я рекомендую у инфантильной крысы в пятницу вечером макроскопически контролировать яичники через разрез на спине, животное же убивать только в субботу, т. е. через 120 часов после начала опыта. Можно также один яичник экстирпировать в пятницу, а второй — в субботу, чтобы гистологически проследить развитие желтых тел.

Испытание на пролан В для контроля целесообразно проводить также на ювенильных кроликах весом в 1 200—1 600 г. Препарат инъецируют интравенозно однократной дозой, яичники осматривают через 100 часов.

#### ТЕСТ ДЛЯ ПРОЛАНА А И В

Реакцию проводят на 3—4-недельных инфантильных самках мыши весом в 6—8 г. Сроки инъекций, как описано прежде. Влагалищные мазки нужно просматривать (для установления наличия пролана А). Животное убивают через 100 часов после начала опыта и на яичниках устанавливают действие пролана В.

Наступают следующие реакции:

1. *Яичники*. Яичник увеличен, гиперемирован, на поверхности выступают величиной с просыное зернышко бесцветные пузырчатые возвышения — увеличенные фолликулы, наполненные фолликулярной жидкостью. Затем в яичнике появляются описанные раньше блотпункты (HVR II) и желтые тела (HVR III), которые выглядят, как желтоватые, резко очерченные выпуклости.

2. *Матка*. Маточные трубки стекловидно раздуты, гиперемированы, в некоторых случаях наполнены секретом.

3. *Слизистая оболочка влагалища*. Слизистая оболочка имеет типичное для течки строение с ороговением верхнего клеточного слоя.

4. *Влагалищный секрет*. Секрет обнаруживает реакцию течки, т. е. типичную стадию чешуек.

5. У *кастрированных* животных не должно быть установлено никакого действия на матку и влагалище.

Так как лютеинизация может иметь следствием торможение созревания фолликулов и выработки фолликулина и эти реакции не одинаково протекают на всех животных и во всех фолликулах, то может произойти так, что при инъекции смеси гормонов (А и В) у некоторых животных будет наблюдаться не течковая реакция, а только лютеинизация, у других же — и лютеинизация и течковая реакция. Так следует понимать то, о чем мы писали раньше, что при испытании на гормон передней доли течковая реакция у чувствительных к реакции животных иногда может отсутствовать.

Для определения гормона, вызывающего созревание фолликулов, оказываются наиболее надежными инфантильные крысы. Если хотят установить точный титр препарата, то следует для каждого опыта использовать по крайней мере 10 животных. Чем больше животных употребляют для испытания препарата, тем точнее становится определение активности. При испытании препарата на инфантильной

мышь установление отрицательной HVR I не доказывает отсутствия пролана А. Для этого безусловно требуется контроль на инфантильных крысах.

Для определения лютеинизирующего гормона больше всего подходит инфантильная мышь, но также и инфантильная крыса и ювенильный кролик. Так как образование желтых тел у отдельных животных индивидуально очень сильно колеблется, то при суждении по отрицательным данным следует быть особенно осторожным. Я рекомендую каждый препарат, который должен быть испытан на наличие или отсутствие пролана В, исследовать на трех видах животных: на инфантильной мышь, на инфантильной крысе и на ювенильном кролике (см. также стр. 140 и 163). На животном материале здесь экономить нельзя!

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 21

1. Zondek, B.: Zbl. Gynäk. 1929, Nr 14, 842.
2. Hamburger, C.: C. r. Soc. Biol. Paris 112, 99 (1933).
3. Lautenschläger, L.: Medizin u. Chemie, I. G. Farbenindustrie 2 (1934).

### Глава 25

## ПОЛУЧЕНИЕ И ХИМИЯ ГОНАДОТРОПНОГО ГОРМОНА ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ (ПРОЛАНЫ А И В)

С помощью описанного теста стало возможным изучение значения гонадотропного гормона передней доли гипофиза для организма. Если нужно было испытывать какую-нибудь ткань на наличие в ней HVN, то ее имплантировали мышь и крысе и через 100 и 120 часов судили по реакции полового аппарата. Животным инъцировали непосредственно жидкости. Я должен отметить, что найденный мною тест дал импульс дальнейшему исследованию гипофиза, так как явилась возможность точно и в короткий срок определять наличие гонадотропного гормона. Результаты исследований последних 9 лет покоются именно на этом тесте.

Я могу рассматривать получение пролана как важнейший результат моих позднейших исследований.

Я отказался от получения гормона из самой передней доли гипофиза, так как мы нашли хороший исходный материал в моче беременных (1). В то время как в гипофизе коровы (см. стр. 123) имеется около 100—200 единиц гормона, связанных с белками, моча беременных содержит уже в растворенном виде много тысяч единиц в литре (подробнее в главе «Гормоны и беременность»). От первоначального получения пролана из мочи беременных я отказался в пользу способа осаждения спиртом<sup>1</sup>. Спиртом одновременно осаждаются гормоны А и В. Вещество обмена веществ также переходит в спиртовой осадок, так что в пролане, получаемом мною из мочи беременных, находится как вещества А и В, так и вещество обмена веществ. Нужно отметить, установление факта, что гонадотропные гормоны не растворимы в органических растворителях, не смешивающихся с водой, так что я мог их (лучше всего пригоден эфир) применить для очистки. Так как присутствующий в моче беременных фолликулин также переходит в эфир, то я мог этим одновременно отделить друг от друга фолликулин и гонадотропный гормон (пролан).

### ПОЛУЧЕНИЕ ПРОЛАНА (А И В) ИЗ МОЧИ БЕРЕМЕННЫХ

Я извлекал пролан из мочи беременных следующим образом (метод осаждения спиртом).

**Пример 1** л мочи беременных в случае, если моча реагирует щелочно, подкисляют уксусной кислотой до слабокислой реакции на лакмус и фильтруют через складчатый фильтр. Прибавляют 4 л 96% спирта, причем появляется нежный хлопьевидный осадок. После многократного встряхивания раствор оставляют стоять в течение 24 часов. Пролан находится в осадке, который можно отделить центрифугированием. Осадок встряхивают с эфиром, очищают, эфир центрифугируют и сливают. Затем осадок растворяют в дистиллированной воде, тщательно взбалтывают и вновь центрифугируют. В дальнейшем применяю

<sup>1</sup> Метод спиртового осаждения я коротко изложил в моем реферате на Собрании исследователей природы в Гамбурге (15—22/IX 1928 г., реф. прилож. к Klin. Wschr. 1928 г. № 47, 951), затем в докладе на 2-м Далемском вечере (23/IX 1928 г.), причем я указал на то, что метод этот применяется уже длительное время (см. Klin. Wschr., 1929 г., № 4).



лишь часть, растворимую в воде, так как гормон растворяется в воде. Осадок, следовательно, выбрасывают. Раствор гормона может быть теперь еще раз очищен путем повторного осаждения спиртом. Осадок промывают эфиром, после чего его помещают в воду; причем опять-таки употребляют только растворимую в воде часть. Получается нежный беловато-желтый порошок, который легко растворяется в воде, окрашивая ее в желтоватый цвет.

Таким путем мне удалось получить сухой порошок, который в свое время (1929) содержал в грамме в среднем 60 000 К. Е. (1 К. Е. = 0,016 мг), отдельные препараты сухого порошка были получены с содержанием в 1 К. Е. 7 γ. Дальнейшее очищение (Ц о н д е к, Ш е й б л е р и К р а б б е) (2) было достигнуто следующим опытом.

Так как препараты пролана очень чувствительны и частично теряют свою активность под влиянием умеренного нагревания (см. стр. 167) и довольно сильно разрушаются под воздействием минеральных кислот и щелочей, выбор применяемых методов был с самого начала ограничен. Так как моча при ее сборе крайне изменчива, то раньше всего стояло на очереди найти постоянно воспроизводимый метод, который, кроме того, давал бы хороший выход и обогащение гормоном. Была сделана попытка получить пролан в концентрированной форме как из нативной мочи, так и из сухого порошка, содержащего в грамме 20 000 К. Е., изготовленного с помощью моего метода спиртового осаждения гормона. Мы применяли вначале адсорбционные методы, от которых, однако, мы снова отказались, так как нельзя было получить при этом значительного обогащения. Значительно лучшие результаты мы получили при помощи способа осаждения (помимо описанного выше метода осаждения спиртом). В качестве средства для осаждения были использованы, прежде всего, сульфат аммония, а также ацетат аммония, как типичные средства для осаждения белка. Образовавшийся под влиянием прибавления этих солей осадок центрифугировали и исследовали его часть, растворимую в воде. Таким путем хотя и было возможно получить из мочи беременных препарат с содержанием в грамме около 30 000 — 40 000 К. Е., но выходы были столь малы (10—20%) и результат столь неопределенный, что мы занялись поисками других методов. При переработке растворов, полученных нами методом осаждения спиртом, пригодным оказалось осаждение некоторых определенных составных частей, раньше всего фосфатов, гидроокисью бария<sup>1</sup>. Но таким путем удалось получить усиление биологической активности только с 20 000 до 100 000 К. Е. в грамме. Дальнейшее продвижение стало возможным лишь благодаря применению таких кислореагирующих соединений тяжелых металлов, которые используются для осаждения белка и алкалоидов. Но из них были пригодны лишь два соединения — фосфорно-вольфрамовая кислота и фосфорно-молибденовая кислота. С помощью обеих этих кислот пролан мог быть не только значительно концентрирован, но было также возможно извлечь почти 100% пролана, присутствовавшего в исходном материале. Обе кислоты могли быть применены для дальнейшей очистки препарата пролана, изготовленного из мочи путем осаждения спиртом. Для прямого осаждения нативной мочи может быть принята во внимание лишь фосфорно-молибденовая кислота, так как она, в противоположность фосфорно-вольфрамовой кислоте, не образует с мочевиной мочи трудно растворимых соединений. Применение же фосфорно-молибденовой кислоты требует, с другой стороны, использования только свежей мочи или консервированной эфиром, так как возникающий при брожении мочевины углекислый аммоний образует с фосфорно-молибденовой кислотой трудно растворимый фосфорно-молибденовый аммоний. К осадку, полученному при помощи обеих названных кислот после отцентрифугирования, прибавлялась гидроокись бария. Избыточный барий удалялся углекислотой и водный раствор после отделения углекислого бария отгонялся под вакуумом. Этим путем было возможно в ходе работы получать из нативной мочи беременных препараты с активностью в 300 000 К. Е. в грамме.

Дальнейшая значительная очистка была достигнута применением диализа (электродиализ), причем нам удалось отделить пролан от примесей при помощи фильтров различной плотности. Таким образом мы добыли препараты, содержавшие до 1 000 000 К. Е. в грамме, так что в 1 γ была 1 К. Е.

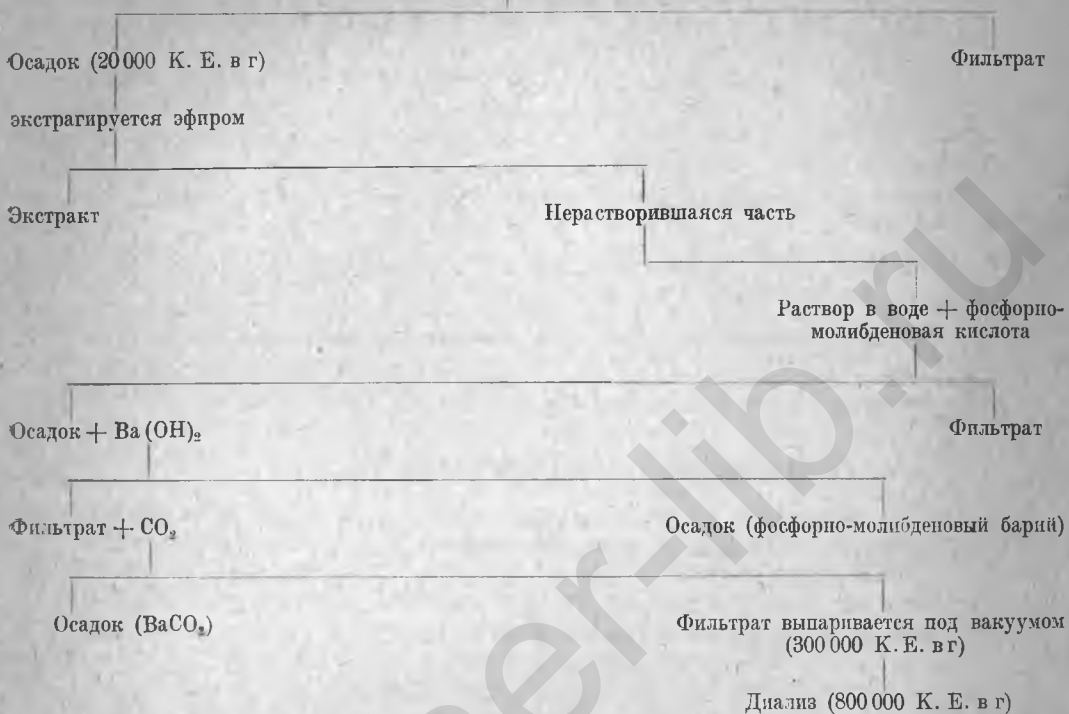
<sup>1</sup> Этот метод уже описан Ф. Г. Ф и ш е р о м и Л. Э р т е л е м (F. S. Fischer u. L. Ertel) [Hoppe-Seylers Z. 202, 83] (1931)].

Мы могли бы еще раз отметить, что указанными способами извлекается почти все количество гормона, присутствующее в исходном материале.

Приводим для примера следующий ход работы:

Моча беременных + этиловый спирт

(30 000 К. Е. в литре)



Так как стандартизация пролана производится биологическим методом, то понятно, что в указаниях разных авторов о степени очистки могут существовать значительные отличия. Поэтому мы переслали наш очищенный препарат, содержащий, по данным нашей стандартизации, 1,3  $\gamma$ , про К.Е., проф. Ф р и ц у Л а к е р у в Эльберфельде для проверки, причем была найдена по меньшей мере 1,6  $\gamma$  про К.Е. (дальнейшая степень очистки не испытывалась).

Следует упомянуть, что К л а у с (1931) (3) получил кристаллический препарат гормона. В согласии с К а ц м а н о м и Д о й з и (4) мы не думаем, что здесь имели дело с чистым гормоном, так как степень очистки составляла 26  $\gamma$  про М. Е. А. Л е й в а (A. Leiva) (5) описал одновременно кристаллический и значительно более активный препарат пролана (1  $\gamma$  про М. Е.), ничего не сообщая до сих пор о физических и химических свойствах кристаллов. В процессе нашей работы мы неоднократно наблюдали кристаллизующиеся фракции, но не думаем, что мы имели дело с чистым гормоном, принимая во внимание достигнутую сейчас степень очистки.

Биологическая проверка нашего очищенного, полученного из мочи беременных, препарата пролана (1 К.Е. = 1  $\gamma$ ) на инфантильных мышах, крысах и кроликах показала, что им можно было вызвать как созревание фолликулов и эструс (HVR I), так и образование желтого тела (HVR III). Следовательно, отделение проланов А и В друг от друга не было достигнуто. При этом нужно сослаться на замечания, сделанные в главе 21, относительно вопроса о пролане А и В. Препараты нужно испытывать на трех видах животных, так как иначе можно легко впасть в заблуждение, полагая, что была достигнута изоляция. Следует упомянуть, что А. Л е й в а (5), как и Г о р о в и ц (Harrowitz), Р е й с с и Б а л и н т (6) своими сильно очищенными препаратами из мочи беременных могли вызвать реакции А и В.

## ПОЛУЧЕНИЕ ПРОЛАНА ИЗ МОЧИ НЕБЕРЕМЕННЫХ

До сих пор не удавалось отделить пролан А и В из мочи беременных. Напротив, из мочи небеременных мне (7) удалось изготовить препарат пролана А, факт, который по моему мнению сильнее всего говорит в пользу представления о двойственности пролана. Мои данные были подтверждены как Х. Гамбургером (8), так и Леонардом и Смисом (9).

Я нашёл, что гормон (пролан А), вызывающий созревание фолликулов, выделяется в мочу:

- а) у женщин с карциномой гениталий,
- б) у кастрированных женщин, у женщин в период климактерия и постклимактерия,
- в) у кастрированных животных (но здесь лишь у отдельных видов животных и в определённый промежуток времени, см. гл. 43).

Что касается мнения, которое я высказал относительно получения пролана А из мочи небеременных, я отсылаю к стр. 142.

Пролан А также осаждается спиртом и нерастворим в органических растворителях, не смешивающихся с водой (эфиром).

Пример. К 1 л мочи карциноматозных (карцинома гениталий женщины) прибавляют 4 л 96% спирта, осадок оставляют стоять 24 часа. Осадок очищают эфиром, после чего эфир удаляют. После этого осадок растворяют в воде, причем употребляют только растворимую в воде часть. Дальнейшую очистку производят повторным осаждением спиртом, очищением эфиром и использованием растворимой в воде части.

## ДАЛЬНЕЙШИЕ МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ПРОЛАНА

Химию пролана исследовали в последние годы и другие авторы. Изучение гормона производили из различного исходного материала, из самой передней доли гипофиза, из сыворотки жеребой кобылы, плаценты, мочи беременных, кастратов, старых людей и карциноматозных (см. гл. 26).

Получение пролана из мочи беременных производили, согласно собственным исследованиям, описанным в предыдущем разделе методом осаждения спиртом. Дальнейшую очистку добытого таким образом раствора пролана достигали осаждением фосфорно-вольфрамовой или фосфорно-молибденовой кислотами. Последняя особенно пригодна для прямого осаждения нативной мочи. Предварительно очищенные таким путем препараты подвергали диализу (электродиализу), причем нам удалось при помощи фильтров различной толщины отделить пролан от примесей, так что степень очистки достигала 1 К. Е. в 1γ. Сам пролан при применении мелкопористого фильтра не диализирует. Путем метода осаждения спиртом я получил пролан как из мочи кастратов (мужчин и женщин) и женщин в состоянии климакса и постклимакса, так и из мочи пациенток с карциномой гениталий.

Осаждение пролана из мочи спиртом применил и Бидль, далее Ивенс, Визнер и Маршал. Последние очищали свои препараты ультрафильтрацией.

Рейсе и Горовиц добывали пролан из мочи беременных осаждением ацетатом уранила с последующей экстракцией фосфатом аммония. Диккенс (Dickens) разделял активные вещества насыщенным сульфатом аммония или осаждением таннином и очищал водный раствор осадка путем диализа. Фишер и Эртель использовали адсорбцию пролана каолином, дальнейшую очистку производили осаждением элюции фосфата (Phosphateliteon), при помощи ацетата бария, затем гидроокиси бария. Кацман и Дойзи адсорбировали пролан из мочи беременных норитом и извлекали его фенолом или же адсорбировали гормон бензойной кислотой и удаляли адсорбент ацетоном.

Из передней доли гипофиза гормон экстрагировали в кислой среде (Ивенс и Симпсон, Бидль, Беллерби, Хевитт) или же слабыми щелочами (Паркс и Хилл, Бернс, Ивенс). Очистку экстракта производили адсорбцией или диализом. Ивенс особенно рекомендует экстракцию ацетонового сухого порошка при помощи аммиачного спирта. Эти методы следует коротко описать.

Ацетонный порошок из передней доли гипофиза экстрагируют в течение 24 часов при комнатной температуре 50% или 60% алкоголем или лучше ацетоном, в котором растворен 2—4% аммиак. Вторая экстракция оказывается не нужной. После отцентрифугирования гормон находится в фильтрате. Последний сливают в спирт или ацетон так, чтобы концентрация органического растворителя составляла теперь 80—85%. После добавления нескольких капель уксусной кислоты смесь оставляют стоять в течение ночи при 0°. Гормон находится теперь в осадке. Последний сначала промывают 95% спиртом или 100% ацетоном (в зависимости от выбора органического растворителя), после чего промывают эфиром и высушивают над  $P_2O_5$  под вакуумом.

Визнер и Кру добывали гормон из плаценты при помощи 20% водного раствора сульфосалицила. И в е н с получил особенно активный препарат из *сыворотки жеребых кобыл* (в 100 раз сильнее, чем из передней доли).

Получение пролана, как это вытекает из приведенных данных, было проведено различного рода методами и привело к изготовлению сильно очищенного гормона. Различные авторы указывают различную степень очистки, причем не ясно, действительно ли препараты так отличны друг от друга или же различия частично обусловлены биологическим титрованием.

Литература о фолликулярном гормоне показала нам, насколько одни и те же препараты в руках различных исследователей могут иметь совершенно различную, сильно отличающуюся друг от друга активность. Поэтому мы и дали проф. Л а к е р у из Эльберфельда проверить наш наиболее очищенный препарат пролана. Можно было бы рекомендовать всегда давать другим контролировать данные относительно степени очистки. Но прежде всего я мог бы рекомендовать не довольствоваться испытанием на *одном* виде животных, но проводить оценку препаратов на инфантильных мышах, инфантильных крысах и ювенильных кроликах. Я начинаю постоянно с испытания на крысах, чтобы прежде всего определить точное содержание гормона, вызывающего созревание фолликулов, испытывая при этом на крысах и лютеинизирующее действие (на 6-й день опыта!). После этого я исследую препарат на инфантильной мыши и на кроликах весом в 1 600 г (интравенозно!) (см. стр. 140 и 159). Стандартизуя на трех видах животных, исследователь при расхождении результатов обращает внимание на источник ошибок, что предохраняет его от указания неправильной степени очистки.

Степень очистки препаратов пролана до сих пор достигалась такая:

Б. Цондек, Шейблер и Краббе . . . . .	1 мг = 1 000 К. Е.
Маршал . . . . .	1 » = 200 М. Е.
Лейва . . . . .	1 » = 1 000 М. Е.
Кацман и Дойзи . . . . .	1 » = 1 250—3 000 М. Е.

При этом дело касается лишь относительно чистых препаратов. Получение пролана в кристаллическом виде до сих пор не удалось. Неизвестно и строение пролана (ср. стр. 164).

## ХИМИЯ ПРОЛАНА

Установленные до сих пор для пролана А и В химические свойства одинаковы, из чего я заключаю (как это было уже указано в первом издании), что оба вещества должны в химическом отношении стоять близко друг к другу. Так, мы теперь допускаем (Г. Э й л е р и В. Ц о н д е к) (10), что пролан является протеин-содержащим гормоном, в котором сравнительно маленькая протестическая группа сцеплена с протеиноподобным компонентом, так что оба вещества (А и В) можно рассматривать как незначительные изменения протестической группы. Это разъясняет тот факт, что самыми чистыми препаратами, хотя все же еще далекими от окончательной очистки, можно вызвать обе реакции (созревание фолликулов и лютеинизацию) и что, следовательно, в этих препаратах находят гормоны А и В. Описанные химические свойства, следовательно, одинаково подходят как для А, так и для В.

В противоположность очень устойчивому фолликулину, пролан очень чувствителен. Он теряет свою активность уже при нагревании выше 60°, при кипячении — разрушается. Позднее будут изложены точные исследования о стабильности пролана по отношению к нагреванию, облучению и окислению (см. стр. 165). В противоположность фолликулину пролан, как я уже сообщил в 1928 г., не растворяется в органических растворителях, смешивающихся с водой, так что благодаря этому возможно

отделение пролана от фолликулина. В то время как фолликулин растворяется в спирте и в ацетоне, пролан этиловым спиртом и ацетоном осаждается. В противоположность фолликулину пролан не растворяется и в растворителях, не смешивающихся с водой (эфир, бензол).

Я очень обстоятельно занимался вопросом адсорбции пролана. Как установили Г. Цондек и Банзи (11), гормоны вообще легко адсорбируются. Это я подтвердил в отношении фолликулина и пролана, но имеются отдельные отличия, на которые я коротко укажу.

При обработке слабокислой мочи беременных кизельгуром адсорбируется пролан, но не фолликулин, так что и этим путем возможно отделение гормона из мочи. Таким образом из мочи человека можно отделить пролан от фолликулина двумя различными способами: 1) экстракцией эфиром, причем фолликулин большей своей частью переходит в эфир, 2) обработкой кизельгуром, причем кизельгур адсорбирует только пролан.

Если обработать очищенные растворы пролана кизельгуром или углем, то также наступает полная адсорбция.

Пролан из мочи беременных не адсорбируется фильтром Беркефельда, между тем как при обработке фильтром Зейца происходят небольшие потери гормона.

*Диализ.* Как я писал в 1928 г., пролан из мочи беременных диффундирует через крупнопористую мембрану Шлейхера-Шюлля. При применении мелкопористого фильтра (2) (коллоидная мембрана, электродиализ с фильтром Веггольда) пролан не диффундирует (1933). В этом мы сходимся с Маршалом (12), в то время как Диккенс (13) предлагает производить диффузию через коллоидную мембрану.

*Химические свойства.* Наши очищенные препараты пролана представляют собой тонкий аморфный порошок (1 К. Е. = 1γ). Водные растворы этого препарата не осаждаются спиртом и ацетоном, при прибавлении реагента Эссбаха (Essbach) — сульфосалициловой кислоты и трихлоруксусной кислоты — муть не появляется.

С концентрированными растворами пролана мы могли получить биуретовую реакцию, как и аргининовую реакцию по Сакагуши, и миллоновскую реакцию.

Горовиц, Рейсс и Балинт (8) нашли в своих препаратах аргинин в содержании около 6% и гистидин около 1—2%, содержание тирозина, по Маршаллу, самое высшее — 1,25%. Фишер и Эртль (14) признали в 1931 г., что их препараты по крайней мере на 10% состоят из сахара, причем реакции углеводных компонентов указывают на гексозы. Горовиц (8) также нашел в своих препаратах около 7% сахара (определенного как глюкоза), в то время как Маршалл подвергает сомнению наличие сахара в активном веществе.

Фосфор и сера не были найдены в очищенных препаратах (Маршалл, Горовиц).

Не может быть никакого сомнения в том, что пролан является гормоном белковой природы. Это вытекает из его молекулярного веса. Проф. Мирбек (Myrbäck) провел некоторые опыты диффузионным методом в Биохимическом институте Стокгольмского университета, которые указывают на молекулярный вес в  $1\ 200 \pm 5\ 000$ .

При суждении о роде белковых составных частей могут служить опорой опыты энзимного расщепления (Г. Эйлер и Б. Цондек) (10).

Мы провели до сих пор лишь два рода опытов, именно, с папаином и с папаин + HCN. Наши реагирующие смеси содержали в 20 см<sup>3</sup> буферного раствора (pH = 5,1) 0,4 г препарата папаина с 5 мг KCN или без них и 800 К. Е. Растворы вместе с лишними пролана контрольными растворами оставлялись стоять в течение 18 часов при 30°. Спустя это время пролановая активность при отсутствии HCN составляла верные 25%, в присутствии же HCN — меньше чем 10%. Мы можем согласиться с Рейссом и Горовицем (15) в том, что дипептиды не действуют на пролан. Высокомолекулярный носитель пролана, ввиду своего отношения к энзимам, должен считаться протеином.

Должны быть еще проведены электрокафоретические определения при меняющемся pH, чтобы показать, является ли пролан солевым образованием с другой протеиноподобной составной частью, обусловленным определенным pH. В этом случае упомянутый выше молекулярный вес должен зависеть от солеобразно связанных протеиноподобных составных частей.



## Элементарные анализы пролана из мочи беременных

Авторы	% С	% Н	% N
Фишер и Эртль . . . . .	44	7,1	10,8
Цондек, Шейблер и Краббе . . . . .	44,5	7,6	11,7
Горовиц, Рейсс и Балинт . . . . .	44,03	7,1	10,76

В этой связи следует коротко суммировать итоги работы с пролановыми препаратами, хотя ни один из описанных до сих пор препаратов не достиг такой степени очистки, чтобы можно было делать заключение о природе пролана. В таблице 28 приведены цифры, рассчитанные на обеззоленное вещество.

## О СТАБИЛЬНОСТИ ПРОЛАНА

## Указание на энзимную природу

В то время как большинство гормонов (например, питоцип, питрессин, интермеди, тироксин, фолликулин) очень устойчиво по отношению к внешним влияниям, в то время как, например, сильные кислоты и щелочи, многочасовое кипячение вообще не отражаются на фолликулине, пролан оказывается очень лабильным. Описанные ниже исследования о стабильности пролана привели меня к рабочей гипотезе, что пролан может представлять собой катализатор энзимной природы. Доказательство в пользу энзимной природы пролана может быть, конечно, приведено только лишь тогда, когда будут найдены специфические энзимные реакции и субстрат, на который воздействует пролан. Все же наши исследования выявили замечательную близость, существующую между проланом и энзимом.

В какой степени гормоны могут быть рассматриваемы как катализаторы, еще мало выяснено. Относительно их места среди энзимов имеется также столь мало материалов, что вряд ли нужно удивляться, что до сих пор не производились попытки найти баланс между лишенными белка и содержащими белок гормонами. Действие гормональных групп, связанных с протеиноподобными остатками, и поведение содержащих белок гормонов до сих пор систематически почти не изучалось.

В то время как гормоны и витамины, не связанные с коллоидными носителями, в водном растворе, по крайней мере при исключении кислорода и близости к кислотности оптимума их действия, как правило, переносят многочасовое нагревание до 100°, у большинства энзимов при кислотности максимума действия мы находим их температуру смерти при 50—70°. Хотя эта чувствительность к температуре еще не дает верного доказательства тому, что молекула содержит протеиноподобную составную часть и таким образом согласно обычному определению может быть причислена к энзимам, все же чувствительность к температуре катализаторов, связанных с белком, не имеет исключения и колеблется внутри относительно узких границ.

*Чувствительность пролана к температуре.* Здесь должно быть особо указано сходство в зависимости от температуры, которое существует у пролана и типичных энзимов.

В настоящем исследовании мы изучили лишь реакцию пролана А, то есть действие пролана на созревание фолликулов и образование фолликулина. Все опыты были проведены на одном и том же препарате, полученном из мочи беременных.

А с кью и Парксом (Askew и Parkes) (16) было указано коротко, что сухой порошок пролана очень стабилен к нагреванию. Нагревание в течение часа до 100° не вызывает заметной потери в активности. При сравнении пролана с энзимами мы укажем еще на то, что это вполне согласуется с исследованиями, сделанными с сухими препаратами энзимов. Потеря активности сухого порошка зависит у энзимов очень сильно от случайных следов примесей, так что характерная закономерность в этом смысле может быть не найдена.

Значительно точнее установлена стабильность в водных растворах для большого числа веществ (именно не только для биокатализаторов, но и для биологических субстратов, как эфир, пептиды и т. д.).

Поскольку при этом дело касается веществ, лишенных кислорода, в первую очередь, следовательно, процессов гидролитического рода, стабильность зависит в высшей степени от кислотности раствора. Поэтому, если должна быть точно установлена термолабильность такого вещества, как пролан, то это должно производиться при точно определенной кислотности. Подобное определение стабильности в водных растворах было проведено в длинном ряде опытов, которые будут ниже описаны.

**Методика. 1. Инактивация температурой.** При выработке методики инактивации растворов пролана были использованы исследования, которые были проведены раньше в Стокгольмском биохимическом институте в отношении инактивации растворов энзимов. Как отметил один из нас (Г. Э й л е р) (17) при теоретическом обсуждении данных активирования энзимов, под «температурой смерти» рекомендуется понимать определенную степень нагревания, при котором энзим в водном растворе (без субстрата) при установленном оптимальном рН на половину снижает свою активность после определенной длительности нагревания (30—60 минут).

В отношении сюда ряде опытов мы поэтому избрали длительность нагревания в 45 минут, чтобы можно было наши опыты — без большой экстраполяции — присоединить к прежним опытам с энзимами с нагреванием их в течение 30 и 60 минут. Продолжительность нагревания выдерживалась с точностью в 1%, температура нагревания водяной бани колебалась в это время в границах  $\pm 0,3^\circ$ , средняя температура должна была быть воспроизведена с точностью  $0,1^\circ$ .

Мы убедились в том, что на термостабильности растворов пролана при нашей постановке опыта (маленькая свободная поверхность и кратковременное нагревание) не отражается влияние кислорода воздуха. Аналогичный результат следовал уже из опытов А с к ъ ю и П е р к с а. О действии продолжительного окисления ср. стр. 168.

Насколько необходимо было точно установить кислотность раствора, указывает непосредственно кривая опыта (рис. 68), из которой вытекает, что уже 1 единица рН может изменить стабильность на 50%. Мы сохраняем кислотность раствора буфером, именно, при ареале кислотности в 5—8, 2 был применен фосфатный буфер от 1 до 15 нормальности (Normalität), в то время как в еще более сильных щелочных растворах применялся буратный буфер.

**2. Инактивирование пролана облучением.** Часто указывали, что у типичных энзимов инактивация лучами видимого спектра лишь очень незначительна, в то время как ультрафиолетовые лучи инактивируют очень сильно. Между инактивированием путем увеличения температуры и облучением ультрафиолетом у энзимов существует определенный параллелизм, который уже был отмечен в литературе, например, Л ю э р с о м и Л о р и н з е р (Lüers и Lorinser) (18). В заключение наших опытов по нагреванию мы предприняли также и опыты по облучению нашего препарата пролана.

Раствор, содержащий 0,05 г пролана в 100 см<sup>3</sup> и при кислотности рН = 7,5, подвергался в кварцевом сосуде действию лучей ртутно-кварцевой лампы (горное солнце) общества кварцевых ламп Ганау (Hanau). Сосуд имел гладкие параллельные стенки, поверхность облучения составляла около 25 см<sup>2</sup>, расстояние между обеими стенками — 4,5 мм. Расстояние между передней стенкой сосуда и трубкой кварцевой лампы составляло точно 20 см.

**3. Методика опыта с животными.** Активность раствора оценивалась путем опытов на крысах. Нагретый или облученный раствор, точно так же как и неизменные исходные растворы, после подходящего разбавления инъцировались инфантильным мышам в возрасте 4—5 недель, весом в 30—35 г, на протяжении 36 часов в 6 порций. Реакция считалась положительной, когда в вагинальном секрете наступала стадия чешуек (реакция пролана А, см. стр. 157).

У всех животных, получивших необработанный пролан, был вызван эструс; блотпункты же или желтое тело не были вызваны даже при введении 8 К. Е. Это обстоятельство должно быть особо отмечено, так как отсюда следует, что не могло быть торможения со стороны пролана В.

Каждая опытная точка требовала 5 крыс для биологической проверки, так что для приведенных здесь опытных точек (воздействия температуры и облучения) потребовалось 205 крыс.

**Опыты. а) Влияние повышения температуры.** Как это вытекает из нижеследующего, максимум стабильности пролана лежит при ареале кислотности в 7—8,5. В этом ареале мы установили в первом ряде опытов критическую «температуру смерти» (для 45 минут): она была найдена около 62°. Результаты, суммированные на рис. 68, касаются, следовательно, этого времени опыта. Тут нужно сейчас подчеркнуть, что течение процесса термоинактивации никоим образом не отвечает реакции первого порядка, что, конечно, не имеет места для энзимов (19).

Мы могли в дальнейшем ряде опытов исключить изученные сначала температуры 57 и 67° и установить кривую кислотности при 62° (см. рис. 68).

При температуре в 62° и кислотности рН = 5,6, при которых инактивация уже очень заметна (см. кривую 68), мы провели сравнение инактивации в атмосфере азота и воздуха. Как это было уже упомянуто, разница была незначительна. В основном эта инактивация не является проявлением окисления.

При температуре 62° было исследовано возможное влияние защитных веществ, а именно — глицерина (10%) при рН = 6,5 и влияние гликозола при рН = 8,5. Защитное действие не наступило, влияние гликозола скорее сказывается в другом направлении.

В каждом опыте испытывалось пять возможных степеней (100, 80, 66, 40 и 20% исходной активности пролана), благодаря чему можно было с точностью провести определение действительной активности. Мы оцениваем ее приблизительно в 20% измеренной величины активности. Если взять во внимание точность, достигаемую при подобных биологических исследованиях, то достигнутую в различных опытных сериях согласованность мы можем рассматривать как удовлетворительную. Во всяком случае, цель исследования будет достигнута, если вышеупомянутая «температура смерти» сможет быть установлена с точностью до 0,5° и рН-оптимум с точностью до 1 рН-единицы.

Что касается «температуры смерти» (45 минут) = 62°, то она лежит близко от среднего значения для ряда типичных энзимов. На это указывает таблица 29, которая приводит температурный ареал для понижения активности в 2 раза в течение 60 минут.

С у х и е энзимы в большинстве выносят нагревание в течение многих часов до 100 и 120°.

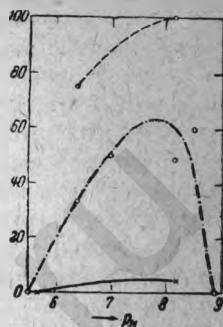


Рис. 68. На абсциссе отмечены значения рН, на ординате — еще сохранившаяся активность пролана в процентах после 45-минутного нагревания при различных температурах.

— — — — — 57°  
 - - - - - 62°  
 ————— 67°

Таблица 29

*Температурный ареал у различных энзимов для инактивирования вдвое в течение 60 минут*

Э н з и м	Температурный ареал для инактивирования вдвое в течение 60 минут.
Каталаза печени . . . . .	} 55—60°
β-глюкозидаза . . . . .	
Дрожжевая сахараза . . . . .	
Пепсин . . . . .	
Пероксидаза молока . . . . .	
Уреаза семени . . . . .	} 60—65° (?)
Нуклеозидаза . . . . .	
	} 65—75°

В отношении температурной инактивации лучше всего исследованы сахараза (20), амидаза и каталаза. Пример инактивации энзимов дают кривые 69 и 70, где для обоих, только что упомянутых растительных энзимов, по сравнению с проланом, максимум стабильности лежит больше на кислотной стороне от нейтральной точки. Можно предположить, что у животных энзимов, которые приспособлены для действия в щелочной среде при рН около 7,5—8,5, оптимум лежит больше на щелочной стороне, чем это имеет место для пролана.

Сильное влияние кислотности сказывается на веществах неживой природы, правда, часто так же резко, или иногда еще резче, чем на энзимах. В этом отношении достаточно упомянуть кривые стабильности эфира или  $\alpha$ -глюкозы (21).

Все же у эфиров наименьшая температура, необходимая для того, чтобы за 45 минут реакции произвести половинное разложение, немного выше (с немногими исключениями при температуре выше  $100^\circ$ ), чем у энзимов, у которых «температура смерти» очень близко совпадает с температурой денатурирования протеинов [Ч и к к и М а р т и н (Chick и Martin)].

О термостабильности гормонов, содержащих белок, находящихся в водном растворе при физиологических кислотностях, мы не могли, к сожалению, найти никаких точных определений. Определение степени инактивации пролановых препаратов с 0,1 НСl, 0,1 щелочи и 10% уксусной кислоты было проведено Х. М. И в е н с о м (22). Замечательно, что инсулин отличается от пролана гораздо более высокой лабильностью, что ясно вытекает из отдельных указаний Ф р е й д е н б е р г а (23), так же как и И е н с е н а и Е. А. И в е н с а (24) относительно устойчивости этих гормонов в кислом растворе.

Как было уже упомянуто на стр. 167, полученная кривая температуры и рН не меняются, если при нагревании в течение 45 минут воздух будет замещен азотом.

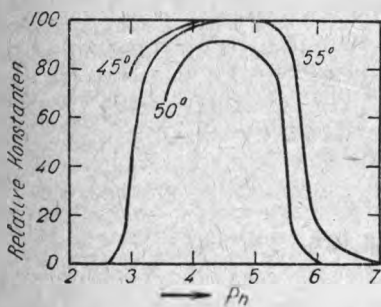


Рис. 69. Температурное инактивирование сахарозы (по Эйлеру и Лорену).

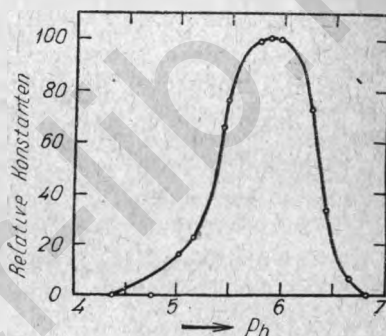


Рис. 70. Температурное инактивирование амилазы (по Эрнстрему).

б) *Опыты с окислением.* При длительных опытах пролан разрушался благодаря окислению. В раствор, где в  $20 \text{ см}^3$  воды содержалось 8000 К. Е., пропускался в течение 36 часов при  $20^\circ$  кислород. После этого можно было обнаружить лишь 20% исходной активности.

*Перекись водорода.* 0,1% раствор Рх-пролана прибавлением 30% пергидрола был сделан 1% в отношении  $\text{H}_2\text{O}_2$ . После 14-часового стояния при  $20^\circ$   $\text{H}_2\text{O}_2$  была удалена действием каталазы трех капель крови. Опыт на крысах показал, что раствор Рх под действием  $\text{H}_2\text{O}_2$  потерял около 70% своей активности.

Во втором вполне аналогичном опыте раствор пролана содержал кроме 1%  $\text{H}_2\text{O}_2$  еще 0,01% FeCl. Длительность опыта 15 часов. После удаления перекиси водорода при помощи каталазы раствор оказался полностью инактивированным.

Подобный же эффект был получен И в е н с о м (стр. 81). Ф р е й д е н б е р г о м (25) была показана значительная чувствительность инсулина к окислению, именно к пербензойной кислоте. Соответствующие опыты по изучению стабильности пролана В были изложены на стр. 143.

в) *Опыты по активированию.* Нагревая водные суспензии некоторых препаратов энзимов, в особенности содержащих каталазу дрожжевых клеток и эритроцитов, до температуры ниже температуры смерти, можно вызвать сильную активацию, превышающую исходную активность в 10 раз. Мы нагревали наши растворы пролана по  $\frac{3}{4}$  часа при различных температурах, именно, при 37, 42, 50 и  $55^\circ$ . Ни при одном из таких нагреваний не наступило усиления действия пролана.

г) *Влияние ультрафиолетового облучения на пролан.* Опыты с инактивацией ультрафиолетовыми лучами были поставлены на ряде энзимов, например, С в а н б е р г о м на сахарозе (1921) и Л ю э р с о м и Л о р и н з е р о м (26) на амилазе. В обоих упомянутых случаях инактивация лучами зависит от кислорода воздуха и,

повидимому, является сложной реакцией. Так как постановка опыта в этом лучше всего исследованном случае [амилаза (Л ю э р с)] не может быть сравнена с нашей, хотя бы из-за различной формы облучаемого сосуда, ассистент Х. Ларсон (H. Larson, Биохимический институт в Стокгольме) поставил опыт с амилазой (табл. 30) в тех же условиях, как и в наших опытах с проланом.

*Облучение  $\alpha$ -амилазы.* 4 см<sup>3</sup> раствора  $\alpha$ -амилазы были разбавлены до 20 см<sup>3</sup> = раствор А. Кислотность раствора — рН = 5,8.

2 см<sup>3</sup> раствора А были разбавлены до 10 см<sup>3</sup> и исследовалось действие амилазы.

*Реагирующая смесь.* 5 см<sup>3</sup> буфера, рН = 5,3 + 10 см<sup>3</sup> 5% раствора крахмала + 30 см<sup>3</sup> воды + + 5 см<sup>3</sup> раствора энзима.

Время от времени брали пробы по 5 см<sup>3</sup> и прибавляли из пипетки к 5 см<sup>3</sup> раствора йода, после прибавляли NaOH, спустя 15 минут серную кислоту, после чего производили титрацию тиосульфатом.

Около 5 см<sup>3</sup> раствора А облучали в течение 5 минут в кварцевой посуде, описанной на стр. 166. Затем 4 см<sup>3</sup> раствора разбавляли до 10 см<sup>3</sup> и испытывали на амилазо-активность.

Средние значения константы реакции  $K \times 10^3$  мы принимали 6,5 и 2,1. Следовательно, благодаря облучению, активность раствора амилазы пала в отношении 6: 1. Облучением, длившимся 5 минут, было инактивировано 80% амилазы.

После 10 минут облучения амилаза была полностью инактивирована.

*Облучение пролана.* Наш раствор пролана был облучен при реакции рН = 7,5 и при условиях опыта, указанных на стр. 166, а именно, в течение 3 различных интервалов времени в 30, 15 и 5 минут.

В то время как в течение 30 и 15 минут облучения инактивирование было полное (температура реакции за время опыта возросла не более чем от 20 до 22°), за 5 минут было инактивировано только 75% пролана, находившегося в растворе. Пролан, следовательно, по отношению к облучению ведет себя подобно амилазе.

Таблица 30

*Влияние облучения ультрафиолетом на  $\alpha$ -амилазу*

Минуты	Тиосульфат (в см <sup>3</sup> )	Мальтоза $x$	$a = 38,0$ $a - x$	$K \times 10^3$	Замечания
0	7,22	—	—	—	Раствор I необлученный
0,5	7,20	—	—	—	
3	7,15	1,4	36,6	5,7	
6	7,05	3,3	34,7	6,7	
9	6,95	5,2	32,8	7,1	
12	6,85	7,1	30,9	7,5	
30	6,60	11,9	26,1	5,5	
0	7,25	—	—	—	Раствор II облучался 6 минут.
3	7,25	—	—	—	
6	7,21	0,8	37,2	1,7	
9	7,15	1,9	36,1	2,4	
12	7,10	2,9	35,1	2,9	
30	7,0	4,8	33,2	2,0	

Во время наших опытов по облучению сосуд был полностью наполнен, и жидкость не соприкасалась с воздухом. Это должно быть отмечено, так как кислород при облучении ультрафиолетом способствует разрушению инсулина (де-И о н г), который разрушается, впрочем, и в отсутствии кислорода.

Влияние ультрафиолетовых лучей на биокаталитические процессы часто толкуется как фотокаталитическое окисление группы SH. Следует упомянуть в связи с этим, что Г о р о в и т ц и в одном из своих очищенных препаратов пролана не нашел серы.

*Влияние света на пролан.* Заслуживают упоминания исследования К ю с т н е р а (Küstner) (27), который наблюдал влияние на пролан света различной длины волны. Инфантильные мыши, если их содержат в красном свете, намного лучше реагируют на инъекции мочи беременных, чем животные, которые на время опыта были помещены в синий или ультрафиолетовый свет. Рост культур ячменя и фасоли был особенно хорош после поливания проланом, когда культуры стояли в красном свете.



Если облучать пролап, перед применением его для растений, в красном, голубом или ультрафиолетовом свете в течение 20 часов, то пролап, облученный в красном свете, обуславливает очень сильный эффект роста, чего не бывает с проланом, облученным голубым или ультрафиолетовым светом. Из этих опытов К ю с т н е р делает далеко идущее заключение, что в пролане имеется гормон в активной и неактивной формах и что облучением красными лучами неактивный пролан превращается в активный. Облучением красным светом активность пролана усиливается.

Для исследования такого важного вопроса, по моему мнению, не следует менять столь сложную постановку опыта с испытанием реактивной способности животного или растения после различного рода облучения, так как при этом вследствие комбинации источников ошибок легко можно притти к ложным результатам. Чтобы установить, оказывают ли какое-нибудь влияние на пролан ультракрасные, красные или голубые световые лучи, я испытывал (Б. Ц о н д е к, не опубликовано) активность пролана после того, как его облучали в течение 20 часов ультракрасными, красными или голубыми лучами (при температуре 25° С). При этом получилось, что эти лучи не оказывали никакого действия на пролан. Нельзя было вызвать ни усиления пролана с помощью ультракрасного или красного света, ни ослабления его благодаря голубому свету. Этой простой постановкой опыта указанное К ю с т н е р о м инаktivирование пролана облучением красным светом не было подтверждено.

Выше было показано, что ультрафиолетовый свет инаktivирует пролан. Напротив, облучением радием нельзя было оказать влияния на пролан. Растворы пролана, которые облучались очень большими дозами радия (5 000 мг) в непосредственной близости, не проявили никакой потери активности.

В итоге опыты показывают следующее:

*Результаты, касающиеся термостабильности водных растворов пролана, суммированы в рис. 68, стр. 167. При нагревании в течение 45 минут (при кислотности, отвечающей максимальной стабильности) критическая температура смерти лежит у 62°, т. е. при этих условиях пролан инаktivирован наполовину.*

*Максимум стабильности лежит при рН = 7—8, а следовательно, при более высоком значении рН, чем это свойственно для хорошо исследованных растительных энзимов.*

*В остальном термостабильность пролана соответствует термостабильности типичных энзимов, и вполне можно защищать предположение, что пролан представляет собой катализатор энзимной природы. Все же нужно подчеркнуть, что доказательство энзимной природы пролана будет приведено лишь тогда, когда будет найден субстрат, на который пролан действует, и специфическое преобразование этого субстрата.*

*Установлено поразительное сходство между энзимом,  $\alpha$ -амилазой и проланом в отношении фотостабильности к ультрафиолетовой области спектра ртутно-кварцевой лампы.*

*Термо- и фоточувствительность пролана нужно отнести за счет протейноподобных составных частей, связанных с их простетической группой.*

*Ультракрасные, красные и голубые световые лучи, как и лучи радия, не оказывают влияния на пролан.*

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 25

1. Aschheim u. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1927, Nr 28.
2. Zondek, B., Scheibler, A. u. Krabbe, W.: Biochem. Z. 258, H. 1—4, 102 (1933).
3. Claus, P.: Physiol. Z. 4, 36 (1931).
4. Katzman, P. A. a. Doisy, E. A.: J. of biol. Chem. 98, 739 (1932).
5. Lejwa, A.: Biochem. Z. 256, 236 (1932).
6. Haurowitz, F., Reiss, M. u. Balint, J.: Hoppe-Seylers Z. 222, 44 (1933).
7. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1930, Nr 6, 9, 15, 26.
8. Hamburger, C. H.: Gonadotropic hormones. Copenhagen: Lewin ? Munksgaard 1933, S. 114.
9. Leonard, S. L. a. Smith, P. E.: Amer. J. Physiol. 108, 22 (1934).
10. Euler, H. v. u. Zondek, B.: Skan. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) 68, 232 (1934).
11. Zondek, H. u. Bansi: Biochem. Z. 95, 376 (1928).
12. Marshall, P. G.: Biochem. J. 26, 1358 (1932). Nature (Lond.) 130, 170 (1933).
13. Dickens, F.: Biochem. J. 24, 1507 (1930).
14. Fischer, G. G. u. Ertl, L.: l. c.
15. Reiss, H. u. Haurowitz, F.: Z. exper. Med. 68, 371 (1929).

16. Aske w u. Parkes: Biochem. J. 27, 1495 (1933).
17. Euler, H. v.: Chemie der Enzyme, III Aufl. I Teil. S. 246ff. 1925.
18. Lüers u. Lorinser: Biochem. Z. 144, 212 (1923).
19. Euler, H. v.: Chemie der Enzyme. III Aufl. Bd. 1. S. 248.
20. Euler, H. v. u. Laurin: Hoppe-Seylers Z. 108, 64 (1919).
21. Ernström: Ebenda 119, 190 (1922). См. также Lüers u. Lorinser, Biochem. Z. 133, 487 (1922).
22. Evans, H. M. u. Mitarb.: Mem. Univ. of California 2 (1933).
23. Freudenberg, Discherl u. Eyer: Hoppe-Seylers Z. 202, 128 (1931).
24. Jenssen, H. u. Evans, E. A.: Ebenda 209, 134 (1933).
25. Freudenberg, Weiss u. Eyer: Naturwiss; 20, 658 (1932).
26. Lüers u. Lorinser: Biochem. Z. 144, 212 (1924).
27. Küstner: Zbl. Gynäk. 1931, Nr 14. Z. Geburtsh. 103, 305 (1932). Mschr. Geburtsh. 90, 163.

В заключение приводится литература по химии пролана:

- Aske w u. Parkes: Biochem. J. 27, 1495 (1933). — Bellerby, C. W.: J. of Physiol. 67, 32 (1929). — Biedl, A.: Endokrinologie 2, 241 (1928). — Brouha, L. a. Simonnet, C. r. Soc. Biol. Paris 96, 1275 (1927). — Bugbee, E. P., Simond, A. E. a. Grimes, H. M.: Endokrinology, 15, 41 (1931). — Burns, R. K., jr.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 27, 836 (1930). — Claus, P.: Ebenda 27, 29 (1929). Physiol. Z. 4, 36 (1931). — Collip, J. B.: Canad. med. Assoc. J. 22, 215, 761 (1930). — Davy u. Severinghaus: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 30, 1422 (1933). — Dickens, F.: Biochem. J. 24, 1507 (1930). — Dingemans, E.: Arch. f. exper. Path. 127, 44, 128. — Doisy, E. A. a. Thayer, S. A.: J. of biol. Chem. 91, 641 (1931). — Doisy, E. A., Veller, C. D. a. Thayer, S. A.: Ebenda 86, 499 (1930). — Van-Dyke, H. B. a. Wallen-Lawrens, Z.: J. of Pharmacol. 47, 161 (1933). — Elden: J. of biol. Chem. 101, 1 (1933). — V. Euler, H. u. Zondek, B.: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) 68, 232 (1934). — Evans, H. M.: Harvey Lectures 19, 212 (1923/24) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 26, 595 (1929). — Evans, H. M., Meyer, K. a. Simpson, M. E.: Amer. J. Physiol. 100, 141 (1932). — Evans, H. H. a. Sympton M. E.: J. amer. med. Assoc. 91, 1337 (1928). Amer. J. Physiol. 89, 381 (1929). — Evans, H. M., Meyer, K. a. Simpson, M. E.: Mem. Univ. California 11 (1933). — Fevold, H. L. Hisaw, F. L. a. Leonard, S. L.: Amer. J. Physiol. 97, 291 (1931); 104, 710 (1933). — Fevold, Hisaw; Hellbaum a. Hertz: Amer. J. Physiol. (1934). — Fischer, F. G. a. Ertel, L.: Hoppe-Seylers, Z. 202, 83 (1931). — Funk a. Zegriow: Biochem. J. 26, 619 (1932). — Gulland a. Macrae: J. chem. Soc. Lond. 1932, 2231. — Guyenot c. s.: C. r. Soc. Biol. Paris 110, 359 (1932). C. r. Acad. Sci. Paris 195, 198 (1932). — Haurowitz, F., Reiss, M. u. Balint, J.: Hoppe-Seylers Z. 222, 44 (1933). — Hewitt, L. F.: Biochem. J. 23, 718 (1929). — Hisaw: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 30, 39 (1932); 30, 914 (1933). — Jenssen, H. a. de Lawder, A.: J. biol. Chem. 87, 701 (1930). — de Jongh: Acta brev. Neerl. Physiol. 2, 96 (1932). — Katzmann, P. A. a. Doisy, E. A.: J. of biol. Chem. 98, 739 (1932). — Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 30, 188, 1196 (1933). — Laqueur, F., Döttl, K. u. Friedrich, H.: Medizin u. Chemie, I. G. Farbenindustrie 2, 117 (1934). — Leywa, A.: Biochem. Z. 256, 236 (1932). — Marshall, P. G.: Biochemic. J. 26, 1358 (1932); 27, 621 (1933). Quart. J. exper. Physiol. 21, 315 (1932). Brit. J. exper. Path. 14, 246 (1933). — Molohey, P. J. a. Fyndlay, D. M. J. of biol. Chem. 57, 701 (1930). — Parkes, S. A. a. Hill, M.: Proc. roy. Soc. Lond., Ser. B 107, 30 (1930). — Philipp, E.: Zbl. Gynäk. 53, 2386 (1929). — Philipp, E.: Zbl. Gynäk. 53, 2386 (1929); 54, 450 (1930). — Putnam, T. J., Teel, H. M. a. Benedict, E. B.: Amer. J. Physiol. 84, 157 (1928). — Räth, C., Hirsch-Hoffmann, H. U. a. Wulk, H.: Zbl. Gynäk. 52, 865 (1928). — Reiss, M. a. Haurowitz, F.: Z. exper. Med. 68, 371 (1929). — Reiss, M. a. c. s.: Endokrinol. 8, 15, 82, 259; 9, 81 (1931). — Riddle, O. a. Flemion, F.: Amer. J. Physiol. 87, 110 (1928). — Schmidt u. Derankowa: Z. exper. Med. 78, 361 (1931). Endokrinol. 11, 1 (1932). — Smith, P. E. a. Engle, E. T.: Amer. J. Anat. 40, 159 (1927). — Steinach, E. a. Kun, H.: Med. Klin. 24, 524 (1928). — Thompson, K. W. a. Cushing, H.: Proc. roy. Soc. Lond. (B) 115, 88 (1934). — Wallen-Lawrence, Z. a. van Dyke, H. B.: J. of Pharmacol. 43, 93 (1931). J. of biol. Chem. 100, 97 (1933). — Wallen-Lawrence: J. of Pharmacol. 51, 253 (1934). — Wiesner, B. P.: Edinburgh med. J. 37, 73 (1930). — Wiesner, B. P. a. Crew, F. A.: Proc. roy. Soc. Edinburgh 1, 79 (1929). — Wiesner a. Marshall, P. G.: Quart. J. exper. Physiol. 21, 147 (1931). — Wiesner, B. P. a. Patel, J. S.: Nature (Lond.), 123, 449 (1929). — Zondek, B.: Klin. Wschr. 18, 831 (1928); 14, 834 (1929); 6 (1930); 15 (1930); 26, 1207 (1930); 46, 2121 (1930). Z. Geburtsh. 1928 (Verh. der Berliner gynäk. Gesellschaft). Naturwissensch. 1928, H. 45—47, 496. Zbl. Gynäk. 14, 834 (1929); 1, 1 (1931). Arch. Gynäk. 144, 133, 491 (1930).

## Г л а в а 26

### ИДЕНТИЧНЫ ЛИ ГОНАДОТРОПНЫЕ ГОРМОНЫ ИЗ РАЗНОРОДНОГО ИСХОДНОГО МАТЕРИАЛА

(Передняя доля гипофиза, кровь жеребых кобыл, кровь и моча беременных женщин, плацента, моча климактеричек, старух, кастратов, больших опухолями).

Опытами с имплантацией (см. стр. 117) я мог обнаружить образование гонадотропного гормона в передней доле гипофиза. С помощью моего теста, HVR I—III, гонадотропно-активное вещество нами было найдено также и вне гипофиза, а именно: в человеческой плаценте, в крови и моче беременной женщины и беременной самки обезьяны (см. гл. 35), а К о л о м и Х а р т о м (Cole и Hart) — в крови жеребых кобыл (см. стр. 233, 239 и 243). В дальнейшем я нашел повышенное выделение пролана в мочу у кастрированных людей, во время климактерия и постклимактерия, так же как и в мочу людей с карциномой гепиталии (см. гл. 43 и 44). Этими веществами,

полученными из разнородного материала, таким же образом можно вызвать в половом аппарате инфантильных грызунов реакцию, специфическую для гонадотропного гормона передней доли (HVR I—III). Пригодны ли эти биологические реакции для установления тождества гонадотропно-активных веществ? Как я уже мог показать в начале моего исследования, гонадотропно-активные вещества, продуцируемые в передней доле гипофиза и выделяющиеся в мочу, имеют общие основные химические и физические свойства. Они одинаково разрушаются при 70°, одинаково осаждаются спиртом, они не растворяются в эфире, бензоле и хлороформе и одинаково адсорбируются. Биологические реакции гонадотропного гормона передней доли так ясны, так характерны и специфичны, что уже само по себе было бы удивительным, если бы в мочу выделялись вещества, действующие совершенно одинаковым образом и которые не имели бы отношения к гормону передней доли. Этот взгляд нельзя больше защищать, но многие данные говорят за то, что проланы из мочи и из передней доли гипофиза во многих пунктах биологически различны, что они, быть может, друг друга активизируют, что в мочу, вероятно, выделяются не все гонадотропные вещества, которые являются активными веществами передней доли. В этих интересных результатах мы вкратце разберемся.

Х. М. И в е н с (1) и его сотрудники обнаружили различие между проланом, полученным из передней доли гипофиза, и проланом из мочи. При помощи первого они могли вызвать рост яичников у инфантильных крыс (устанавливаемый определением веса), который шел приблизительно параллельно введенной дозе гормона. Но с гормоном, полученным из мочи, эта пропорциональность достигалась только до очень низко лежащей точки, начиная с которой повышение дозы пролана больше не обуславливало увеличения веса яичников.

Это ограниченное увеличение веса К о л л и п (Collip) (2) нашел и в отношении пролана, полученного из плаценты, почему он и обозначил активный экстракт из плаценты, в отличие от гонадотропного гормона передней доли, как «АРL-экстракт» (anterior pituitary-like extract). Пролан из крови беременных, по Ф л ю м а н у (Fluhmann) (3) обладает тем же действием, что и гормон, полученный из мочи беременных. Если инфантильной крысе инъцировать, наряду с проланом из мочи беременных, также и грубый экстракт из передней доли гипофиза, то, как показал И в е н с, производится сильно потенцированное действие на рост яичников. Пролан из мочи сам по себе, следовательно, имеет не такое сильное гонадотропное действие, как гормон, получаемый из самой железы (передней доли), но действие пролана из мочи может быть сильно повышено добавлением самого по себе неактивного или слабо активного (см. ниже) гонадотропно действующего вещества передней доли гипофиза (добавочный гормон). Из этих опытов И в е н с делает вывод, что гонадотропный гормон находится в передней доле в инактивном состоянии, как «прогормон». В мочу беременных выделяется в концентрированной форме только активатор этого прогормона, пролан из мочи преобразует, следовательно, прогормон, имеющийся в передней доле гипофиза, в активный гонадотропный гормон. В более поздних работах И в е н с (4) изменил свою точку зрения. Его добавочное вещество, названное «synergic factor» (синергический фактор), понимается как особый *третий* гормон передней доли гипофиза, помимо А и В [по Ф е в о л д у и Х и с о у, «synergic factor» будто бы идентичен с проланом А (?)] (см. стр. 139 и 146). Важно то, что это вещество имеет гонадотропное действие, которое, однако, значительно слабее, чем для истинного гонадотропного гормона передней доли, и что это действие и качественно отличается от последнего тем, что стимулирование роста яичников наступает очень быстро — через 24—48 часов после инъекции — и скоро опять угасает. Ко времени, когда наступает максимум повышения веса яичников после инъекции истинного гонадотропного гормона (100 часов), эффект роста, вызываемый при помощи «synergic factor», уже опять исчезает. Вещество Ивенса в комбинации с проланом оказывает синергическое действие уже в дозе 27 γ. Данные о том, что ограниченное гонадотропное действие пролана может быть сильно активировано комбинацией с синергическим фактором, были использованы для определения гонадотропных субстанций в разнородном исходном материале. С помощью этого чувствительного теста синергизма пролан может быть обнаружен в небольших количествах в моче мужчин, в моче самцов, самок и беременных крыс, в моче беременных сук,

в сыворотке беременных и небеременных коров и свиней и т. д. На основании этих данных, по моему мнению, больше нельзя представлять себе, что пролан в моче беременных является только активатором гормона передней доли. Скорее следует предположить (если следовать ходу мыслей И в е н с а), что гонадотропный синергический фактор, наряду с гонадотропным гормоном или гормонами, продуцируется как особое вещество, как третий гормон в передней доле гипофиза, но что последний не выделяется в мочу беременных. Однако, синергический фактор (добавочный гормон), как установил Л и и ш ю т ц (5), выделяется в мочу женщин в период менопаузы (моча старух).

Также важны данные, полученные на гипофизектомированных животных. И в е н с и его сотрудники (6) не могли вызвать гонадотропного эффекта проланом из мочи ни на гипофизектомированных собаках, ни на гипофизектомированных крысах. Но и здесь снова действие получалось, если пролан смешивали с добавочным гормоном = синергическим фактором. В отличие от этого Х и л л и П е р к с установили, что у гипофизектомированных кроликов проланом из мочи можно вызывать типические гонадотропные реакции — созревание фолликулов и овуляцию. Гонадотропный эффект на гипофизектомированных крысах проланом из мочи мог получить и Ф р е й д в институте Лакера. Но Ф р е й д установил важное различие между действием на гипофизектомированных *инфантильных* и *половозрелых* животных. Пролан из мочи действовал на гипофизектомированных половозрелых крыс, но не на инфантильных гипофизектомированных животных. Инфантильные, еще не развитые яичники нуждаются в веществе, которое больше не требуется уже развитому яичнику. Повидимому, в моче беременных отсутствует вещество, еще необходимое для действия на инфантильный яичник, в передней же доле оно имеется. Поэтому проланом из передней доли можно оказать гонадотропное влияние на яичник как инфантильных, так и половозрелых животных, проланом же из мочи только на половозрелых, но не на инфантильных животных. Затем Ф р е й д нашел, что действие пролана из мочи на половозрелых животных зависит от времени гипофизектомии. Если использовать животных, недавно гипофизектомированных, то проланом можно вызвать гонадотропный эффект в яичниках, но этого действия нет, если гипофизектомия проведена уже давно. Судя по этим данным, трудно возлагать ответственность за это разнородное действие на реактивную способность яичника, причину этого различия следует искать в самом пролане из мочи. Если скомбинировать данные И в е н с а, К о л л и п а и Ф р е й д а, то различие в действии пролана в зависимости от времени гипофизектомии объясняется тем, что добавочный гормон еще циркулирует короткое время после гипофизектомии в организме, так что пролан из мочи может оказать гонадотропное действие на яичник. Это не имеет места у животных, уже давно гипофизектомированных, потому что здесь добавочный гормон больше не циркулирует в организме.

Данные на гипофизектомированных животных, по моему мнению, к чему я позже еще вернусь, не должны переоцениваться, к тому же мнения различных авторов по этому вопросу расходятся. Так, как было только что упомянуто, Х и л л и П е р к с могли наблюдать полный гонадотропный эффект на гипофизектомированных кроликах от пролана из мочи. Мне кажутся достойными внимания новые исследования С м и с а и Л е о н а р д а (8). Молодые гипофизектомированные самцы крыс получали пролан из мочи беременных (100—1 700 К. Е.). При этом семенники удваивались в величине и образовывали сперматиды и даже спермии! Если взрослые самцы крыс после гипофизектомии подвергались воздействию пролана из мочи беременных, то они копулировали еще 47 дней спустя после удаления гипофиза, покрытые самки еще давали потомство. Эти опыты показывают, что пролан из мочи беременных может заместить выпадение гипофиза у самцов. Но и у гипофизектомированных самок крыс проланом из мочи может быть достигнуто увеличение яичников и новообразование желтых тел. Чем следует объяснить различие результатов отдельных авторов на гипофизектомированных животных, трудно сказать, во всяком случае, оно призывает нас к осмотрительности при широких заключениях. (Возможно, что в мочу беременных синергический фактор выделяется только временами. Тогда различные результаты авторов объяснялись бы непостоянным содержанием синпролана в пролановых препаратах).

Я хотел бы упомянуть еще об одном биологическом различии между проланами из разнородного исходного материала, которое наблюдается у самцов птиц. 2—4-недельной инъекцией щелочного экстракта из передней доли гипофиза Ш о к е р т (9) вызывал у молоденьких петушков и уток также полное развитие сперматогенеза, действие, которое не получалось с проланом из мочи. Еще раньше Р и д д л и П о л е м у с (Riddle u. Polhemus) (10) применением экстракта из передней доли гипофиза вызывали сильное увеличение веса семенников и сперматогенез у голубей. Р е й с, П и к и В и н т е р (11) при помощи пролана из мочи не могли установить ни усиления роста семенников у молодых петухов, ни повышения гормональной способности (определяемой по росту гребня петуха), но все же замечали быстро наступающее действие, если вводилось свежее вещество передней доли гипофиза.

Из этих опытов несомненно следует, что у самцов птиц имеется различие между действием пролана, полученного из передней доли гипофиза, и действием пролана из мочи беременных. Но я хотел бы думать, что данные, полученные на птицах, не могут безоговорочно применяться для решения вопроса о том, идентичен ли пролан, полученный из разнообразного материала, и по следующим основаниям:

1. Хотя проланом, полученным из передней доли, и можно вызвать сперматогенез у инфантильных птиц, у инфантильных млекопитающих это большинству авторов не удавалось (см. стр. 190). В соответствии с этим, повидимому, имеется различие между биологическим действием у птиц и у млекопитающих также и в отношении самого гормона, полученного из желез.

2. Проланом из мочи можно достичь гонадотропного эффекта в яичнике инфантильных млекопитающих, но не инфантильных птиц, как я показал это уже несколько лет тому назад (см. стр. 190). Эти данные учат нас тому, что между птицами и млекопитающими в отношении к гонадотропному гормону существует значительное различие, так что данные, полученные на птицах, не могут безоговорочно переноситься на млекопитающих и людей.

Г а м б у р г е р (Копенгаген) (12) в своем интересном исследовании обращает внимание на различные свойства пролана, полученного из различного исходного материала. Он подтверждает установленное мной для пролана отношение между инфантильными мышами и инфантильными крысами. Как указано на стр. 156, доза пролана, необходимая для вызывания гонадотропной реакции, непропорциональна весу животного. Так, крыса весом в 30 г требует пролана не в 5 раз больше, чем мышь, весящая 6 г, а только  $\frac{1}{5}$  мышинной дозы, т. е. 1 К. Е. =  $\frac{1}{5}$  М. Е. Г а м б у р г е р нашел, что эта дозировка пригодна для пролана из мочи беременных и плаценты, но что она не подходит для гормона, полученного из передней доли гипофиза. Гормона, приготовленного из этого исходного материала, для крысы требуется в 2—5 раз больше, чем для инфантильной мыши. Здесь, следовательно, 1 К. Е. равна 2—3 М. Е. Затем Г а м б у р г е р констатирует также различие в матке и яичниках. В то время как пролан «гипофизарного» типа (передняя доля гипофиза, моча кастрированных, моча карциноматозных животных, кровь жеребых кобыл) вызывает в матке истинное стимулирование роста с гиперплазией мускулатуры матки, пролан «хориального типа» (моча беременных, плацента, хорионэпителиома, после пузырного заноса, тестикулярная хорионэпителиома) вызывает только расширение матки. Пролан гипофизарного типа обуславливает в яичниках увеличение очень многих фолликулов, которые почти все находятся в средней степени развития. Пролан же хориального типа приводит к созреванию только немногих фолликулов, которые, однако, поразительны по своей величине. К этому различному роду стимулирования фолликулов сводил Г а м б у р г е р приведенные выше различия в стимулировании веса яичников проланами различного рода. Так как проланом хориального типа к созреванию приводятся только немногочисленные фолликулы, то и повышение веса не так велико, как при пролане гипофизарного типа, поскольку здесь происходит всеобщее стимулирование фолликулов. Обилие увеличенных фолликулов обуславливает повышение веса, хотя отдельные фолликулы не так велики, как при действии хориального пролана. Яичник инфантильной мыши (средний вес 1,3 мг) не может быть проланом из мочи сделан тяжелее 4—5 мг, в то время как обработкой гипофизарным экстрактом или сывороткой кобыл достигается увеличение веса, как правило, на 10—12 мг.



Из этих исследований вытекает, что пролан, в больших количествах выделяемый в мочу беременных женщин, по некоторым реакциям не совсем идентичен с гонадотропным гормоном, продуцируемым самой передней долей гипофиза. Мне кажется важным тот факт, что и проланом из мочи беременных можно получить общий гонадотропный эффект — созревание фолликулов, разрыв фолликулов, образование желтого тела, пролиферацию и прегравидное преобразование слизистой оболочки матки. Также и у инфантильного животного проланом из мочи беременных может быть достигнуто истинное созревание яиц, как это вытекает из того, что я в некоторых случаях у инфантильных животных, приведенных проланом в состояние половой зрелости, мог получить беременность (см. стр. 151). Я здесь особенно выдвигаю эти факты, так как думаю, что описанные прежде тонкие различия в действии могут отклонить от основного пути. Существенным является вызывание гонадотропного эффекта, а оно проланом из мочи качественно вызывается так же, как и проланом из гипофиза.

Для нас, клиницистов, прежде всего важен вопрос, оказывает ли пролан из мочи беременных действие так же и на людей или здесь имеется существенное различие по сравнению с гормоном, полученным из самой железы. Если мы примем описанные выше результаты, как доказанное, то в отношении действия на человека это не имело бы большого значения. Различия между проланами, полученными из разнородного материала, которые проявляются в повышении веса яичников и в реакции гипофизектомированных животных, теперь могут быть объяснены тем, что в пролане из мочи отсутствует постоянно имеющееся в гипофизе добавочное вещество Ивенса. Если у человека нарушения половой функции представляют собою следствие недостаточной функции передней доли, то, следовательно, нарушена выработка только истинного гонадотропного, но не добавочного гормона. Клинически, например, нет никаких оснований для того, чтобы думать, будто при недостатке продукции пролана уменьшена также и выработка гормона роста или тиреотропного активного вещества. Но если при функциональных нарушениях мы добавим организму отсутствующий пролан, то он соединится с продуцируемым в гипофизе добавочным гормоном и вместе с ним осуществит гонадотропное действие. Читатель может и должен прийти к мысли, что пролан из мочи беременных едва ли может иметь действие после того как опыты показали, что такого рода пролан не активен на гипофизектомированных животных. Но здесь решающими могут быть только наблюдения на человеке. Мы же не применяли пролана на гипофизектомированных людях. Если правильно мое представление, что пролан из мочи беременных может иметь такой же клинический эффект, как и гормон из передней доли, то обладай он таким же действием и на человеке, или если бы он соединялся с добавочным гормоном гипофиза, у человека проланом из мочи беременных можно было бы достичь истинного гонадотропного действия. Это представление, сформулированное уже в первом издании этой книги, в настоящее время может быть лучше обосновано. Моими наблюдениями, сообщенными в другом месте (см. гл. 49), может быть бесспорно доказано, что еще не функционирующий яичник (первичная аменоррея) может быть настолько гонадотропно активирован проланом из мочи беременных, что будет пущена в ход функция желтого тела. Длительным воздействием пролана в яичнике 30-летней женщины было вызвано образование четырех увеличенных (величиной с вишню), наполненных кровью лютеинизированных фолликулов, следовательно, типичные HVR I—III, которые нам из опытов на животных известны в качестве специфичной реакции для гормона. Влияние пролана из мочи беременных на яичник подтвердил также Гейст (Geist) (см. гл. 49). Наконец, следует указать на данные Вестмана (Westman) (13), который у 51-летней женщины через 3 года после прекращения менструаций вливанием 225 см<sup>3</sup> крови беременных (последний месяц) реактивировал старческие яичники, так что через 8 дней после вливания могло быть найдено свежее, частично сформированное желтое тело. Во втором случае у 48-летней, уже 5—6 мес. не менструирующей женщины введением 400 см<sup>3</sup> крови беременных было вызвано созревание фолликулов (HVR I), фолликулярные гематомы (HVR II) и сильная пролиферация слизистой оболочки матки с извыванием желез, процесс, который происходит в интервале менструального цикла. В этих случаях, следовательно, введением крови беременных женщин, содержащей пролан (4 000—6 000

К. Е. пролана), угасшая овариальная функция у человека была восстановлена совершенно так же, как я описал это в 1927 г. в эксперименте с животными (см. стр. 197). В соответствии с этим, на основе предложенных материалов, мы вправе прийти к заключению, что пролан из мочи беременных у людей, так же как и у грызунов, действительно может действовать гонадотропно. Это утверждение в отношении человека мне кажется важным потому, что И н г л ь (Engle) (14) проланом из мочи беременных не мог получить у самок обезьян никакого гонадотропного эффекта; но при этом замечательно, что и экстрактами из передней доли могла быть вызвана только лютеинизация thesa, а не типичные желтые тела.

На вопрос о том, идентичны ли между собой найденные в различном исходном материале активные гонадотропные вещества, я хотел бы, подытоживая, ответить следующим образом. Нужно различать две группы:

I. Существует гонадотропный гормон, продуцируемый в самой передней доле, и биологически равноценный гормон в крови жеребых кобыл, в моче кастратов, в моче старух и в моче карциноматозных.

II. Гормон, в избытке продуцируемый во время беременности, могущий быть обнаруженным в крови беременной женщины, в моче беременных, в нормальной и патологически измененной плаценте (в пузырьном заносе), так же как и в моче и в ткани при хорионэпителиоме женщин и мужчин (тестикулярная хорионэпителиома).

Эти разнородные проланы одинаковым образом вызывают гонадотропную реакцию у инфантильных мышей. Они отличаются следующим образом: гормон первой группы обуславливает прогрессивное увеличение веса яичников инфантильных животных, он гонадотропно действует также и у гипофизектомированных и усиливает рост семенников птиц. Гормон же второй группы обуславливает ограниченное усиление роста яичников инфантильных грызунов, он не оказывает (или оказывает не в полной мере) действия на гипофизектомированных животных [данные авторов (стр. 173) в этом пункте еще не согласуются между собой] и не вызывает роста семенников птиц. Гормон второй группы в результате прибавления добавочного вещества (синергический фактор) действует так же, как и гормон первой группы. Это различие выявляется из опытов последних лет. Они имеют значение и для представления о механизме гонадотропного действия. Но для клинического подхода, повидимому, они не так существенны, так как проланом из мочи беременных может быть достигнуто полное гонадотропное действие, как это было выявлено активированием еще нефункционирующих, инактивированием уже функционирующих и реактивированием переставших функционировать яичников. Все же вполне мыслимо, что выработка добавочного гормона в передней доле гипофиза при некоторых функциональных нарушениях ослаблена или отсутствует. Поэтому было бы желательно, чтобы мы для терапевтических целей имели в своем распоряжении препарат гормона из передней доли гипофиза<sup>1</sup> или крови жеребых кобыл, содержащий пролан + добавочный гормон (синпролан), который можно было бы инъцировать. Получение достаточных количеств гормона, конечно, должно быть делом трудным. Другим выходом было бы следующее. Пролан из мочи беременных имеется в распоряжении в значительно больших количествах, чем гормон из передней доли гипофиза или крови кобыл. Комбинацией пролана, полученного из мочи беременных, с добавочным гормоном, взятым из ткани передней доли, из крови кобыл или мочи старух, можно, по всей вероятности, значительно усилить гонадотропный эффект у человека, особенно в тех случаях, когда нарушена выработка пролана в передней доле (см. гл. 49).

### КЛАССИФИКАЦИЯ ГОНАДОТРОПНЫХ ГОРМОНОВ

Установление биологического различия между гонадотропными гормонами, найденными в разнородном исходном материале, приводит к разнородному наименованию активных веществ. Введенное мною для гормона из мочи беременных

<sup>1</sup> Изготовленный из передней доли гипофиза препарат, пригодный для инъекций, был пущен в продажу Го ф м а н о м Ля-Рош (Hoffmann La Roche, Базель) под названием «прегландол». Прегландол гонадотропно активен, содержит также синергический фактор и, кроме того, тиреотропно действующее вещество. Активная субстанция свободна от белка и имеет характер протеоз.

название пролан было сохранено также И в е н с о м, который остальные вещества назвал «prolan-like — веществами» (проланоподобными). Коллип говорит, с одной стороны, о гормоне передней доли гипофиза и о APL-экстракте (anterior pituitary-like extract), с другой стороны. Как я только что указывал, имеется биологическое различие между разнородными активными веществами, которые включением синергического фактора сводятся в одно целое.

Чтобы придать единообразию обозначениям, я хотел бы предложить здесь следующие названия:

1. Гонадотропный гормон, выделяемый в мочу беременных, я называю в дальнейшем «проланом», гормон, стимулирующий созревание фолликулов — «проланом А», лютеинизирующий гормон — «проланом В».

2. Синергический фактор, добавочный гормон, который делает возможным получение от пролана такого же действия, как и от гонадотропного гормона, образующегося в передней доле, я называю «синпроланом». Я замечу, что Х. М. И в е н с на мое предложение с этим обозначением согласился.

3. Гормон, продуцируемый в передней доле гипофиза, который содержит пролан + синпролан, я называю «прозиланом».

Итак Гонадотропный гормон из мочи беременных	— Пролан
Гормон созревания фолликулов	— Пролан А
Лютеинизирующий гормон	— Пролан В
Синергический фактор, добавочный гормон	— Синпролан
Гонадотропный гормон передней доли гипофиза	— Прозилан

В передней доле гипофиза образуется пролан + синпролан, т. е. прозилан.

В мочу беременных выделяется только пролан. Пролан = прозилан минус синпролан. В мочу старух выделяется синпролан.

Располагая гормоны по местонахождению в организме, получаем следующее:

### I. Пролан

- а) Кровь беременных (человек, обезьяна)
- б) Моча беременных ( » » )
- в) Плацента ( » » )
- г) Пузырный занос
- д) Хорионэпителиома после заноса
- е) Тестикулярная хорионэпителиома.

### II. Прозилан (пролан + синпролан)

- а) Передняя доля гипофиза
- б) Кровь жеребых кобыл
- в) Моча кастратов
- г) » во время климактерия, постклимактерия и в старости
- д) Моча карциноматозных (особенно женщин с карциномой гениталий).

### III. Синпролан

Моча женщин во время менопаузы (моча старух).

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 26

1. Evans, H. M. c. s.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 28, 843 (1931). Amer. J. Physiol. 100, 141 (1932).
2. Collip, J. c. s.: Canad. med. Assoc. J. 24, 201 (1931).
3. Fluhmann, C.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 29, 1193 (1932). Endocrinology 17, 550 (1933).
4. Evans, H. M., Simpson, M. E. a. Austin, P. R.: J. of exper. Med. 58, 545—559, 561—568 (1933).
5. Lipschütz, A.: C. r. Soc. Biol. 144, 430 (1930).
6. Reichert, F. L., Pencharz, R. I., Simpson, M. E., Meyer, K. u. Evans, H. M. Amer. J. Physiol. 100, 157 (1932).
7. Freund, J.: Dtsch. med. Wschr. 1932, Nr 25. Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1933, 611.
8. Smith, P. E. a. Leonard, S. L.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 30, 1191, 1246, 1250 (1930); J. of Pediatrics 5, 163 (1934).
9. Schockaert, J. A.: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1933, 617. Amer. J. Physiol. 105, 497 (1933).
10. Riddle u. Polehmus: Amer. J. Physiol. 98, 121 (1931).
11. Reiss, Pick u. Winter: Endokrinol. 12, 18 (1933).
12. Hamburger, C.: C. r. Soc. Biol. Paris 112, 99 (1933). Studies on Gonadotropic Hormones. Copenhagen: Lewin a Munksgaard 1933. Endocrinol. 13, H. 5—6, 305 (1934).
13. Westman, A.: Zbl. Gynäk. 1934.
14. Engle, E. T.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 30, 530 (1933). Amer. J. Physiol. 106, 145 (1933).

## БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ГОНАДОТРОПНОГО ГОРМОНА

Следующие данные были получены или путем имплантации передней доли гипофиза животных и человека или путем инъекции пролана. Исследования проводились на грызунах, а именно — на мышах, крысах и кроликах. Как явствует из 37 главы, половой цикл разных животных различен. Так, слизистая оболочка матки кролика, в противоположность таковой мышей и крыс, постоянно находится в стадии известной пролиферации. Половой цикл в этом случае непрерывный, в противоположность четко прерывистому циклу мышей и крыс.

Овуляцию лучше всего можно изучать на мышах, крысах и кроликах, прегравидное преобразование слизистой матки — на кроликах.

В дальнейшем я опишу действие однократного и хронического введения пролана А (из мочи кастратов или больных карциномой) и смеси проланов А и В (из мочи беременных).

### ДЕЙСТВИЕ ПРОЛАНА А НА ИНФАНТИЛЬНОЕ ЖИВОТНОЕ (1)

а) *Однократное введение.* Если инъцировать инфантильной мышью или крысой 1 единицу пролана А, то через 100 часов у инфантильного животного наступает течка. Половые органы обнаруживают характерные изменения. Яичник увеличен, гиперемирован, почти бесцветные, наполненные фолликулярной жидкостью фолликулы выступают над поверхностью. Матка увеличена, бледна, наполнена секретом. Влагалище утолщено, влагалищный эпителий имеет типичное эстральное строение с ороговением верхних клеточных слоев, во влагалищном секрете мы находим чистую стадию чешуек. Вполне развитые половые органы производят такое впечатление, будто они совсем не соответствуют инфантильному животному. Самки самцы распознают как половозрелых и преследуют их. Если инфантильной самке инъцировать 1 единицу фолликулина, то матка и влагалище имеют такой же вид, как и от воздействия пролана А. Различие заключается в действии на яичник. У фолликулинизированных самок он совершенно не изменен, маленький и бледный, без увеличенных фолликулов. Самки же, обработанные проланом А, обнаруживают только что описанную реакцию яичника. Пролан действует только через яичник, поэтому пролан А неактивен на инфантильных кастрированных животных.

Также и у кроликов пролан А оказывает специфическое действие на половой аппарат. Я инъцировал инфантильным кроликом весом в 1 200 г в течение 4—10 дней пролан А, изготовленный из мочи карциноматозных (100—300К. Е.). На 5-й день вульва и матка обнаружили уже цианотичную окраску. Нитевидные рога матки превратились в образования толщиной с карандаш, влагалище значительно выросло. Яичники по цвету изменились незначительно, но они ясно увеличены и на их поверхности выступает много прозрачных, с горошину величиной, готовых лопнуть фолликулов. Морфологическое изучение рогов матки после 8—10-дневного введения пролана дает почти десятикратное увеличение толщи мускулатуры и пятикратное увеличение оболочки. Слизистая оболочка проявляет почти те же изменения, что и после введения фолликулина (стр. 70). Виден ряд новообразованных круглых желез с одноклеточным покровом. Слизистая матки гиперплазирована, но не собирается в складки; еще ничего нельзя заметить из признаков полипозного прегравидного преобразования. В результате введения пролана А в яичнике мобилизуется фолликул, который стремительно побуждает слизистую матки к разрастанию в направлении II фазы (см. стр. 252) без наступления прегравидного преобразования.

б) *Длительное введение пролана А (1).* Пролан А вызывает в яичниках инфантильных животных созревание фолликулов, в фолликулах мобилизацию фолликулина, который вызывает течку. Без пролана А нет фолликулина. Чем больше пролана А, тем больше фолликулина. Длительное введение пролана А обуславливает длительную выработку фолликулина. Длительная выработка фолликулина порождает длительную течку. Это мы можем экспериментально доказать тем, что ежедневные инъекции (в течение 14 дней) пролана А (из мочи карциноматозных) у инфантильных животных вызывают длительную чистую стадию чешуек во влагалищном секрете (см. табл. 31).

## Длительная инъекция пролана А инфантильной мышью или крысе

Дата	Вес (в г)	Лейкоциты	Слизь	Эпителий	Чешуйки	Введено
18/XI	6,3	++	++	—	—	2 М. Е. пролана А
19/XI	—	++	++	—	—	
20/XI	—	++	++	—	—	
21/XI	—	++	++	—	—	
22/XI	—	++	+	++	+	
23/XI	—	—	—	++	+++	
24/XI	—	—	—	—	+++	
25/XI	—	—	—	—	+++	
26/XI	—	+	—	—	+++	
27/XI	—	—	—	—	+++	
28/XI	—	—	—	—	+++	
29/XI	—	—	—	—	+++	
30/XI	—	—	—	—	+++	
1/XII	—	—	—	—	+++	
2/XII	—	—	—	—	+++	
3/XII	9,1	—	—	—	+++	

Следовательно, мы вызываем одинаковое биологическое действие, т. е. длительную течку, как длительным введением фолликулина, так и введением пролана А. Характерное различие опять обнаруживается в яичнике (рис. 71—73). Фолликули-



Рис. 71. Яичник инфантильной мыши при длительной течке, вызванной фолликулином.

низированные животные, несмотря на длительную течку, не обнаруживают никаких изменений в яичнике. У животных же, обработанных проланом А, яичники становятся гроздевидными, состоящими из наполненных секретом фолликулов. У кастрированных животных длительное введение больших доз пролана А также не оказывает никакого действия, потому что пролан действует только через яичник.

## ДЕЙСТВИЕ ПРОЛАНА А И В НА ИНФАНТИЛЬНОЕ ЖИВОТНОЕ

а) *Однократное введение.* Если инъцировать инфантильной, 3—4-педельной мышью, весящей 6—8 г, или 4—5-педельной, весящей 25—30 г крысе 1 мышиную или крысиную единицу нашего пролана из мочи беременной (содержащего А и В), то вызываются все три реакции передней доли гипофиза.

Яичник гиперемизируется, бледно-желтая окраска превращается в розово-красную, на поверхности увеличенного яичника выступают один или несколько бляшек и желтых тел. При серийном исследовании яичника обнаруживаются



крупные фолликулы с *cumulus ophorus*, увеличение (лютеинизация) клеток *theca*, частичная лютеинизация клеток гранулезы фолликула, кровоизлияния в увеличенные фолликулы и *corpora lutea atretica*. Васкуляризация желтых тел у крыс значи-

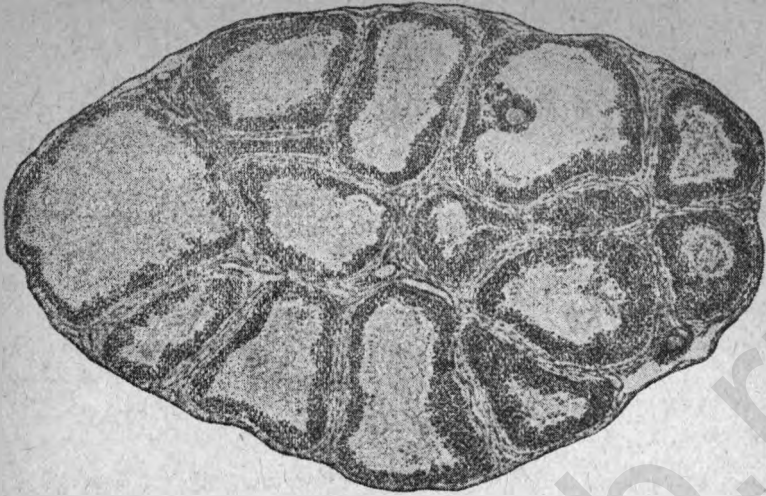


Рис. 72. Яичник инфантильной мыши при длительной течке, вызванной проланом А (из мочи кастратов и карциноматозных).

тельно отчетливой, чем у мышей (см. цветн. табл. 3, рис. А и Б). Только что описанные изменения не всегда видны на одном и том же яичнике. Так, на одном яичнике может быть только кровоизлияние в фолликул, на другом — лютеинизация клеток *theca*, на третьем — может быть *corpus luteum atreticum*, но чаще мы видим все реакции на одном и том же яичнике. Окраска жировых включений яичника обпоружи-

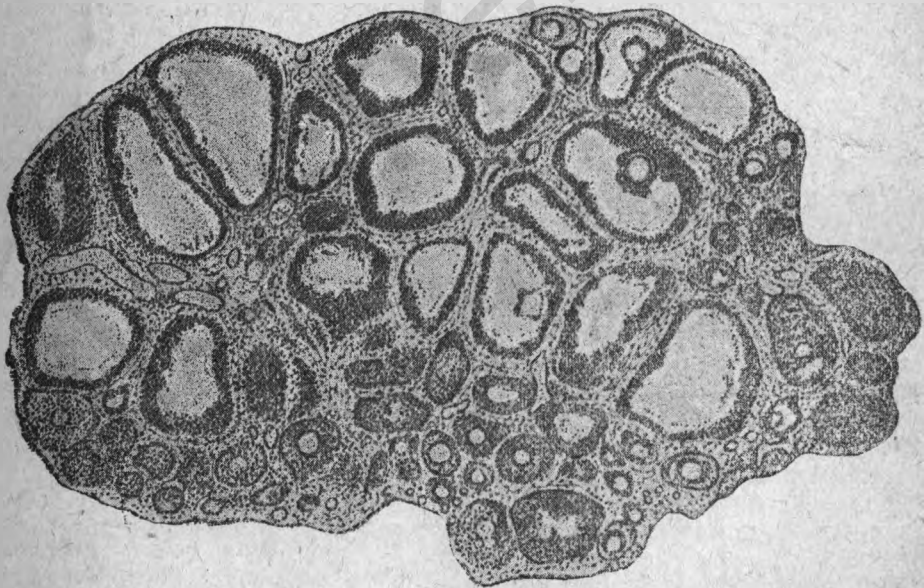


Рис. 73. Яичник инфантильной крысы, в возрасте 5 недель, при длительной течке, вызванной проланом А.

вает мощное скопление суданофильной субстанции в клетках гранулезы и *theca* увеличенных фолликулов, и обильное присутствие в клетках желтых тел. Жировые вещества находятся также и в интерстициальных клетках.

Матка увеличена, наполнена секретом и проявляет точковую реакцию. Во влагалищном секрете мы находим стадию чешуек, в слизистой оболочке влагалища — клеточное разрастание с ороговением поверхностного клеточного слоя.

Само собою разумеется, что на кастрированных инфантильных животных пролан А и В не действует.

б) *Длительное введение пролана А и В мышам и крысам.* Длительным введением пролана А и В оказывают необыкновенное действие на половой аппарат инфантильных мышей и крыс. Яичник превращается в массивное образование, так что неосведомленный человек не считал бы эти образования за яичники. Яичники часто увеличены в 5—10 раз, темно-красного цвета, поверхность их занята иссиня-черными выступающими над поверхностью резко очерченными бляшками, и они окружены желтыми телами. Яичник напоминает мелкую землянику (см. рис. 101 б)! Матка сильно увеличена и бледна, как при ранней беременности.

в) *Длительное введение пролана А и В кролику.* Еще лучше, чем на мышах и крысах, можно изучать действие пролана на инфантильных кроликах (2). На кроликах можно показать, что пролан в состоянии вызвать в половом аппарате интенсивные изменения, которые у половозрелых кроликов никогда не появляются спонтанно, а только после спаривания (см. стр. 254).

Инфантильные кролики, весящие 1 200 г, получали ежедневно подкожно в течение 10—14 дней 150 К. Е. пролана А и В, в общем, следовательно, 1 500—2 000 К. Е. Действие крайне демонстративное. При вскрытии полости получалось впечатление, будто у инфантильного животного наступила беременность. Тонкие, как нити, рога матки превращались в образования толщиной с палец, бледного, синевато-красного цвета и сокращавшиеся тотчас же в ответ на раздражение со стороны

вскрытой полости тела. Подходящие сосуды наполнены кровью. Яичники выросли приблизительно в 6—8 раз и представляли эффектное цветное зрелище. На неправильной поверхности беловато-желтого цвета выступали мелкие, величиной с горошину, темные синевато-черные бляшки, которые окружены золотисто-желтыми

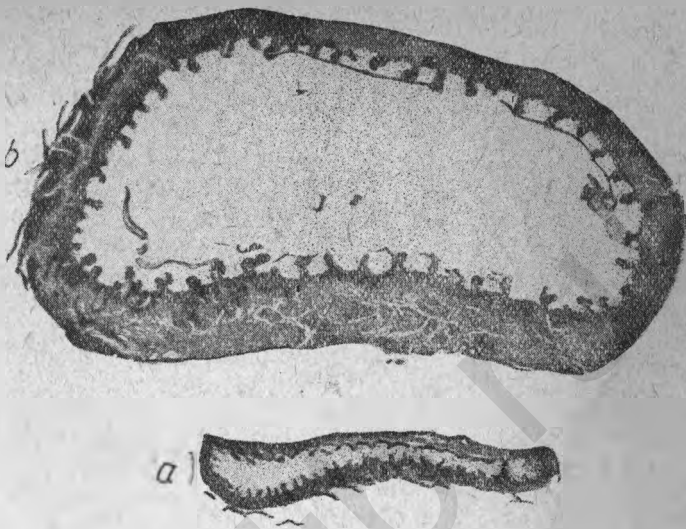


Рис. 74. Действие пролана на влагалище инфантильного кролика: а — влагалище контрольного животного, б — влагалище пролактинизированного животного.



Рис. 75. Действие пролана на матку инфантильного кролика: а — у контрольного животного, б — у пролактинизированного животного.

вскрытой полости тела. Подходящие сосуды наполнены кровью. Яичники выросли приблизительно в 6—8 раз и представляли эффектное цветное зрелище. На неправильной поверхности беловато-желтого цвета выступали мелкие, величиной с горошину, темные синевато-черные бляшки, которые окружены золотисто-желтыми

телями (рис. 76). О значении этих данных для реакции на беременность указания будут даны в приложении I.

Разрез через влагалище (рис. 74) обнаруживает у животных, обработанных проланом, сильное увеличение мускулатуры и соединительной ткани, т. е. истинный

рост влагалища. Еще импозантнее различия в матке (рис. 75). Трудно представить, что вообще возможно подобное действие на инфантильную матку. Особенно пужно обратить внимание на разросшуюся полипозную слизистую матки, на многочисленные митозы в эпителии и сильное наполнение слизистой оболочки кровью — картина *прегравидной слизистой матки!* В яичниках контрольных животных видно множество мелких фолликулов. Эти примордиальные фолликулы проланом превращаются в готовые лопнуть фолликулы (рис. 77) или исчезают, иногда оттесняются к краю. Яичники содержат многочисленные блютпункты, т. е. наполненные кровью, отчасти лютеинизированные, крупные фолликулы, так же как и желтые тела (рис. 77—80). Подобных, экспериментально вызванных изменений мы никогда не находим у инфантильных кроликов<sup>1</sup>. При сильном увеличении лютеинизированных фолликулов видно, что клетки гранулезы и theca сильно разрослись, причем особенно хорошо развиты клетки theca (рис. 80). Действие пролана на кроликов, которые спонтанно не овулируют, особенно показательное. Реакция в принципе такова же, как и у мышей и крыс, только она еще сильнее и проще схватывается макроскопически.



Рис. 76. Действие пролана на инфантильного кролика:

*a* — после 5-дневного воздействия проланом, *b* — после 14-дневного воздействия.

При опытах с кроликами я бы особенно выдвинул действие на слизистую оболочку матки. *Пrolan A мобилизацией фолликулина приводит к разрастанию в пролиферационной фазе. При длительном введении возникает гиперплазированная слизистая оболочка. Prolan B мобилизацией прожестина вызывает прегравидное разрастание слизистой.* Аллен и Корнер проводили свои опыты с прожестином (см. гл. 18) на половозрелых кроликах. Так как мне удалось проланом вызвать прегравидное преобразование слизистой оболочки также и у инфантильных

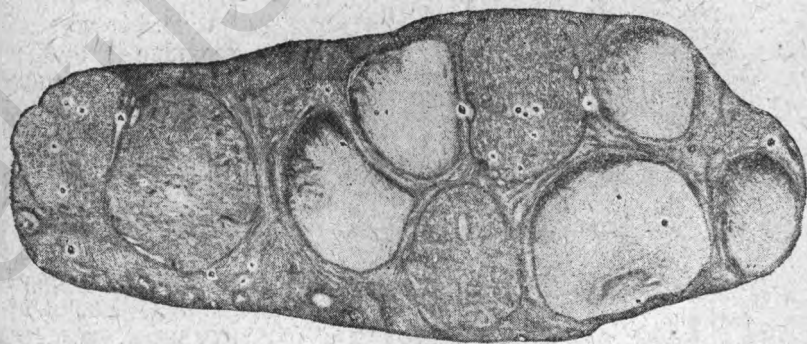


Рис. 77. Действие пролана на яичники инфантильного кролика. Срез содержит 5 крупных, частью готовых лопнуть фолликулов (пролан А) и 4 желтых тела (пролан В).

кроликов, то это мне кажется точным доказательством того, что пролан вызывает образование желтого тела, далее, что здесь дело идет о желтых телах, функционирующих, продуцирующих гормон, под действием которого совершается прегравидная перестройка слизистой оболочки матки. Я подчеркиваю это потому, что Ф р е и-

<sup>1</sup> Блютпункты иногда появляются у кроликов и спонтанно (см. стр. 137).

к е л ь в свое время (см. стр. 136) обозначал желтые тела, возникшие в результате действия пролана, как образования неэндокринного характера.

#### ДЕЙСТВИЕ ПРОЛАНА А И В НА ПОЛОВОЗРЕЛЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ

Исследования были проведены на половозрелых крысах, у которых ежедневным просмотром мазков из влагалища было установлено, что они имеют регулярный



Рис. 78. Действие пролана на яичники инфантильного кролика (10-дневная обработка 1500 К. Е.). Примордиальные фолликулы оттеснены к краю. Видны 4 лутенизированные фолликула с кровоизлиянием в фолликулярную полость (блютпункт).

Рис. 79 представляет а — в увеличенном виде.

половой цикл. Тогда им ежедневно инъцировали от 10 до 50 К. Е. пролана из мочи беременных, который представляет собой смесь А и В. Проведя опыт в течение 3—4 недель, я нашел следующие три типа реакции (Б. Ц о н д е к, не опубликовано):

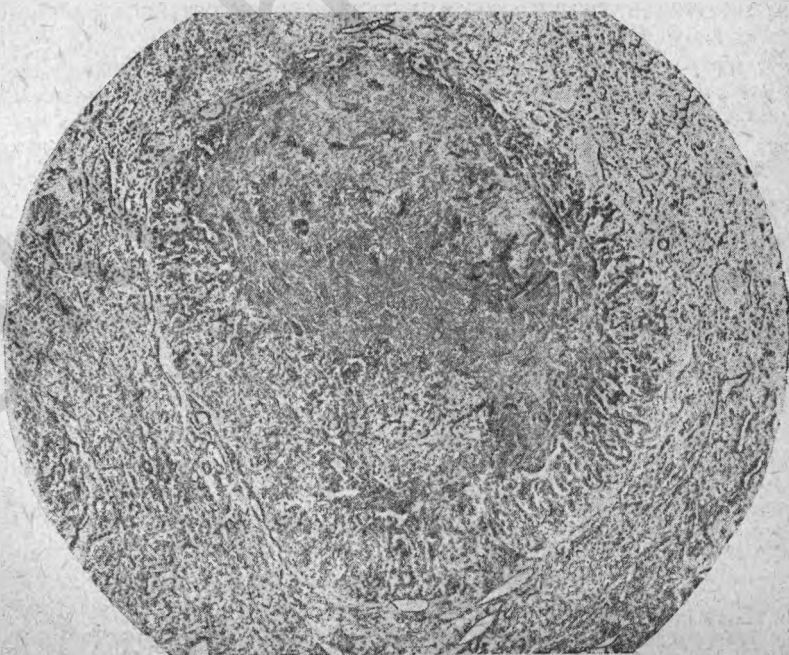


Рис. 79. Крупный лутенизированный фолликул (рис. 78-а), сильно увеличенный, как специфическое действие полана.



а) длительный эструс с длительной стадией чешуек, большая стекловидная матка, гиперплазированные яичники с массовым образованием крупных фолликулов, причем могут присутствовать отдельные желтые тела;

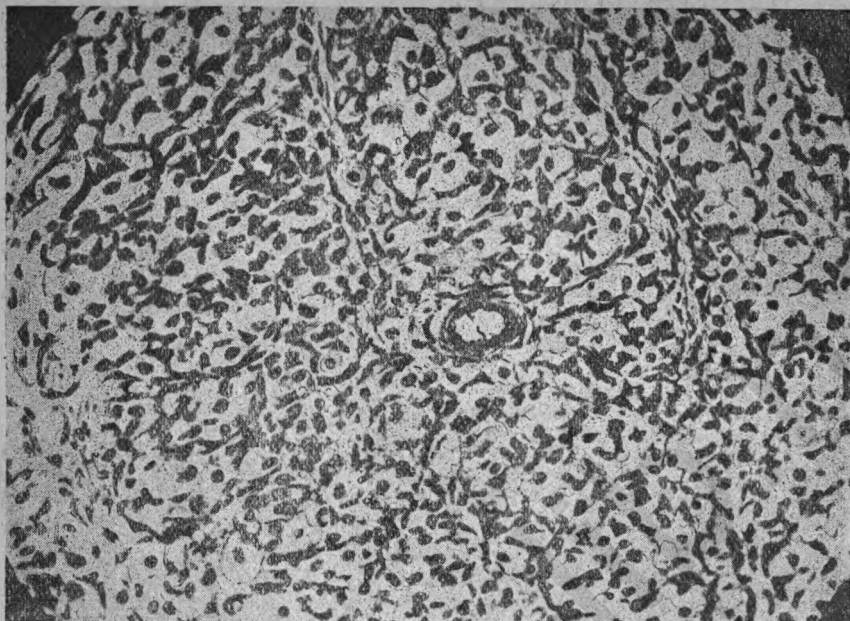


Рис. 80. Часть рис. 79 при сильном увеличении. Разрастание theca после введения пролана.

б) нерегулярный цикл с меняющимся влагалищным секретом, большая матка с прегравидной слизистой оболочкой, большие яичники с кровяными точками и желтыми телами (рис. 81);

в) приостановка течкового цикла, изменчивая величина маток (см. стр. 199), прегравидная слизистая, диэстральный влагалищный секрет, большие яичники с массовым образованием желтых тел и кровяных фолликулов.

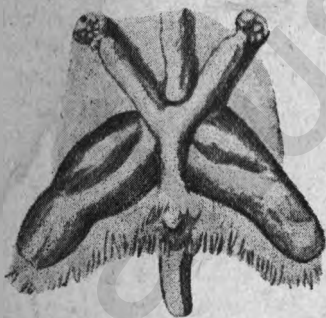


Рис. 81. Хроническое введение пролана А и В половозрелой мыши. Несмотря на торможение овариального цикла матки большие. Яичники содержат многочисленные желтые тела и отдельные блотпункты.

Я думаю, что эти разнообразные реакции должны быть отнесены за счет различного содержания пролана А и В в растворах, так что созревание фолликулов и лютеинизация конкурировали между собой. Особенно замечателен тот факт, что несмотря на разнообразное действие на эструс, матки во всех опытах были в той или другой степени увеличены и цианозно окрашены.

В некоторых опытах я вводил в течение 6 недель половозрелым крысам большие количества пролана (до 25 000 К. Е. А и В). Матки при этом были малы, в яичниках обнаружены многочисленные желтые тела. Яичники же были не так велики, как у подопытных животных, которые получали пролан только 2 недели! Здесь мы приближаемся к данным Ивенса относительно маленьких маток и преобразования яичника в лютеиновое тело.

Кажущиеся противоречия между результатами Лонга и Ивенса (см. стр. 199) и моими данными теперь увязываются воедино. Ивенс испытывал в дли-

тельном опыте (несколько месяцев) экстракт из передней доли, который содержит общее вещество роста и лютеинизирующий гормон. Так, он получал гигантских животных с лютеинизированными яичниками и маленькой маткой. Если бы я был знаком с данными Ивенса относительно тормозящего влияния передней доли

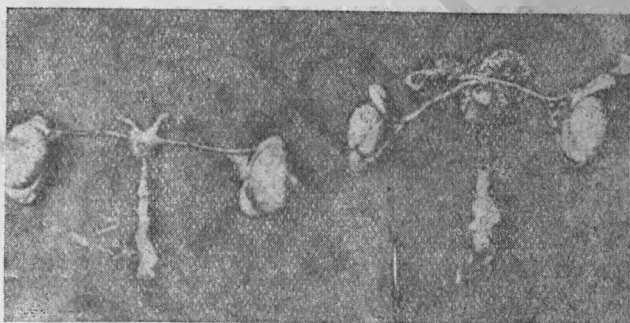


на овариальную функцию, то я может быть совсем не провел бы моих опытов, так как меня занимала проблема возбуждения овариальной функции. В кратковременных опытах я мог показать *стимулирующее* влияние передней доли. Так как я пользовался методом имплантации, я вводил инфантильным мышам оба гормона (А и В) в химически неизмененном виде и таким образом мог установить (см. гл. 19 и 20) в кратковременных опытах триаду биологического действия (HVR I—III).

### ДЕЙСТВИЕ ПРОЛАНА НА МУЖСКИЕ ПОЛОВЫЕ ОРГАНЫ

Если гормон передней доли гипофиза является общим высшим половым гормоном, то следует допустить, что пролан производит стимулирующее влияние и на мужские половые органы. Поэтому с началом моего изучения гипофиза — отчасти совместно с Г. Цондеком и Укко (Уско) — такого же рода опыты проводились как на самках, так и на самцах мышей, причем переднюю долю гипофиза имплантировали в мускулатуру бедра инфантильных самцов. Хотя мы проводили в то время исследование семенников на большом числе животных, мы (3) не пришли к законченному суждению о воздействии *однократной* имплантации передней доли. Во всяком случае, при однократном введении передней доли гипофиза в семенниках не вы-

зывается ничего соответствующего столь бросающимся в глаза морфологическим изменениям в яичнике. Смигел и Ингл (4) наблюдали после трехкратной имплантации передней доли стимулирующее влияние на мужской половой аппарат, а именно увеличение придаточных органов (семенные пузырьки, простата), в то время как в семенниках они не нашли никаких особых изменений. Также Штейнах и Кун (Kun) (5) наблюдали после 12-дневной обработки инфантильных крыс экстрак-



Контрольное животное      Проланализированное животное.

Рис. 82. Действие пролана на мужские половые органы, особенно на увеличение простаты и семенных пузырьков.

том из передней доли гипофиза преждевременное половое созревание, причем были увеличены не только придаточные органы, но также и семенники и penis. Фельс (6) основывался в своих опытах на полученных нами результатах, что сыворотка беременных женщин содержит гормон передней доли (см. стр. 232). После повторных инъекций сыворотки беременных он нашел у инфантильных животных уменьшение семенников, но при этом интерстициальная ткань была увеличена. Придаточные органы были ясно увеличены. Уменьшение семенников Фельс относит за счет фолликулина, который также находится в сыворотке. Для выяснения этого вопроса целесообразно работать со смесью гормонов, которые, помимо того, находятся в сыворотке, содержащей много неспецифических веществ. Этим ставится под вопрос четкость данных. Представление Видла (7), что гормон передней доли оказывает тормозящее действие на мужской организм (отставание роста семенников) не может быть правильным, так как это наблюдение противоречит всем остальным.

Мы видели, как выше было разъяснено, что однократная имплантация передней доли гипофиза не производит никакого действия на мужской половой аппарат. Нельзя получить эффекта введением одной единицы пролана. Но если мы инъцировали крысам в течение нескольких дней несколько единиц пролана, то получали несомненный эффект. *В то время как семенники по размеру и весу увеличивались незначительно, добавочные органы поразительно увеличивались.* Это относится к простате и семенным пузырькам, которые после 6-дневной инъекции дали прирост в 2—3 раза, после 10—14-дневной инъекции дали прирост приблизительно в 5 раз. Семенные пузырьки стали похожи на гребень петуха (рис. 82). Принципиально важным является

тот факт, что пролан не оказывает влияния на семенники, а у кастрированного животного — на добавочные органы, что, следовательно, и у мужских особей действие идет только через половые железы. Это мне кажется доказательством того, что гонадотропный гормон передней доли также и у мужских особей является высшим половым гормоном.

Далее, я пытался выяснить механизм действия пролана на мужской половой аппарат, но в то время прекратил исследования, потому что суждение по семенникам (сперматогенез, действие на межучочные клетки и т. д.) мне казалось слишком затруднительным, так как здесь необходимо было исследование специалиста. Поэтому я предложил профессору Евгению Ф и ш е р у, директору Института антропологии в Далеме, разрешить провести эти специальные исследования в его институте. При этом Б е т е р с (8) пришел к следующим результатам:

Исследования были проведены на инфантильных крысах, причем оказалось, что мужские половые органы крысы чувствительнее к пролану из мочи беременных, чем органы мыши, что согласуется с моими исследованиями относительно действия пролана А на яичник. Борст, Додерлейн и Гостимирич (Borst, Döderlein и Gostimirovic (9), которые опубликовали исследования по влиянию пролана

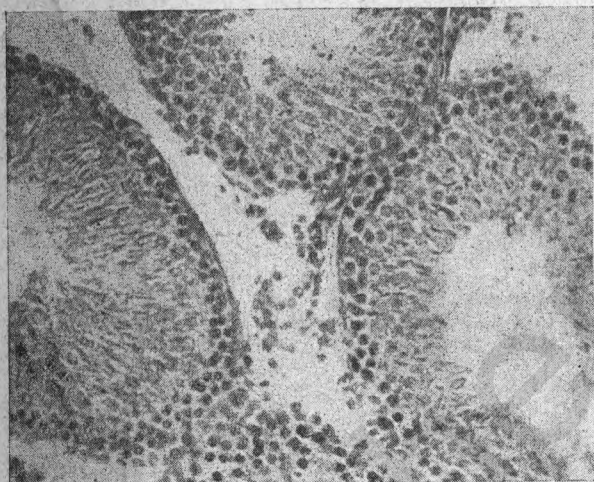


Рис. 83. Инфантильные семенники 7-недельной крысы. Эпителий в покое, начинающееся образование спермиев.

на семенники, проводили эти исследования на инфантильных мышах и пришли в основном к тем же выводам, что и Бетерс.

Исследование пролана (Бетерс) было предпринято в круглых цифрах на 200 подопытных животных. Чтобы по возможности избежать колебаний в степени зрелости зародышевой железы, подопытных и контрольных животных брали из одного помета.

1. Действие пролана на инфантильные, недифференцированные семенники (12—20-дневные животные, 1—300 К. Е. пролана А и В из мочи беременных).

После обработки проланом 12-дневные самцы крыс дают иррегулярную гистологическую картину семенника: в базальном слое многочисленных канальцев появляются переходные формы к спермиогониям и клеткам Сертоли, а также дефинитивные спермиогонии, которые заметны по своему темному ядру с пылевидно распределенным хроматином. Часто видны фигуры ядерного деления. В ряде канальцев нельзя заметить никаких изменений.

Яснее становятся различия у 20-дневных животных. Здесь контрольные животные обнаруживают перестройку к дефинитивному спермиогенезу. Наряду с этим присутствует инфантильный клеточный тип и переходные формы к клеткам Сертоли и спермиогониям. Центральная часть канальцев наполнена дегенерирующими первичными половыми клетками (абортивные спермиогонии). У животных, обработанных проланом, примерно в половине канальцев обнаруживается такая же картина, но между ними вкраплены канальцы в совершенно ином состоянии. Абортивные спермиогонии исчезли. Два или три слоя индифферентных семенных клеток, прерываемых на большем или меньшем пространстве спермиогониями и клетками Сертоли, выстилают капальцы, середина которых свободна от клеток и которые случайно обнаруживают ясную полость. Эти опыты четко демонстрируют импульс к развитию, который пролан дает инфантильному семеннику.

2. Действие пролана на инфантильный созревающий семенник (от 12 до 40 дня жизни, обработанные в пределах 150 К. Е. А и В).

Контрольные животные выявляют нормальный спермиогенез, все стадии от спермиогоний до пресперматид, но не спермиев. Подопытные животные дают совершенно иную картину. Часть канальцев обнаруживает разрыхленный основной слой со спермиогониями, за ним следует от одного до двух рядов спермиоцитов в стадии

синапса, затем идут (часто совершенно выстилая полость) спермиоциты в очень разрыхленной стадии спиремы, отчасти переменяющиеся с пресперматидами.

Животные, которые после начала дефинитивного спермиогенеза с 24-го дня обработаны маленькими дозами, также обнаруживают увеличенное образование клеток и многочисленные митозы, но не преждевременное образование спермиев.

Тот же опыт, проведенный на животных в возрасте на одну неделю старше (в возрасте 6 недель), дает опять усиленную продукцию клеток и клеточное деление (митозы), но никакого влияния на спермиогенез, наступающий в это время у контрольных и у опытных животных (рис. 83 и 84). В ряде случаев была установлена ясная задержка спермиогенеза, точнее побуждение к образованию сперматид и задержка спермиообразования (рис. 85).

Повышение общей дозы до 500—10 000 К. Е. пролана (распределенных на 10 инъекций) приводит к форсированию этих процессов, следствием чего являются тяжелые картины повреждения, которые Б о р с т описал уже на мышах: дикая беспорядочность с отторжением отдельных клеток и целых групп зародышевого эпителия, многоядерные образования гигантских клеток (как следствие форсированного деления ядра). Иногда оказывается, что весь просвет наполнен погибающими клеточными массами, в канальцах клеточный слой *membrana propria* оказывается прерванным или обнаруживает регрессивные изменения (рис. 87). Часть канальцев все еще дает нормальную картину.

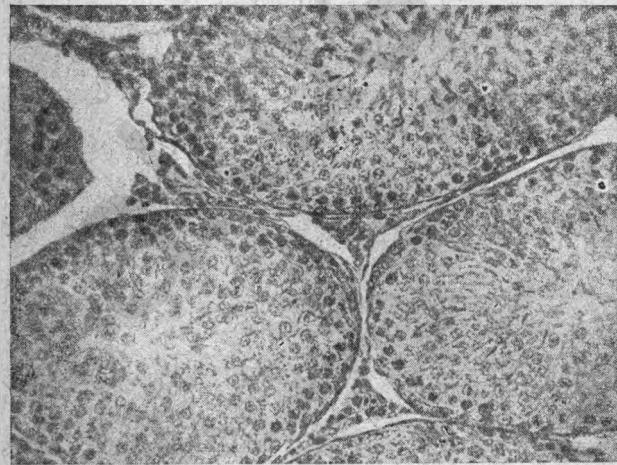


Рис. 85. Возбуждение образования спермид и задержка выработки спермиев проланом (200 К. Е.) в инфантильных семенниках 7-недельной крысы (по Бетерсу).

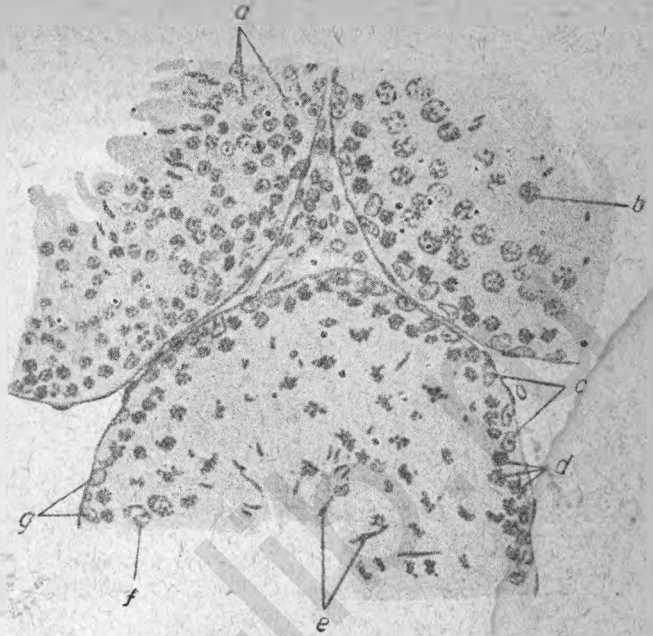


Рис. 84. Возбуждение образования митозов в инфантильном семеннике крысы под действием пролана (200 К. Е.). Незначительное образование спермиев:

*a* — спермиды, *b* — преспермиды, *c* — клетки Сертоли, *d* — спермиоциты в синапсе, *g* — резервные спермиогонии, *f* — спермиоциты в стадии спиремы, *e* — головки спермиев.

Опыт 18, животное Ф 1 (6-недельного возраста) (по Бетерсу).

Иногда оказывается, что весь просвет наполнен погибающими клеточными массами, в канальцах клеточный слой *membrana propria* оказывается прерванным или обнаруживает регрессивные изменения (рис. 87). Часть канальцев все еще дает нормальную картину.

3. Действие пролана на межяичниковую ткань. Крысы имеют чрезвычайно незначительно развитую межяичниковую ткань, прежде всего в инфантильных и недавно созревших семенниках. Между канальцами и вдоль кровеносных сосудов находятся лишь немногочисленные клетки.

В то время как у животных с недифференцированными семенниками (12—20-дневного возраста) не может быть установлено никакого изменения интерстициальной ткани после обработки проланом, у крыс с созревающими зародышевыми клетками

дышевыми железами (21—35-дневного возраста) после 10-дневной обработки малыми дозами пролана обнаруживают незначительное увеличение интерстициальных клеток. Если применяют высокие дозы пролана (100—10 000 К. Е. А и В), то обнаруживают огромное влияние на интерстициальную ткань. Плотнo прилегающие друг к другу канальцы семенника широко раздвигаются большой сетью тяжелой интерстициальной ткани, которые могут достигать толщины канальцев (рис. 87—89). Поскольку Ф е л с , Ш т е й н а х и К у н, так же как и Б о р с т, наблюдали после инъекции экстрактов из передней доли гипофиза, сыворотки беременных, так же как и пролана, действие на интерстициальную ткань, следует считать твердо установленным, что *передняя доля гипофиза влияет не только на генеративную, но и на интерстициальную ткань семенника.*



Рис. 86. Инфантильный семенник 4-недельной крысы. Слабо развитая межтубочная ткань. Контрольное животное к рис. 87.

*a* — покоящиеся спермиогонии, *b* — спермиды, *c* — спермиды в синансе.



Рис. 87. Сильное разрастание интерстициальной ткани с тяжелым повреждением герминативных клеток в инфантильных семенниках крысы 4-недельного возраста после повышенных доз пролана (10 000 К. Е.) (Срав. контрольное животное на рис. 86):

*a* — капилляры, *b* — лейдиговские клетки, *c* — дегенер. спермиогонии, *d* — покоящиеся спермиогонии, *e* — митозы в межтубочной ткани, *f* — регрессивный метаморфоз индифферентных клеток.

Схематические рисунки демонстрируют у инфантильных контрольных животных минимальное (рис. 88), у самцов, обработанных проланом (10 000 К. Е.), — максимальное разрастание межтубочной ткани (рис. 89).

4. *Действие пролана на величину семенников и придаточных органов.* В то время как 8—14-дневной обработкой малыми дозами пролана (по 2—5 К. Е. А и В) можно оказать ясно выраженное действие на придаточные органы, особенно на простату, и прежде всего на семенные пузырьки, нигде незаметно какого-либо, бросающегося в глаза действия на семенники (см. стр. 185). При определении веса я получил колеблющиеся результаты, иногда меньший, а иногда более высокий вес, чем у контрольных животных. Но если применять высокие дозы пролана (10 раз по 100, или 10 раз по 1 000 К. Е.), то можно наблюдать сильное увеличение роста семенников, которое уже после 10-дневной обработки выражается в 70-процентном повышении веса.



Проведенные по моему предложению Бетерсом исследования дали следующее (табл. 32):

Таблица 32

*Влияние больших доз пролана на мужские половые органы*

Инфантильные крысы	Вес семенников (в г)			Вес придаточных органов (придатка, семенных пузырьков, простаты, жировых тел, опорожненного мочевого пузыря) (в г)
	правого	левого	общий вес	
А (контроль) . . . . .	0,175	0,180	0,355	0,470
В (10 × 100 К. Е. пролана) . . . . .	0,170	0,200	0,390	0,840
С (10 × 1000 К. Е. пролана) . . . . .	0,300	0,305	0,605	1,170

При применении больших доз пролана увеличение половых органов было заметно уже прижизненно. Семенники лежат в сильно выпяченном и натянутом скротальном мешке; аппарат пениса и промежность, так же как и эпидидимис и

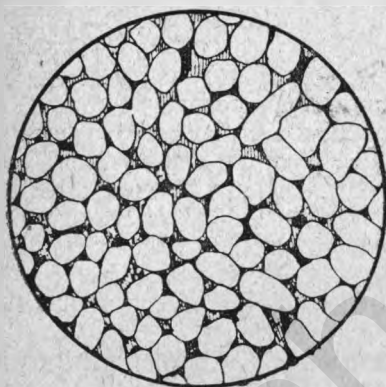


Рис. 88. Схематический рисунок поперечного разреза через нормальный инфантильный семенник (4-недельный); белое — канальцы, черное — межклеточная ткань, заштриховано свободное пространство.

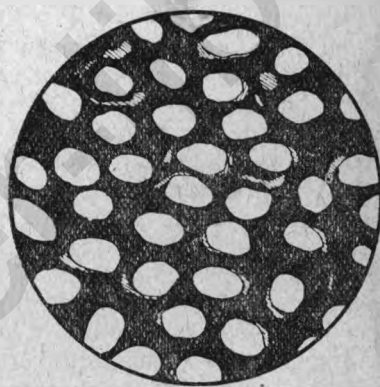


Рис. 89. Схематический рисунок поперечного разреза через инфантильный семенник (4-недельный) после воздействия повышенной дозы пролана (10 000 К. Е.).

жировые тела, ясно увеличены. Увеличение веса семенников происходит за счет увеличения массы межклеточной ткани, менее или лишь в слабой степени увеличен герминативный отдел.

Настоящие исследования в согласии с работами Борчена показывают, что пролан оказывает действие на созревание мужских половых органов. Прежде всего возбуждается генеративный отдел семенника, при высоких дозах доходит до разрастания интерстициальной ткани. Семенник значительно менее чувствителен к гонадотропному гормону, чем яичник. Чтобы достигнуть ясного действия на мужской половой аппарат, нужно применять значительно более высокие дозы, чем у самок.

Следовало бы подчеркнуть, что нам в то время не удалось вызвать проланом окончательного спермиогенеза у инфантильных млекопитающих (данные по птицам см. ниже). Но С м и с и Л е о н а р д сообщили недавно (см. стр. 173), что они вызывают проланом спермиогенез у молодых гипофизектомированных крыс.

Я изготовил препарат пролана из мочи карциноматозных, который в основном содержал пролан А и только следы пролана В. Несмотря на введение 2 000 К. Е.



этого препарата пролана А нельзя было показать увеличения интерстициальной ткани! Следовательно, пролан А не действует на интерстициальную ткань. Тем самым я считал бы вероятным предположить, что: 1) пролан А стимулирует генеративный аппарат, 2) пролан В стимулирует интерстициальный аппарат и придаточные органы.

Напротив, Краус (10) предполагает, что увеличение придаточных органов и разрастание межтучной ткани вызывается проланом А.

Еще следовало бы упомянуть, что семенники взрослых крыс также не обнаруживают никакого изменения в морфологической картине (зародышевой и межтучной ткани). Способность к размножению подобных животных нарушена.

Относительно действия пролана на половые органы *сенильных* самцов будет указано на стр. 198.

## ДЕЙСТВИЕ ПРОЛАНА НА ПТИЦ И ХОЛОДНОКРОВНЫХ

Перечисленные до сих пор исследования по влиянию гонадотропного гормона передней доли на половую функцию были проведены на людях и млекопитающих. Мне кажется важным установить, появляется ли это действие у всех организмов, т. е. идентичен ли гормон у разных видов животных. Поэтому я (11) инъцировал инфантильным голубям и курам большие количества пролана из мочи беременных, но не мог установить в яичниках какого-либо действия на созревание. Большое количество пролана (до 2 500 К. Е.) было также неактивно. Я пахожусь в этом отношении в согласии с Ридлом и Флеммоном (Riddle u Flemion) (12), которые не могли установить увеличения веса у инфантильных животных после интраперитонеальной инъекции вытяжек из передней доли гипофиза крупного рогатого скота, в то время как гомопластической трансплантацией передней доли от взрослых голубей инфантильным можно было получить некоторый эффект роста.

Из этих опытов вытекает, что ни проланом из мочи беременных, ни вытяжками из передней доли гипофиза млекопитающих (прозилан) нельзя стимулировать яичники инфантильных птиц. Причина этого отрицательного эффекта лежит не в яичниках птиц, как это следует из того, что гонадотропный эффект у инфантильных животных может быть достигнут гомопластической пересадкой. Согласно этому представляется вероятным предположение, что гонадотропный гормон человека и млекопитающих не идентичен с таковым у птиц.

Но в противоположность этому гонадотропный гормон из передней доли (прозилан) может стимулировать *семенники* инфантильных птиц, семенники растут и в них продуцируется мужской половой гормон, что проявляется в росте гребня петуха. Пролан же из мочи беременных не действует и на птичьи семенники (см. стр. 174). Мы не знаем, почему гормоном передней доли гипофиза (прозиланом) можно воздействовать гонадотропно не на женские, а лишь на мужские половые железы птиц<sup>1</sup>.

Высказанное выше предположение, что гонадотропный гормон людей и млекопитающих, с одной стороны, и птиц — с другой, между собой химически не идентичны, несправедливо, так как прозилан от млекопитающих воздействует гонадотропно на половые железы птиц.

*Яйценоскость кур.* Чтобы установить действие гонадотропного гормона на яичник половозрелых птиц, я испытывал действие пролана на поскость кур. При этом оказалось, что вследствие добавления пролана к куриному корму яйценоскость могла быть повышена. К этому выводу пришел также Венер (Wehner) (13). Растворенный в воде пролан примешивался к влажному мягкому корму и скармливался ежедневно по одному разу. При этом обнаружилось повышение яйценоскости на 20%. Доза пролана, необходимая для этого эффекта, составляет 5—10 К. Е., с малыми дозами действия не было достигнуто. Уже Кларк (14) установил, что повышение яйценоскости может быть достигнуто скармливанием вещества перед-

<sup>1</sup> В нашей лаборатории Маргвелашвили высокими дозами тыворотки жеребой кобыды получил значительную стимуляцию яичника и всей половой системы курочек (Ред. М. З.).

пей доли. После ежедневного введения высушенного порошка передней доли телят (соответствующего 20 мг свежего вещества передней доли) через неделю наступало повышение яйценоскости. Эти данные были подтверждены Г у т о в с к а (Gutowska) (15). Ежедневно по разу в день в желатиновой капсуле вводили 0,6—0,8 г порошка высушенной ацетоном передней доли гипофиза. После одномесячного кормления была установлена повышенная яйценоскость и повышение веса тела. Вскрытие дало увеличение числа и размера фолликулов яичника. По проведенным до сих пор исследованиям получается, следовательно, что как проланом из мочи беременных, так и веществом передней доли (прозилан) можно вызвать повышение яйценоскости, обусловливаемое стимулированием яичника. В противоположность этому было указано У о к е р о м (Walker) (16) и подтверждено Н е т е р о м (Noether) (17), что инъекции экстракта из передней доли задерживают яйценоскость. Это действие по Н е т е р у (18) сводится не к гонадотропному, а к присутствующему в экстракте тиреотропному гормону передней доли. Задержку образования яиц вызывают также другие гормоны. Так, Ш е л л е р и Г е р к е (Gehrke) (19) могли установить уменьшение числа яиц у большинства птиц уже через несколько дней после инъекции гормона желтого тела (прожестина) и мужского полового гормона (5 петушиных единиц), в то время как фолликулин влияния не оказывал. Действительно ли тормозящее действие, устанавливаемое после инъекции гормонов, является следствием введенных гормонов, мне кажется сомнительным, и столь опытный птицевод, как В е н е р, объясняет задержку яйценоскости только инъекцией как таковой. В результате ежедневно повторявшихся вылавливаний и инъекций птицы становились так пугливы и беспокойны, что это не могло не отразиться на яйценоскости. Известно, что яйценоскость кур сильно поддается воздействию внешних условий, вызывающих беспокойство; интенсивно несущееся животное прекращает кладку даже в результате перенесения на ночь в новый сарай и вновь возобновляет яйцекладку только через 10—14 дней. Из опытов З а в а д о в с к о г о (20) вытекает, что яйценоскость кур можно задержать гормонально, ибо он мог вызвать торможение яйценоскости кормлением высушенным веществом щитовидной железы.

Суммируя, получаем: гонадотропным гормоном (пролан, прозилан) нельзя стимулировать еще не функционирующий яичник инфантильных птиц, но, повидимому, можно стимулировать уже функционирующий яичник зрелой птицы, что проявляется в повышенной яйцекладке. Последняя может быть задержана гормоном щитовидной железы, а также и другими гормонально активными веществами.

Семенники инфантильных птиц могут быть стимулированы не проланом, а прозиланом.

*Опыты на холоднокровных.* Я имплантировал<sup>1</sup> гипофиз от взрослой самки водяной лягушки (*Rana esculenta*) инфантильным мышам и крысам, причем каждое животное получало от одного до трех гипофизов лягушки. На половом аппарате мышей и крыс ни в коем случае нельзя было установить действия в смысле Н V K I—III. Следовательно, веществом гипофиза холоднокровных нельзя воздействовать на яичник теплокровных. Но в гипофизе холоднокровных продуцируется гонадотропный гормон, как это вытекает из исследований О. М. В о л ь ф а, который осенью (в ноябре) мог вызвать овуляцию у лягушек (*Rana ripiens*) трансплантацией в лимфатический мешок передней доли гипофиза животных того же вида, так что матка была сплошь заполнена яйцами. У мужских особей был вызван рефлекс обхватавания.

Пролан у лягушек был также неактивен, как и лягушачий гипофиз у грызунов. Совместно с Ф. Л е в и были обработаны проланом А (из мочи карциноматозной) и проланом А и В (из мочи беременных) бурая лягушка (*Rana fusca*) и зеленая съедобная лягушка (*Rana esculenta*), но не удалось вызвать каких-либо явлений точки. Яйца не переходили в нижнюю часть мюллеровых каналов, в так называемую матку, даже после нескольких дней обработки проланом. Самцы не проявляли

<sup>1</sup> П и этих исследованиях мне помогал мой ассистент д-р Г р у н с ф е л ь д [Grunsfeld, Arch. Gynäk. 144, 133 (1930)].

обхватывательного рефлекса. Подобного же рода отрицательные результаты с проланом мы получили и на инфантильных аксолотлях. В противоположность этому, инъекция как экстракта из передней доли гипофиза, так и пролана южно-африканским черепахам, живущим в теплой воде (*Xenopus laevis*), вызывает овуляцию с выходом яиц через клоаку [Хогбен (Hogben), Беллербби, Шапиро и Цваренштейн (Zwarenstein)] (см. приложение I).

Опыты на холоднокровных дают следующее:

Гипофиз лягушки содержит гонадотропно-активное вещество, которое не действует на теплокровных, из чего быть может можно заключить об известном химическом различии гормонов у теплокровных и холоднокровных животных. В то время как в применении к бурой лягушке (*Rana fusca*) и к зеленой лягушке (*Rana esculenta*) пролан неактивен, он хорошо действует на живущих в теплой воде южно-африканских черепах (*Xenopus laevis*). Действие пролана у теплокровных, следовательно, зависит от видовых отличий холоднокровных. Это обстоятельство показывает нам, насколько нужно быть осторожным при обобщении заключений.

### ДЕЙСТВИЕ Фолликулина и пролана на органы размножения летучей мыши во время спячки

Вопрос о влиянии полового гормона на органы размножения животных, впадающих в зимнюю спячку, интересует меня с различных точек зрения. К исследованиям (21), проведенным в 1924 г., меня побудило сообщение Адлера (22) о том, что он смог пробудить от зимнего сна ежа инъекцией вытяжки из щитовидной железы. При моих исследованиях я нашел, что дело заключается не в природе инъцируемого экстракта, а в том, что это поразительное действие основано только на температурном раздражении. Такой же эффект, как с экстрактом из желез, я мог получить и физиологическим раствором поваренной соли, но только тогда, когда температура инъцируемой жидкости была ниже или по крайней мере на  $8^{\circ}$  выше ректальной температуры. Опыты производят большое впечатление. Реакция начинается спустя 2 часа после инъекции, причем температура тела, которая никогда не падает ниже  $+2^{\circ}$ , поднимается до  $6-8^{\circ}$ , в то время как число дыханий повышается с 8 до 18. Через 4 часа температура тела повышается уже до  $20^{\circ}$ , дыхание становится прерывистым, чрезмерно ускоренным (80 в минуту). Через 10—15 часов после инъекции еж пробуждается, бегаёт вокруг, ищет пищу, дышит спокойнее (8 в минуту). Температура тела держится постоянно около  $32^{\circ}$ . Приблизительно через 24 часа после инъекции еж опять свертывается в шар и постепенно опять впадает в глубокий сон. Замечателен тот факт, что еж не пробуждается, если его поместить в теплую комнату на 10 минут. Для этого необходимо более длительное воздействие, по крайней мере, час. Следовательно, этот чрезвычайный биологический эффект, который выражается в сильном повышении жизненных процессов, так что в течение нескольких часов достигается повышение температуры тела на  $30^{\circ}$ , можно вызвать просто впрыскиванием охлажденного или слегка подогретого водного раствора. Я упоминаю об этих опытах потому, что они побудили меня к выяснению вопроса, можно ли привести в действие покоящуюся овариальную функцию во время спячки и, особенно, удастся ли вызывание овуляции.

В главе 22 мы видели, что разрыв фолликула зависит от функции передней доли гипофиза, что введением экстракта передней доли гипофиза (прозилана) или пролана можно экспериментально вызвать разрыв фолликулов. При этом выделение гормона передней доли гипофиза, приводящего к разрыву у некоторых животных (кролик, кошка, хорек), следует только в результате экзогенного раздражения, вызванного спариванием. Без сомнения, среди экзогенных факторов играет роль также и климат, и температура. Из клинического опыта мы знаем, что у женщин в результате перемены климата могут на долгое время прекратиться менструации или прекратиться аменоррея<sup>1</sup>. Я наблюдал несколько случаев обусловленной

<sup>1</sup> Замечание при корректуре. В Палестине у женщин, переселившихся из Европы, часто наступают овариальные нарушения, обусловленные климатическими влияниями.

климатом аменорреи полифолликулярного типа, основанной на персистенции фолликулов.

Можно ли действительно климатическим воздействием вызвать разрыв фолликула? Для экспериментального выяснения этого вопроса мне особенно перспективными казались опыты на летучих мышах.

Обычно в поябре летучие мыши впадают в зимний сон. Сбившись в кучи, они висят в пещерах или подвалах. Температура тела быстро падает и сравнивается с внешней температурой, она примерно на  $2^{\circ}$  выше, чем температура воздуха. Пойкилотермное животное становится гетеротермным. Перед зимней спячкой происходит копуляция, но не оплодотворение. Сперма сохраняется в полости матки всю зиму. Затем весной спонтанно созревает яйцо и находит в полости матки сперматозоидов, способных оплодотворять.

Весной 1933 г. я провел следующий опыт (24). Летучие мыши, которые спали в подвале при температуре  $4^{\circ}\text{C}$  в особых клетках, были зареанотозированы. Были вскрыты маточные трубки, из полости матки платиновой петлей извлекали каплю жидкости и переносили в рингеровский раствор. Интересно наблюдать, как в капле

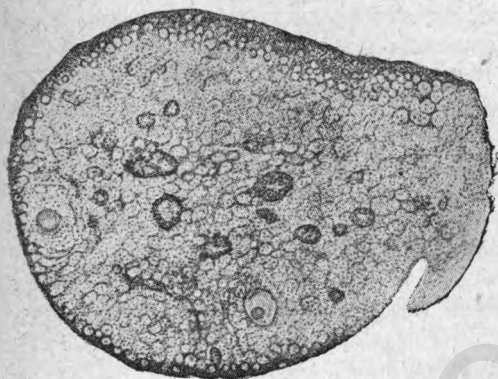


Рис. 90. Яичник летучей мыши во время зимней спячки. Только мелкие фолликулы.



Рис. 91. Яичник летучей мыши во время зимней спячки. Крупный фолликул с центрально лежащим яйцом.

секрета, извлеченной из давно спящего, холодного животного плавится масса живых энергично движущихся сперматозоидов. Температура применяемой жидкости имеет второстепенное значение. Сперматозоиды движутся в жидкости как при  $37^{\circ}$ , так и при  $5^{\circ}\text{C}$ . Но у меня получилось впечатление, что более низкая температура рингеровского раствора ( $5-10^{\circ}$ ) повышает подвижность сперматозоидов. Человеческие сперматозоиды также обнаруживают оптимум подвижности не при температуре тела, а при  $10-15^{\circ}\text{C}$ . То, что семенники лежат вне полости тела, в скротальном мешке, где температура более низкая, должно быть целесообразным приспособлением [Хэммонд и Уолтон (Hammond и Walton), Мур (Moore), Крю (Crew), Клаус (Klaus)].

Я полагаю, что сперматозоиды в матке летучей мыши перезимовывают в свободно-подвижном состоянии, во всяком случае, тотчас же по извлечении из полости матки сперматозоиды обнаруживают полную подвижность. Следовало бы отметить, что я мог обнаружить сперматозоидов в полости матки только у части животных, чаще же матка была свободна от них.

Интересно наблюдение над яичниками. Они лежат в виде маленьких образований рядом с проксимальным концом маточной трубки. Иногда, вследствие больших скоплений жира, который летучая мышь откладывает в полости живота на зимний сон, они едва различимы. Яичники отличаются таким интенсивно желтым цветом, которого я еще до сих пор не видал в яичнике млекопитающих. Желтый цвет, как я полагаю, обусловлен отложением каротиноида, что должно было бы указывать на отношение витамина к половой функции, как на это впервые обратил внимание Г. Ф. Эйлер, по красящее вещество не может паходиться, как

у других животных, в желтом теле, так как яичник летучих мышей не содержит желтых тел. Красящее вещество находится диффузно распределенным во всем яичнике.

Большое количество яичников было исследовано в сериальных срезах. При этом обнаружилось, что один яичник постоянно находится в покое и состоит только из примордиальных фолликулов (рис. 90), в то время как во втором яичнике находится большей частью один, изредка два увеличенных фолликула. Яйцо лежит чаще в центре фолликула (рис. 91). Желтые тела всегда отсутствуют.

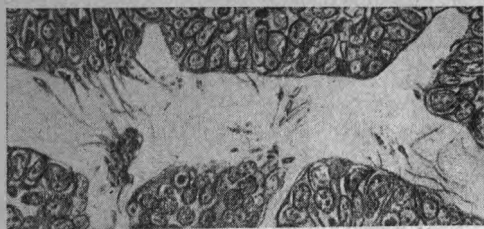


Рис. 92. Сперматозоиды в полости матки летучей мыши во время зимней спячки.

хорошо сохранившихся сперматозоидов. При гистологическом исследовании у части животных находят обильное количество сперматозоидов (рис. 92), но я никогда не видел их в таких больших количествах, когда бы они плотно лежали друг около друга, как это в своей книге описывает Курье. Может быть копуляция перед зимней спячкой происходит только у некоторых животных или сперматозонды преждевременно погибают. Во всяком случае, заметить сперматозоидов в полости матки можно лишь у части животных. Возможно, эти отношения различны у разных видов летучих мышей и в различных местностях.

Можно ли вызвать разрыв фолликулов у летучих мышей в зимнее время изменением температуры? Насколько я знаю из зоологической литературы, это до сих пор отрицалось. Бенеке

наблюдал у летучих мышей, которые зимой содержались при комнатной температуре, исключительно увеличение, но никогда не разрыв фолликула. Я сделал иное наблюдение. В то время как летучие мыши спали в подвале, они были перенесены в лабораторию, где температура была 18—20° С. Ночью животные просыпались и принимали пищу. Через 14 дней я обнаружил у них раннюю беременность с живыми зародышами. Эти данные были получены 23/XII 1932 г. Следовательно, достаточно изменения температуры, чтобы вызвать разрыв фолликула у летучих мышей даже зимой. Яйцо переходит в матку и оплодотворяется присутствующими в пей сперматозоидами. Таким образом, разрыв фолликула вызывается



Рис. 93. Беременность у летучей мыши во время зимней спячки после введения пролана. Рисунок показывает corpus luteum graviditatis, рядом с ним увеличенный фолликул.

экзогенными раздражениями. Тем самым (что важно для клиники), как мне кажется, доказывается, что внешние климатические влияния могут воздействовать на разрыв фолликула. Без сомнения, гормональные факторы здесь также играют существенную роль. Мне, например, удалось вызвать проланом разрыв фолликулов у спящих мышей в середине зимы (декабрь)! Действие было получено 3-кратной инъекцией по 40 К. Е. пролана. Десятью днями позже был обнаружен в одном роге матки



живой зародыш. Рис. 93 показывает соответствующее corpus luteum graviditatis. Следовательно, проланом зимой может быть вызван половой процесс, который физиологически имеет место только весной.

Если летучей мыши инъектировать большие дозы пролана, то наступает не разрыв фолликула, а массовое образование желтых тел (см. рис. 94). При этом интересен факт, что экспериментально можно вызвать несколько желтых тел, хотя в яичниках каждого животного присутствует один, максимум два увеличенных фолликула. Следовательно, примордиальные фолликулы немедленно же превращаются в лютеиновые тела, или же примордиальные фолликулы проланом очень быстро побуждаются к росту и тогда тотчас же преобразуются в лютеиновые тела. Я наблюдал в обоих яичниках одного животного 6—10 желтых тел.

Образованные проланом желтые тела хорошо васкуляризованы, следовательно, способны функционировать, что очевидно также из действия на слизистую матки (рис. 95 и 96). Слизистая оболочка утолщена, железы увеличены и расширены (децидуальное преобразование).

Фолликулином удается достичь ороговения верхнего слоя клеток слизистой оболочки влагалища, точно так же как мы находим это у мышей и крыс в течке. Наступает ли у летучих мышей это ороговение физиологически летом, — я не могу

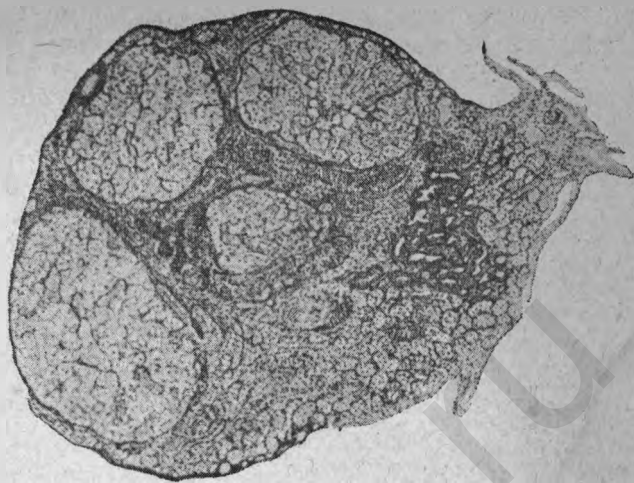


Рис. 94. Несколько желтых тел в яичнике летучей мыши во время зимней спячки после воздействия проланом (соответствующую матку см. на рис. 96).

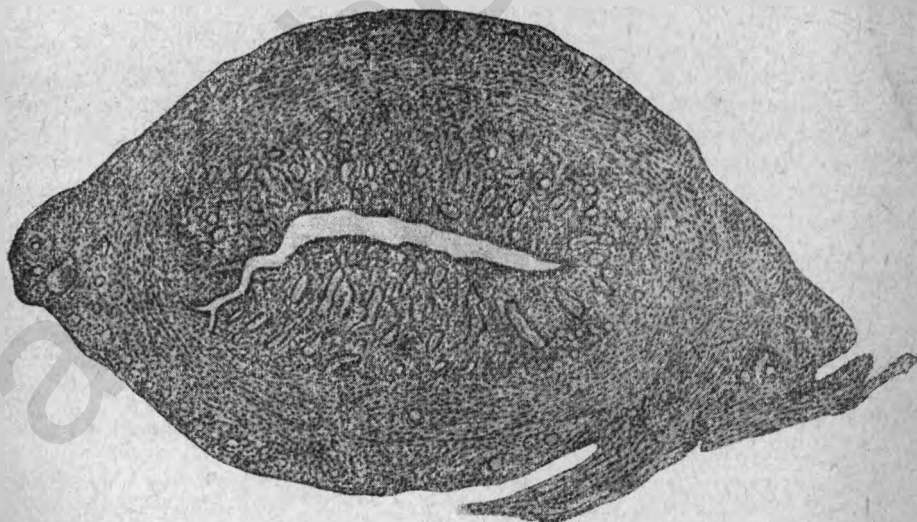


Рис. 95. Матка летучей мыши во время зимней спячки.

сказать. По внешним обстоятельствам я не имел возможности продолжать эти опыты весной.

Резюмируя опыты, приходим к следующему:

1. Внешнее раздражение повышением температуры вызывает у летучих мышей во время спячки разрыв фолликула. Яйцо проходит через трубы в матку и здесь

оплодотворяется сперматозоидами. Развивается нормальная беременность с живым зародышем.

2. Гонадотропный пролан может вызвать у летучих мышей во время зимней спячки разрыв фолликулов, при этом также наступает нормальная беременность с живым зародышем.

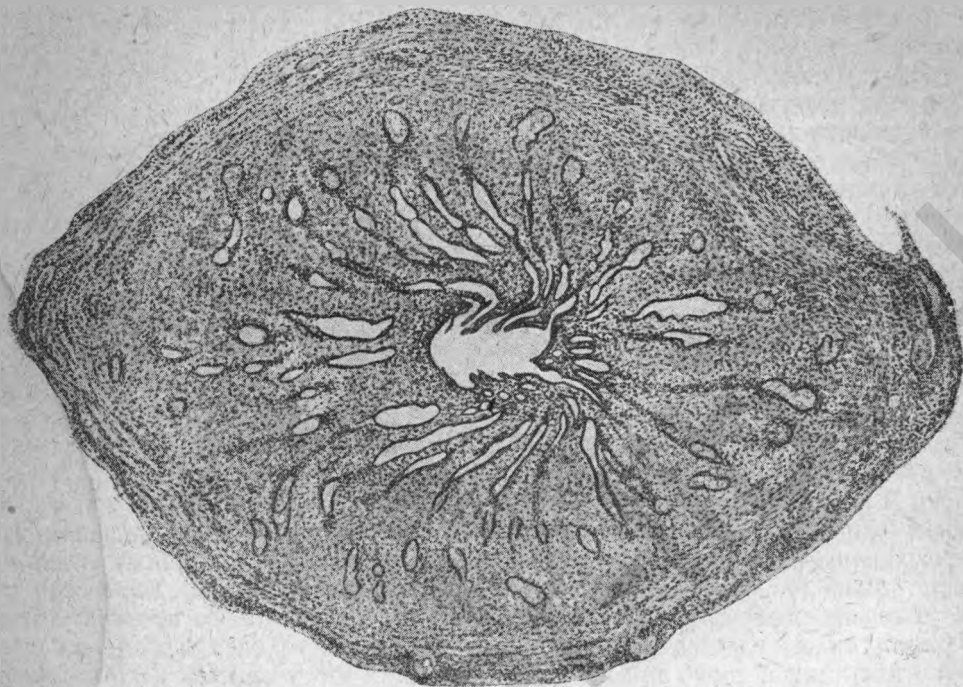


Рис. 96. Матка летучей мыши во время зимней спячки после воздействия пролапом (соответствующий яичник см. на рис. 94).

3. Фолликулином и пролапом мы можем вызвать зимой у летучих мышей все фазы процесса размножения: эстральную реакцию слизистой оболочки матки, превращение увеличенных фолликулов в желтые тела, гиперлютеинизацию, беременность.

4. Опыты указывают на то, что климатические влияния на половую функцию осуществляются через переднюю долю гипофиза, что должно представлять интерес для клиники.

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 27

1. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1930, Nr 26 (IY. Mitt.), 1207.
2. Zondek, B.: (Vortrag am 2. Dahlemer Abend am 23. XI. 1928). Klin. Wschr. 4, 147 (1929). Zbl. Gynäk. 1929, Nr 14, 834—847.
3. Zondek, B. u. Aschheim: Klin. Wschr. 1928, Nr 18, 831—835.
4. Smith a. Engle: Amer. J. Anat. 40 (1927).
5. Steinach u. Kun: Med. Klin. 1928, Nr 14.
6. Fels: Arch. Gynäk. 132 (1927).
7. Biedl: Ebenda 132 (1927).
8. Boeters, H.: Deutsche Med. Wschr. 33, 1382—1385 (1930). Virchows Archiv 1931.
9. Borst, Döderlein u. Gostmirovic: Münch. med. Wschr. 1930, Nr 12, 473.
10. Kraus, E. J.: Klin. Wschr. 1930, Nr 32.
11. Zondek, B.: Arch. Gynäk. 144, 133—164 (1930).
12. Riddle u. Fleming: Amer. J. Physiol. 87, 97—109 (1928).
13. Wehner, A.: Dtsch. landw. Geglügenzig 1931, Nr 9. Dtsch. tierärztl. Wschr. 2, 24 (1933).
14. Clark, L. N.: J. of Biol. Chem. 22, 51 (1915).
15. Gutowska, M. S.: Quart. J. exper. Physiol. 21, 197 (1931/32).
16. Walker, A. T.: Amer. J. Physiol. 74, 249 (1925).
17. Noether: Arch. f. exper. Path. 138, 164 (1928); 150, 326 (1930); 160, 369 (1931).
18. Noether: Klin. Wschr. 1932, 1702.

19. Schoeller, W. u. Gehrke, M.: Arch. Gynäk. 155, 234 (1933).
20. Zawadowsky, c. s.: Zitiert nach Ber. Biol. 8, 790 (1928).
21. Zondek, B.: Klin. Wschr. 34, 1529 (1924).
22. Adler: Arch. f. exper. Path. 86. H. 3/4, 159 (1920).
23. Zondek, B.: Svenska Läk. sällsk. Hdl. (1933). Lancet 1933, 1256.

## Глава 28

### РЕАКТИВИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА НА ПОЛОВОЙ АППАРАТ СТАРЫХ ЖИВОТНЫХ

Передняя доля гипофиза — мотор половой функции. Образующийся в передней доле гипофиза гормон, вызывающий созревание фолликулов, может вызвать у инфантильных животных *первую* овуляцию, он превращает инфантильное животное в половозрелое. Каково же действие на старые организмы, дегенерировавшие в половом отношении, у которых половая функция, т. е. ритм овуляции, уже прекратился? Опыты сомнений не оставляют. Если, как я уже сообщал совместно с Аштеймом (1) в 1927 г., сепильным мышам, месяцами не приходившим в течку, имплантировать маленькие кусочки передней доли гипофиза, то через 100 часов животные приходят в течку, и течка опять появляется в нормальном ритме. Если хотят говорить об омоложении, понятие, которое уже стало ходячим, то можно сказать об этих опытах. Гонадотропный гормон передней доли оживлением яичника мощным импульсом пускает в ход и поддерживает паходу угасшую половую функцию. Старые, сморщенные яичники увеличиваются и становятся снова нормально функционирующей половой железой. В дальнейшем будут приведены опыты.

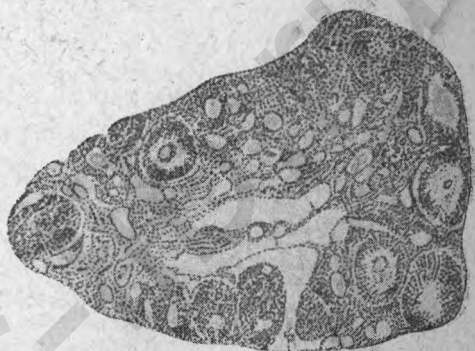


Рис. 97. Правый яичник старой мыши, сексуально дегенерировавшей. Только мелкие фолликулы, многочисленные дегенерировавшие яйцеклетки.

Взрослых самок мыши, весом в 20—24 г, ежедневно последовали в течение 5 месяцев и ни разу у них не обнаружили течку. Влагалищные мазки постоянно содержали слизь и лейкоциты, стадия чешуек никогда не наступала. Чтобы опыты провести возможно точнее, перед опытом для контроля удален правый яичник. Затем имплантировали кусочек передней доли гипофиза (коровы). Через 4 дня во влагалищном секрете обнаруживали чистую стадию чешуек.

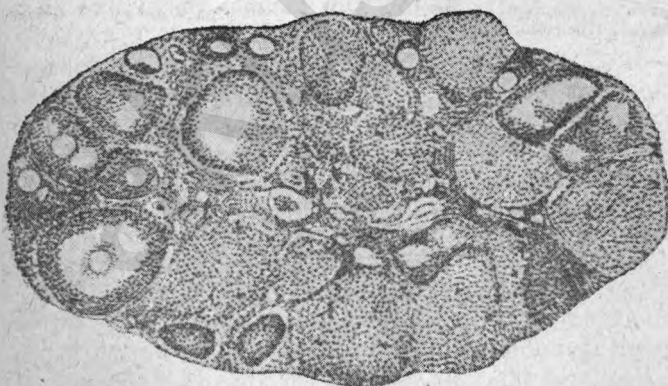


Рис. 98. Левый яичник той же мыши после реактивирования имплантацией передней доли. Крупные фолликулы, многочисленные желтые тела.

Совершенно иную картину представляет левый яичник, который взят от той же самой мыши через 4 дня после введения передней доли (рис. 98). Этот яичник примерно в 4 раза больше, чем правый. Имеется крупный фолликул с ясной theca, далее средние и мелкие фолликулы и отдельные полости с дегенерирова-

В правом контрольном яичнике, извлеченном до введения передней доли, обнаружены (рис. 97) примордиальные, мелкие и средние фолликулы с маленькой полостью, много полостей, которые содержат частью остатки яйцеклеток и обильные интерстициальные клеточные тяжи. Эти клетки совсем малы.

ными яйцеклетками. Находятся также интерстициальные клетки. Яичник отличается особенным богатством желтыми телами с включенными яйцеклетками и без них. Найдено 16 желтых тел.

Такого же действия, как после имплантации передней доли гипофиза (прозилана), я мог достичь у старых животных и инъекцией пролана (2). Однократной обработки пролана достаточно для того, чтобы яичник опять привести в состояние функции и в этом состоянии функции поддерживать. На рис. 99 воспроизведен такой опыт. Видно сильное влияние на величину яичника у того же самого животного. Правый сенильный яичник (а) удален перед обработкой, вновь оживленный инъекцией пролана яичник (b) увеличился в 6—8 раз — и это через 100 часов!

Следовательно, не может быть никакого сомнения в том, что гормон передней доли гипофиза оказывает реактивирующее действие на половые органы сенильных самок. Наши экспериментальные данные были недавно подтверждены А. Вестма и о м, который реактивировал проланом (из крови беремешных) яичник старой женщины (см. стр. 175)! Может ли быть вызвано действие (т. е. оживление овариального цикла у сенильных животных с дегенерированной половой функцией) только проланом А или для этого необходимы оба вещества, т. е. гормон, вызывающий созревание фолликулов (А), и лютеинизирующий гормон (В), — я еще не могу сказать, так как такого рода опытов не проводил. Мы видели (см. стр. 72), что фолликулином можно вызвать течку и у старых животных, так что старческий организм опять приобретает эстральный ритм. Я мог бы это свести к тому, что фолликулин также оказывает раздражающее действие на переднюю долю гипофиза, что, следовательно, яичник также управляет передней долей (см. гл. 40).

Относительно других эндокринных желез также известно, что они могут подвергаться воздействию со стороны своих рецепторных органов или желез. Экзогенно введенный фолликулин, следовательно, раздражает переднюю долю, так что

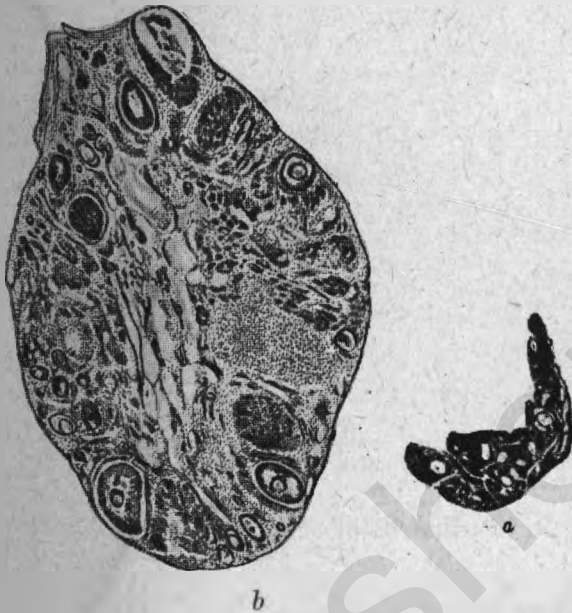


Рис. 99.

а — правый яичник старой мыши, сексуально дегенерировавшей, b — левый яичник той же мыши после воздействия проланом.

она приводится в действие и, получив встряску, продолжает функционировать.

В то время как у сенильных самок мы видим в результате действия гормона передней доли бросающуюся в глаза морфологическую и функциональную реактивацию, у сенильных самцов положение иное (см. стр. 190). Здесь мой сотрудник Бетерс не мог показать существенных изменений от пролана (А и В) ни в генеративном аппарате, ни в межтоточной ткани семенника, в то время как добавочные органы (простата, семенные пузырьки) были сильно увеличены. Обработанные проланом старые самцы остались бесплодными. Морфологическое различие возможно свести к тому, что в сенильных семенниках имеются также нормально действующие спермообразующие канальцы, в то время как образование яиц в яичниках старых самок совершенно приостановлено. При этом следует упомянуть, что Смислиенард могли проланом сохранить плодовитость половозрелых гипофизектомированных самцов крыс (см. стр. 173).

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 28

1. Zondek u. Aschheim: Arch. Gynäk. 130, H. 1, 35—37 (1927).
2. Zondek, B.: Zbl. Gynäk. 1929, Nr 14, 839.



## ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩИЙ ГОРМОН ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА КАК ТОРМОЗ ОВАРИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ. ВЫЗЫВАНИЕ ГРАВИДНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГОРМОНОМ ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

Гормон передней доли гипофиза оказывает два функционально противоположных действия: с одной стороны, созревание фолликула с разрывом фолликула и, с другой стороны, лютеинизацию с включенным яйцом (*corpus luteum atreticum*). Если одному животному часто вводить переднюю долю гипофиза (многократная имплантация), то можно оказать очень сильное лютеинизирующее действие на яичник. То же самое удается (опыт протекает много удобнее) ежедневной инъекцией пролана В. Мне много раз удавалось получать растворы гормона, богатого проланом В, и я мог выполнить этим препаратом следующие опыты.

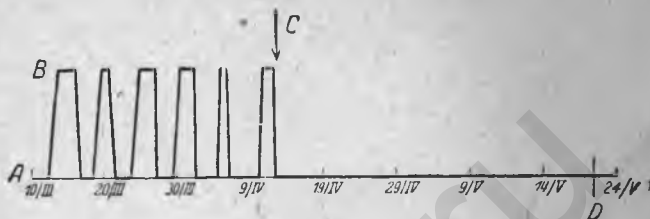


Рис. 100. Торможение течкового цикла половозрелой мыши под влиянием пролана В.

A—диэструс; B—эструс; C—ежедневно 6 М. Е. пролана В; D—убита.

У половозрелых мышей ежедневным получением влагалищных мазков я определял овариальный цикл и использовал только тех животных, которые приходили в течку через правильные промежутки времени. По окончании течки животным ежедневно вводил 2—5 единиц пролана В. Данные опытов (Б. Ц о н д е к, не опубликовано) совершенно четкие. Нормальный до того цикл при инъекции пролана В сейчас же прекращался (рис. 100). После 2—4-недельной обработки проланом В животных убивали. Изменения в половых органах совершенно невероятны (рис. 101 а, б). Яичники превращались прямо-таки в чудовищные образования! Кто увидел бы опыт впервые, совсем не счел бы эти образования за яичники. Выросли раз в 10, они имеют величину набухшего боба. Великолепная красочная картина.

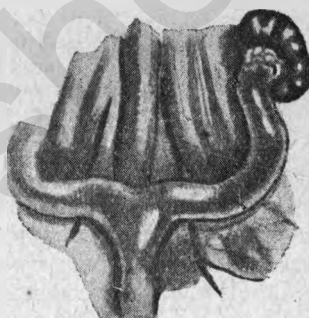
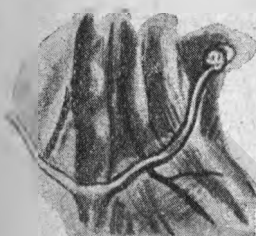


Рис. 101. Половые органы половозрелой мыши после хронического воздействия проланом В.

а — контрольное животное, б — проланизированное животное (земляничный яичник).

Кирично-коричнево-красного цвета поверхность яичников резко отличается от бледноокрашенных труб. Яичник уселят множеством прилегающих друг к другу желтых узелков (желтые тела), число которых в обоих яичниках может быть определено в 60—80 шт. (нормально от двух до восьми желтых тел). Рис. 101-б показывает такой яичник, который представляет массовое образование лютеиновых тел (земляничный яичник).

Под действием массовой выработки прожестипа, возбужденной проланом В в желтых

телах, во влагалище крысы наступает прегравидная фаза, т. е. изменения в слизистой оболочке влагалища, которые происходят по окончании течки при последующем оплодотворении. На базальных клетках находят высокий слизистый эпителий, который (в качестве признака функции) великолепно окрашен муцином в красный цвет, живо напоминая вид слизистой оболочки беременного животного (рис. 102—104).

Эти опыты также находятся в видимом противоречии с данными Л о н г а и И в е н с а (см. стр. 118 и 184), которые после месячного введения вещества передней



доли находили в яичниках у крыс обильное количество лютеиновых тел, в то время как матки были малы и атрофированы. Я, после 2—4-недельной обработки проланом, нашел яичники превращенными в массу лютеиновых тел, которые находились в состоянии высокой активности, но при этом ни матка, ни слизистая оболочка влагалища не были атрофированы. Я представляю, что в результате форсированного, длившегося месяца, введения пролана лютеиновые тела в конце концов могут перестать функционировать, так что, хотя желтые тела анатомически еще присутствуют, но гормонально больше не действуют, т. е. больше не образуют прожестина. Если же гормональное действие на слизистую оболочку матки и влагалища прекращается, то эти органы атрофируются, и мы, как И в е п с, находили маленькие матки.

Поразительно то, что у половозрелых животных, эструс у которых заторможен проланом В (см. стр. 184), можно было найти большие матки, иногда даже больше, чем во время течки. Из этих данных должно, собственно, заключить, что прожестин, образующийся в желтом теле под влиянием пролана В<sup>1</sup>, обуславливает не только

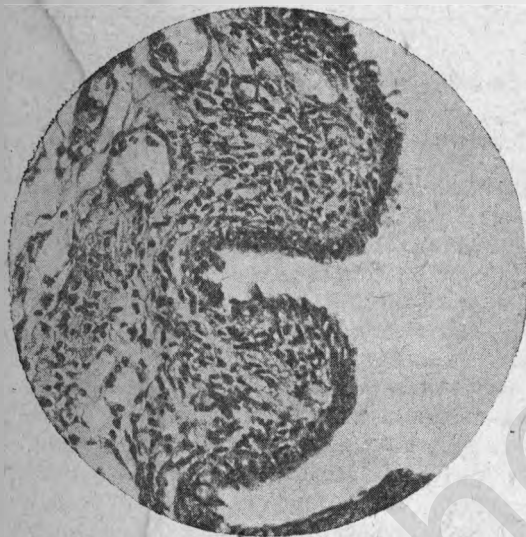


Рис. 102. Слизистая оболочка влагалища мыши. Контрольное животное.



Рис. 103. Слизистая оболочка влагалища половозрелой мыши после 14-дневного воздействия проланом. Слизистая оболочка влагалища, как при беременности. Высокий секретирующий слизистый эпителий.

прегравидное полипозное преобразование слизистой оболочки матки, но также оказывает стимулирующее влияние на рост самой матки. Против этого предположения говорят наблюдения К л а у б е р г а<sup>2</sup>, который, в подтверждение К о р н е р а и А л л е н а, не мог установить влияния прожестина на рост матки кролика. Между моими данными относительно пролана В и только что названными данными К о р н е р а и А л л е н а, так же как и К л а у б е р г а (1), имеется противоречие, так как я мог вызвать 14-дневным введением пролана (В) в яичнике обилие желтых тел (зрелые фолликулы и эструс отсутствовали), которые вели к увеличению матки, ставшей синеватой, и, как показали опыты на кроликах, к прегравидному преобразованию слизистой матки. Как же осуществляется усиление роста под влиянием пролана В, как должно быть разъяснено это противоречие? Возможно, что в яичниках образуется фолликулин, так как в препаратах пролана В может еще находиться некоторое количество пролана А. Если же будет введена небольшая доза пролана А, то этим может быть дан стимул фолликулярным клеткам, так что они будут образовывать минимальное количество фолликулина, которого хотя и недоста-

<sup>1</sup> Пролан (А и В) сам, как я установил в опытах на кастрированных животных, не имеет никакого влияния на рост матки.

<sup>2</sup> Недавно К л а у б е р г, в подтверждение моих наблюдений, также отметил, что под воздействием прожестина матки увеличиваются и что это увеличение основано на гипертрофии уже имеющихся мускульных клеток матки.

точно для вызывания течки, по хватает для усиления роста матки. Благодаря Лакеру мы знаем, что на усиление роста матки можно повлиять частью того количества, которое необходимо для течки (стр. 68). Этим я объясняю и наличие больших маток, которые я видел в опытах Шуберта с рентгеновским облучением (см. стр. 41). Если половозрелые животные получают высокую дозу рентгена, то фолликулы погибают, мы совсем не находим созревающих яиц, желтых тел, яичник состоит из массы так называемых эпителиоидных

клеток. При этом или может наступить длительный эструс, или же эструс вообще прекращается. У животных, которые уже через 3—4 недели после облучения не приходили в течку, при вскрытии были найдены большие матки. Во влагалище у этих животных часто обнаруживают полиморфию эпителия, как знак того, что еще имеется незначительное фолликулиновое действие, которое на некоторых местах, но уже не во всем влагалище, вызывает строение, характерное для проэструса. Этого малого количества фолликулина до-

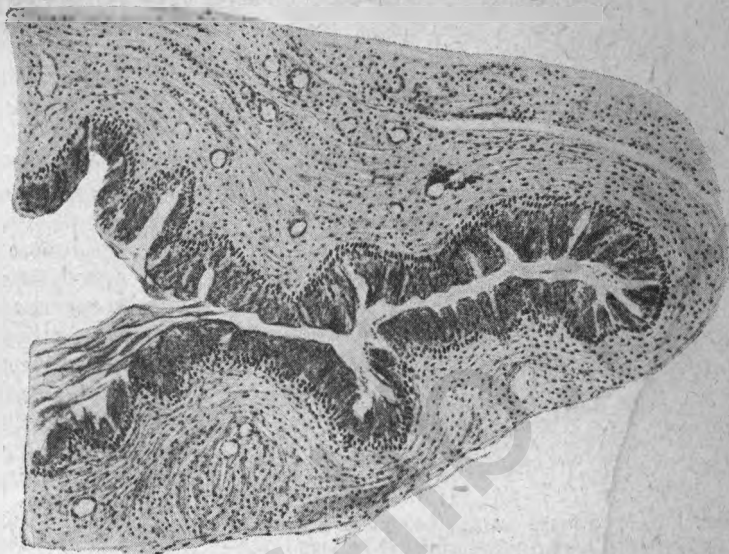


Рис. 104. Вагинальная слизистая оболочка взрослой мыши после 14-дневного введения пролана. Высокий слизистый эпителий, функционирующий, как показывает окраска муцикармином.

статочно, чтобы вызвать сильное увеличение маток. Наблюдавшееся в моих опытах увеличение матки после длительного введения пролана. В поэтому должно быть отнесено за счет 1) гипертрофии мускульных клеток вследствие продуцируемого в желтых телах прожестина и 2) гиперплазии мускульных клеток вследствие все же присутствующего в препаратах пролана А и обусловленного этим незначительного образования фолликулина.

### ГОРМОНАЛЬНАЯ СТЕРИЛИЗАЦИЯ

Как только что показано, мы можем проланом В экспериментально вызывать прегравидное строение, т. е. те изменения в организме, которые происходят сами по себе в организме в качестве подготовки к беременности. Таким образом, мы можем проланом помешать беременности. Если мы продвинем лютеинизацию настолько, что все фолликулы будут превращены в лютеиновые тела, то мы затормозим всякое созревание яиц и тем самым приведем к гормональной стерилизации (рис. 105). Мы видим здесь, как яичник половозрелой мыши после 3-недельного введения высоких доз пролана превращен почти в единое лютеиновое тело, так что границы отдельных желтых тел больше не отчетливы. Мы видим только отдельные погибающие фолликулы, в сериальных срезах с которых нельзя обнаружить ни одного здорового яйца. Такое животное гормонально стерилизовано проланом. При окраске жира в яичниках (см. цветн. табл. 4) выявляется невероятное накопление суданофильной субстанции, причем свежелютеинизированные клетки окрашиваются в интенсивно-красный цвет, в то время как более старые желтые тела окрашены слабее. При слабом увеличении препарат выглядит почти как красная поверхность. О действии и биологической ценности этого жирового вещества я ничего не могу сказать, ибо, как сообщено в главе 9, вопрос о функциональном значении жирового вещества в яичнике еще не разъяснен.

Резюмируя, получаем следующее. Если хронически в больших дозах вводить пролактин В, то у половозрелых мышей действие пролактина А тормозится, эструс, прежде бывший регулярным, прекращается. Яичники превращаются в массовое образование лютеиновых тел, которые своим гормоном (прожестином) вызывают прегравидное преобразование слизистой матки и влагалища. Это действие, как показали опыты на кроликах (стр. 181), может быть вызвано и у инфантильных животных.



Рис. 105. Максимальная лютеинизация в яичнике половозрелой мыши после хронического (2—3-недельного) воздействия пролактином. Только мелкие отдельные погибающие фолликулы.

теиновой кистой и по своему строению аналогична овариальным изменениям, вызываемым мною у грызунов пролактином. Матка была в этом случае увеличена, мягкая, с синеватым оттенком, как при ранней беременности. Слизистая оболочка матки обнаруживает законченное прегравидное строение.

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 29

1. Clauberg: Zbl. Gynäk. 1930, Nr 1.
2. Wagner, G. A.: Zbl. Gynäk. 1929, Nr 1.

### Г л а в а 30

## ОУЛЯЦИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, ПРЕРЫВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ГОНАДОТРОПНЫМ ГОРМОНОМ

Мы видели, что пролактином можно возбудить в яичнике образование желтого тела, так что желтые тела продуцируют свой гормон (прожестин), который подготавливает слизистую матки для оплодотворенного яйца, т. е. для беременности. Если яйцо оплодотворяется, то оно находит в слизистой целесообразные условия для имплантации и питания. Теперь организм в целом устанавливается на дальнейшее развитие оплодотворенного яйца и принимает все меры предосторожности, чтобы облегчить дальнейшую жизнь нового организма. Чтобы новые яйца не созревали и не оплодотворялись и этим не нарушали в матке физиологическую структуру, необходимую для питания, всякое созревание яиц после оплодотворения прекращается. *Следовательно, во время беременности — никакой овуляции, никакого созревания яйца!* Этот биологический закон относится в общем в равной мере и к человеку и к млекопитающим. Считают, что оплодотворенное яйцо и соответствующее ему corpus luteum graviditatis во время беременности задерживает и рост фолликулов и созревание. В дальнейшем должно быть показано, как можно нарушить закон угасания овариальной функции во время беременности, как можно перегрузкой организма беременной веществом передней доли вызвать овуляцию при беременности.

Эти опыты должны быть проведены на таком виде животных, у которых во время беременности (в отличие от человека) не продуцируются большие количества гонадотропного гормона передней доли. Если хотят получить действие, то оно может быть достигнуто перегрузкой организма гормоном передней доли. В качестве подопытного животного лучше всего подходит мышь, потому что в крови беременной мыши гормон не присутствует в повышенном количестве.

Итак, мы (1) вводили беременным мышам гормон передней доли, для чего нам служил метод имплантации. Здесь все определяется дозировкой. Незначительные количества гормона не оказывают действия, слишком большие количества гормона действуют токсически или могут повести к аборту. Лучшие результаты мы получили имплантацией 0,05—0,1 г свежей передней доли гипофиза коровы. После введения гормона беременными животными забивали через 36, 48, 72, иногда 100 часов и исследовали их яичники, матку и влагалище. Так могли быть изучены различные фазы гормонального действия. Результаты:

*Под действием гонадотропного гормона передней доли гипофиза яичник беременной мыши побуждается к новой функции. Фолликулы созревают, лопаются, и яйца попадают в трубы. Отдельные яйца, полученные из труб, обнаруживают хорошо сохранившееся ядро, другие — ядро, снова распавшееся на хроматиновые нити, большинство же яиц, правда, были фрагментированы и дегенерировали. В яичнике, наряду с corpora lutea graviditatis, мы находили молодые желтые тела, образовавшиеся из лопнувших фолликулов. В матке мы находили живого зародыша, плацента была еще крепко прикреплена к стенке, в яичнике же под действием гормона передней доли происходили новые жизненные процессы!*



Рис. 106. Беременная мышь убита через 72 часа после имплантации передней доли гипофиза. Влагалище беременной. Высокий слизистый эпителий с расположенным в 2—3 слоя плоским эпителием.

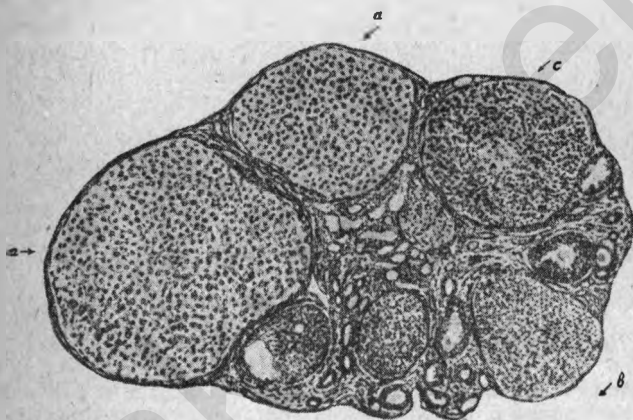


Рис. 107. Овуляция во время беременности. Яичник беременной мыши через 72 часа после имплантации передней доли гипофиза:

*a* — corpora lutea graviditatis, *b* — молодое желтое тело, *c* — лютеинизированный фолликул (corpus luteum atreticum).

Наших данных, мы запросили проф. Собо́тту, лучшего знатока этого вопроса, не может ли у мышей произойти овуляция в последних стадиях беременности. Справка проф.

Следовательно, гормоном передней доли можно вызвать во время беременности овуляцию<sup>1</sup> (см. рис. 106—110)<sup>2</sup>.

Исследования Собо́тты показали, что у мышей и других грызунов сейчас же после родов происходит овуляция. Чтобы быть более уверенными в значении наших данных, мы запросили проф. Собо́тту, лучшего знатока этого вопроса, не может ли у мышей произойти овуляция в последних стадиях беременности. Справка проф.

<sup>1</sup> Наши данные были подтверждены А. Лезером (A. Loeser. Klin. Wschr. 1930. Nr 40, 1855), а также Д. М. Вольфом (L. M. Wolff, Anatom. Record. 49, 191, 1931).

<sup>2</sup> Мы с нашими сотрудниками (Падучева, Вундер и Эскип) легко получали пролапом, цельной мочой беременной женщины, сывороткой жеребых кобыл и экстрактом гипофиза овуляцию во время беременности у овец, коров и кроликов. Яйца, полученные у кролика во время ложной беременности, способны к оплодотворению и дроблению. (Ред. М. Зав.)



С о б о т т ы гласила: «Не может быть никакой речи о нахождении трубных яиц у мышей, крыс и кроликов. В последней стадии беременности, перед родами, не только не происходит овуляция, но даже готовые лопнуть фолликулы не видны в это время, и вообще во время беременности созревание фолликулов прекращается».

Я воспроизвожу паши оригинальные опыты:

*Опыт 1.* Мышь Г 13, развитая беременность. 18/III 1927 г. ей имплантирована передняя доля гипофиза. К 19/III слабое животное было убито. В матках паходились живые эмбрионы, плаценты крепко прикреплены в стенке матки. *Влагалищный мазок* перед смертью: эпителий. *Срез влагалища:* на слое из 4—6 рядов плоского эпителия сидит в одной части срезов еще высокий слизистый эпителий, в другой же верхние слои образованы ороговевшими, безъядерными клетками (чешуйками). В базальном слое имеются фигуры деления ядра, эпителий и отдельные чешуйки.

*Яичники.* Один яичник содержит хорошо сохранившиеся corpora lutea graviditatis, отдельные совсем старые желтые тела с дегенерировавшими клетками, мелкие и средние, отчасти атрезировавшиеся фолликулы и несколько крупных фолликулов. Интерстициальная ткань выявлена очень четко.

Во втором яичнике обнаружены крупный фолликул, corpora lutea graviditatis и *пять совсем молодых желтых тел.* В соответствующей трубе найдено *пять яиц.* К одному найденному в трубе яйцу прилежит круглое образование, напоминающее вытолкнутое полярное тельце, во втором яйце обнаружен распад ядра на хроматиновые нити. В других трубных яйцах четкое ядро не обнаружено.

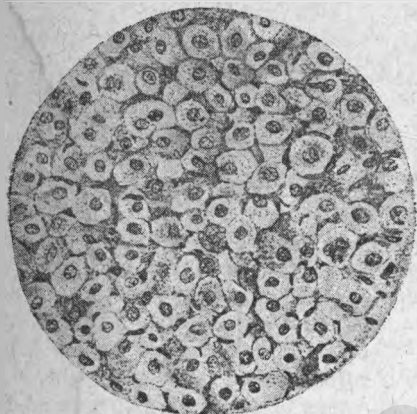


Рис. 108. Corpus luteum graviditatis (рис. 107-а) при сильном увеличении.

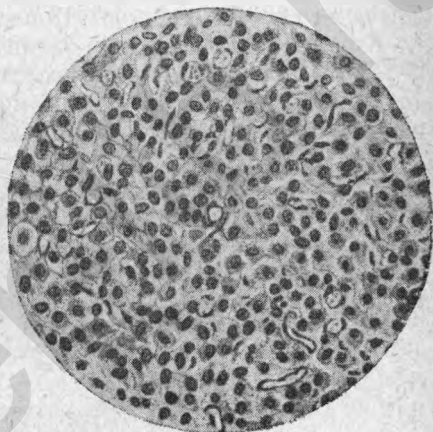


Рис. 109. Овуляция во время беременности. Молодое желтое тело (рис. 107-б) при сильном увеличении.

*Опыт 2.* Мышь Г 18, вторая половина беременности. 7/IV 1927 г. имплантация передней доли гипофиза. 11/IV убила.

В матке еще находятся зародыши, а плаценты еще крепко прикреплены к стенке матки.

Во влагалище видны в просвете на двух-трех рядах плоского эпителия высокие слизистые клетки.

*Яичники и трубы.* Один яичник содержит мелкие и средние фолликулы. Имеются два крупных фолликула, клетки гранулезы которых превращены в лютеиновые клетки, но в сериальных срезах еще можно обнаружить яйца. Далее паходятся *молодые желтые тела.* Они хорошо васкуляризированы и их клетки лютеинизированы. Они ясно отличаются от corpora lutea graviditatis тем, что они, в общем, меньше, их клетки и ядра по величине также отстают от тел беременности. В срезах, окрашенных гематоксилин-эозином, различие между corpora lutea graviditatis и молодыми новообразованными желтыми телами можно узнать уже при малом увеличении, потому что первые значительно сильнее окрашиваются эозином в красный цвет, в то время как окраска молодых желтых тел кажется слегка голубоватой.

В трубе находятся *два яйца.* Одно распалось на несколько фрагментов, во втором видно хорошо сохранившееся ядро.

Так как во втором яичнике попала только небольшая часть трубы без яйца, точное описание излишне.

*Опыт 3.* Мышь Г 19, с поздней беременностью, 7/IV имплантировал гипофиз. 10/IV убила.

Эмбрионы паходятся еще в матках, плаценты которых прочно прикреплены. Во влагалище виден высокий слизистый эпителий, который лежит на трех-четыре рядах плоского эпителия.

*Яичники и трубы.* С одной стороны в яичнике паходятся, кроме мелких и средних фолликулов, ясно выступающей интерстициальной ткани и corpora lutea graviditatis, *три молодых желтых тела.* Они меньше, чем тело беременности, что относится как к общей их величине, так и к отдельным клеткам. Тонкие волокна соединительной ткани тянутся в них к периферии, здесь и там, между клетками, находится темного крови. В одном желтом теле паходится ясная полость, яйцо не лежит в этой полости. В трубе *четыре яйца, отчасти подвергшиеся распаду.*

Во втором яичнике обнаружено *три молодых желтых тела* и в соответствующей трубе найдено *два яйца.*



Мы можем получить, следовательно, у мышей в конце беременности, в результате имплантации передней доли гипофиза (гипофиз крупного рогатого скота), разрыв фолликулов с выделением яиц и переходом их в трубу. За разрывом фолликула следует, как показывают препараты, преобразование фолликулов в желтые тела. В то же время мы находим еще живых детешпышей в матке, плаценты которой еще не отделены от стенки.

Хотя большинство яиц обнаруживает признаки дегенерации, фрагментации, отделения зона pellucida и распада ядра, все же было найдено по крайней мере одно яйцо с хорошо сохранившимся ядром и второе с преобразованием ядра в хроматиновые нити, так что они не могут рассматриваться как дегенерирующие. Могли ли эти яйца быть оплодотворены, — вопрос не решен.

Если мы находим в одном яичнике больше желтых тел, чем яиц в трубе, то это, вероятно, нужно отнести за счет того, что вышедшее яйцо, лежащее еще в яйцевой капсуле, потеряно при изготовлении препарата.

В частности, нужно заметить еще следующее: в опыте 1 яйца найдены в трубе уже через 30 часов после имплантации. Срезы влагалища начинающимся образованием чешуек демонстрируют, что фолликулярный гормон уже воздействовал на влагалище. Это животное, очевидно, подверглось имплантации за день до самопроизвольных родов и нормально наступающий после родов разрыв фолликулов был так ускорен введением гормона передней доли гипофиза, что наступил перед родами. Продуцируемый созревающими фолликулами фолликулин здесь мог отчасти преодолеть вызванное беременностью торможение действия овариальных гормонов (ср. стр. 243), так что произошло эстральное разрастание слизистой оболочки влагалища. Желтые тела в этих случаях могли бы быть обозначены скорей как еще свежелопнувшие фолликулы. В двух других случаях (опыты 2 и 3) имплантация последовала за несколько дней до конца беременности. Тормозящее действие беременности по отношению к фолликулярному гормону было здесь еще так сильно, что продуцируемый в созревающих фолликулах фолликулин не оказывал действия на репродуктивный орган (влагалище). Вследствие этого не происходило никаких изменений в слизистой оболочке влагалища, которая в обоих случаях еще обнаруживает строение, характерное для беременности.



Рис. 110. Овуляция во время беременности. Яйцо в трубе беременной мыши. Нити хроматина ядра. Яйцо еще окружено клетками гранулезы.

При этом следовало бы упомянуть, что Тил (Teel), ученик Ивенса, инъецировал крысам интраперитонеально в течение всей беременности экстракт из передней доли гипофиза. Он нашел, что имплантация яйца происходит на несколько дней позже и что беременность оканчивается на 2—6 дней позже нормальных

сроков беременности рождением мертвых эмбрионов. В сильно увеличенных яичниках он видел многочисленные желтые тела и паряду с *corpora lutea graviditatis* были также и такие, которые включали в себе яйцо. Эти интересные результаты были достигнуты, следовательно, путем *ежедневного* введения экстракта из передней доли гипофиза от начала до конца беременности, в то время как наши, сообщенные здесь, данные были собраны путем *однократного* введения гормона передней доли гипофиза (имплантация) во вторую половину беременности. Мы исследовали яичники и трубы через 2—4 дня после однократного введения передней доли.

### ПРЕКРАЩЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ПОМОЩИ ПРОЛАНА

Гонадотропным гормоном из передней доли мы можем достигнуть возобновления созревания яиц во время беременности и тем нарушить физиологическое течение беременности. Из этого факта следует само собой, что усилением действия, т. е.

высокими дозами пролана, должно уничтожаться яйцо. *Если повысить физиологическую концентрацию гормона в крови во время беременности хроническим введением пролана, то это приводит к катастрофическому эффекту, к аборту.* В то время как Тилл наблюдал смерть зародышей, несмотря на длительное введение гормона, только в конце бе-

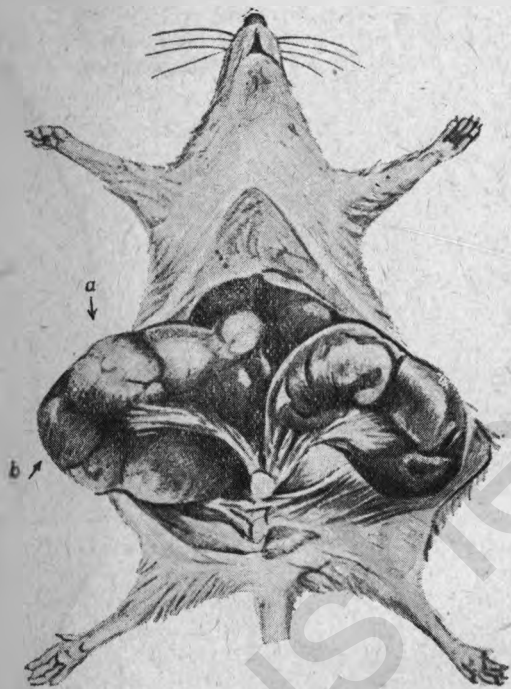


Рис. 111. Беременная мышь под влиянием пролана: *a* — еще живой плод, *b* — отмирающий плод, кровоизлияния в плодные мешок.

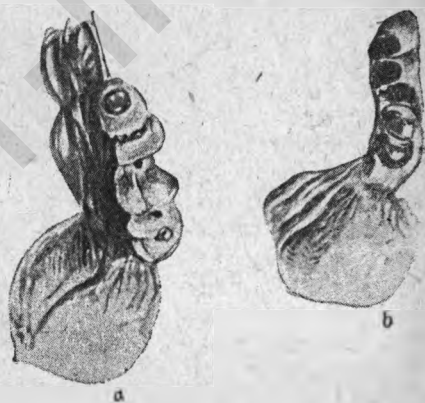


Рис. 112. Яичник беременной кролика: *a* — контрольное животное, *b* — после обработки проланом.

ремени, я (2) вызывал смерть плода уже через несколько дней. При этом установил, что мыши и крысы сбрасывают мертвых зародышей, в то время как у кроликов мацерированные зародыши остаются лежать в матке. После долгих опытов мне удалось у одной беременной мыши уловить момент, когда под влиянием пролана только что наступил аборт. При этом видны были (рис. 111) в разных плодовых камерах частью еще живые, частью уже мертвые зародыши. Через полость яйца просвечивали кровоизлияния, которые вели к отделению плаценты. Обусловливает ли гормон это отделение первично или вторично (через яичник) еще неясно. Вероятно, имеет место последнее, о чем также говорит тот факт, что я при интравариальной инъекции пролана мог вызвать гибель плода у кроликов. Яичники животных, обработанных подкожными инъекциями пролана, обнаруживают интенсивные изменения. Они увеличены в 3—5 раз и покрыты фолликулярными гематомами и новообразованными желтыми телами (рис. 112). Гибель плода после пролана мне кажется специфической, потому что при этом мы первично интенсивно воздействуем на яичник. Вызывающие аборта у опытных животных должно оцениваться

критически, так как и неспецифические средства могут привести к гибели плода. Но никогда при этом дело не доходит до новых жизненных процессов в яичниках беременных животных!

Еще не решено, может ли быть вызвана пролапом смерть плода и тем самым также аборт у человека. Человеческий организм, в противоположность животному, во время беременности переполнен пролапом (см. гл. 35), и, несмотря на это, новообразование яич не происходит. Возможно, гонадотропный гормон, не использованный организмом для беременности, инактивируется в теле, так что парентерально введенный пролап еще может быть активным. В нескольких случаях, когда беременность должна была быть прервана из-за туберкулеза легких, я не наблюдал воздействия на беременность пролапа из мочи беременных — в течение нескольких дней было инъецировано до 8000 К. Е. (Б. Цондек, не опубликовано). Возможно, очень высокими дозами (десять или сто тысяч единиц) можно достичь действия, и мы этим можем избавить от операции тяжело больных, у которых необходимо прервать беременность. Вероятно, гормональное прекращение беременности у человека легче может быть осуществлено гонадотропным гормоном, изготовленным из передней доли или крови жеребых кобыл (прозиланом), или комбинацией пролапа из мочи беременных с синпролапом, даже малыми дозами. Я полагаю, что следует дальше идти этим путем, и мне кажется возможным гормональное прерывание беременности.

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 30

1. Zondek, B. u. Aschheim: Endokrinol. 1, H. 1 (1928).
2. Zondek, B.: Endokrinol. 5, 432 (1929).

### Глава 31

## О ДЕГРАДАЦИИ ИЗМЕНЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ПРОЛАПОМ В ЯИЧНИКЕ

В предшествующих главах было показано, что имплантацией минимальных кусочков ткани передней доли гипофиза или инъекцией пролапа можно вызвать в половом аппарате инфантильных грызунов по истечении 100 часов интенсивные морфологические и функциональные изменения (HVR I—III). Как долго сохраняется этот морфологический субстрат—увеличенные фолликулы, массовые кровоизлияния в фолликулы (блютпункты), желтые тела, — возникший в результате резкого действия гормона? Исчезают ли они сами собой и через какое время это происходит? Ответ на эти вопросы должен представлять интерес и с точки зрения клиники. Если мы пролапом вызываем изменения в яичнике половозрелой женщины (например, форсированную лютеинизацию), то, если бы вскоре не наступило самопроизвольного обратного развития, это могло бы иметь следствием стойкое повреждение яичника.

Для пояснения этого вопроса я приведу следующий опыт<sup>1</sup>:

Через 100 часов после инъекции пролапа яичники инфантильных мышей исследовали макроскопически. С этой целью яичники извлекали через разрез мышц на спине и подвергали внимательному осмотру. Так как известно, что животные реагируют на пролап не одноитно, учитывали только тех мышей, у которых я макроскопически мог бесспорно установить наличие крупных блютпунктов или желтых тел. После осмотра яичники опускали в полость тела и разрез на спине зашивали. Через 1—4 недели после установления реакции на пролап животных убивали и яичники исследовали макро- и микроскопически в сериальных срезах. Подробности ясны из таблицы 33.

Если убить животное через 4 недели после установления действия пролапа, то поражает, что из происшедших больших морфологических изменений макроскопически уже ничего нельзя обнаружить. Вызванное пролапом увеличение объема яичника и покраснение, обусловленное гиперемией, совершенно исчезли. Яичники вновь превратились в типичные для инфантильных животных бледные, гладкие образования. Бугристость пропала, ничего не осталось от желтых тел и иссиня-черных блютпунктов. Микроскопическое исследование в сериальных срезах, проведенное через 4 недели, также никоим образом не позволяет судить о действии

<sup>1</sup> Zondek, B.: Klin. Wschr. Nr 22, 285.

## Деградация изменений, вызванных проланом в яичнике

№ протокола	Макроскопически через 100 часов после введения пролана	Макроскопически	Микроскопически
		Через 8 дней после введения пролана	
9427	<p>Правый яичник: 2 блотпункта 2 желтых тела</p> <p>Левый яичник: 2 блотпункта 3 желтых тела</p>	<p>Правый яичник: без изменений</p> <p>Левый яичник: 1 мал. блотпункт</p>	<p>Увеличенный фолликул, в некоторых фолликулах еще лютеинизация, 1 дегенерирующее желтое тело</p> <p>1 блотпункт, увеличенный фолликул, 1 дегенерирующее желтое тело</p>
9428	<p>Правый яичник: 3 блотпункта 6 желтых тел</p> <p>Левый яичник: 2 блотпункта 1 желтое тело</p>	<p>Правый яичник: 1 блотпункт</p> <p>Левый яичник: блотпункт?</p>	<p>2 блотпункта, один еще хорошо сохранился, другой резорбируется, несколько крупных фолликулов</p> <p>Несколько увеличенных фолликулов, 1 блотпункт, резорбирующаяся кровь</p>
9429	<p>Правый яичник: 4 блотпункта 4 желтых тела</p> <p>Левый яичник: 3 блотпункта 5 желтых тел</p>	<p>Правый яичник: 1 блотпункт</p> <p>Левый яичник: блотпункт?</p>	<p>1 крупный блотпункт, слабо увеличенный фолликул, 3 сморщившихся желтых тела</p> <p>2 блотпункта в состоянии полной дегенерации, 1 блотпункт, хорошо сохранившийся</p>
9430	<p>Правый яичник: 4 блотпункта 3 желтых тела</p> <p>Левый яичник: 1 начинающийся образовываться блотпункт</p>	<p>Правый яичник: без изменений</p> <p>Левый яичник: без изменений</p>	<p>Желтые тела почти совершенно дегенерировавшие, 4 несколько увеличенных фолликула</p> <p>1 увеличенный фолликул</p>
		Через 14 дней после введения пролана	
9431	<p>Правый яичник: 1 блотпункт</p> <p>Левый яичник: 1 блотпункт</p>	<p>Правый яичник: увеличен</p> <p>Левый яичник: без изменений</p>	<p>Умеренно крупные фолликулы</p> <p>Отдельные увеличенные фолликулы</p>
9432	<p>Правый яичник: 1 блотпункт 6 желтых тел</p> <p>Левый яичник: 4 желтых тела</p>	<p>Правый яичник: без изменений</p> <p>Левый яичник: без изменений</p>	<p>Следы одного дегенерирующего блотпункта</p> <p>2 дегенерирующих желтых тела</p>
9612	<p>Правый яичник: 3 желтых тела 4 блотпункта</p> <p>Левый яичник: 5 желтых тел 2 блотпункта</p>	<p>Правый яичник: без изменений</p> <p>Левый яичник: без изменений</p>	<p>Резорбирующийся блотпункт, частичная лютеинизация некоторых фолликулов, в остальной части мелкие фолликулы.</p> <p>Только мелкие фолликулы, инфантильный яичник</p>

№ про- токола	Макроскопически через 100 часов после введения пролана	Макроскопически	Микроскопически
9614	Правый яичник: 4 желтых тела 1 блютпункт Левый яичник: 1 желтое тело	Правый яичник: без изменений  Левый яичник: без изменений	1 увеличенный фолликул, 2 де- генерирующих атретических желтых тела Инфантильный яичник
9669	Правый яичник: без изменений Левый яичник: 1 блютпункт 1 желтое тело	Правый яичник: без изменений Левый яичник: без изменений	—  Много крупных фолликулов, остатки лютеиновых тел
9370	Правый яичник: без изменений Левый яичник: 1 блютпункт 2 желтых тела	Правый яичник: без изменений Левый яичник: без изменений	—  Маленькое сморщивающееся желтое тело, еще с сосудами, и несколько увеличенные фолли- кулы
9771	Правый яичник: 1 блютпункт Левый яичник: без изменений	Правый яичник: без изменений Левый яичник: без изменений	Много увеличенных фолликулов  —
9618	Правый яичник: 4 желтых тела 2 блютпункта  Левый яичник: 3 блютпункта	Правый яичник: без изменений  Левый яичник: без изменений	Через 3 недели после введения пролана  Незначительные остатки жел- того тела, 2 несколько увели- ченных фолликула, на другом фолликуле еще отдельные лю- теинизированные клетки
3000	Правый яичник: 1 желтое тело Левый яичник: 1 желтое тело	Правый яичник: без изменений Левый яичник: без изменений	Через 4 недели после введения пролана  Инфантильный яичник, только мелкие фолликулы
3001	Правый яичник: 2 блютпункта Левый яичник: 2 блютпункта	Правый яичник: без изменений Левый яичник: без изменений	Инфантильный яичник, только мелкие фолликулы
3002	Правый яичник: без изменений Левый яичник: 2 блютпункта	Правый яичник: без изменений Левый яичник: без изменений	Инфантильный яичник, только мелкие фолликулы
3003	Правый яичник: 1 блютпункт Левый яичник: 2 блютпункта	Правый яичник: без изменений Левый яичник: без изменений	Инфантильный яичник, только мелкие фолликулы
3004	Правый яичник: 1 желтое тело 1 блютпункт Левый яичник: 2 желтых тела 1 блютпункт	Правый яичник: без изменений  Левый яичник: без изменений	Инфантильный яичник, только мелкие фолликулы



пролана, ибо яичник состоит только из мелких фолликулов. Следовательно, для яичника мыши требуется 4 недели, чтобы исчезли морфологические изменения, вызванные проланом.

Если исследовать яичники через 8 дней после установленного действия пролана то на многих яичниках уже ничего не заметно, на некоторых же, однако, видны блютшукты. Микроскопически изменения еще ясно различимы по сморщиванию и дегенерации желтых тел и резорбции крови, излившейся в фолликулярную полость.

Через 14—21 день макроскопически уже вообще нельзя распознать изменений, вызванных проланом. Но микроскопически мы видим еще крупные фолликулы, находящиеся в процессе дегенерации желтые тела и частичную незначительную лютеинизацию в отдельных фолликулах. Блютшукты, как таковые, больше неразличимы. Кровь почти окончательно резорбировалась в широких полосках ткани.

*Из изложенных опытов следует, что морфологические изменения, вызванные проланом в яичнике, обратимы, что они в течение 4 недель исчезают бесследно. Если мы вызываем при клиническом применении высоких доз пролана морфологические изменения в человеческом яичнике, то должны считаться при этом также и с быстрым их исчезновением.*

## Глава 32

### ЯЙЦО И ГОРМОН

Мы видели, что пересадкой передней доли гипофиза у инфантильного животного можно вызвать преждевременное половое созревание (и тем самым привести к первому созреванию яйца), восстановить овариальный ритм старого животного с дегенерировавшей половой функцией, нарушить закон угасания половой функции во время беременности. Так мы приходим к вопросу: какая имеется связь между яйцом и передней долей гипофиза, между яйцом и гормоном, образующимся в яичнике? По Роберту Мейеру, яйцо управляет яичником, от яйца исходят импульсы к общему генеративному процессу. На этой точке зрения, которая до сих пор имеет существеннейшее значение для биологии половой функции, стоит также и Р. Шредер. Но Зейц (Seitz), Гофбауэр (Hofbauer), Руге (C. Ruge) и др. выдвинули серьезные возражения против этого мнения о «примате яйцеклетки».

Собственные исследования были проведены на яичниках грызунов. Нам вполне понятно, что без оговорок нельзя переносить отношения, наблюдаемые у мышей, на человека. Но мышь представляет собой превосходный объект изучения для анализа этого вопроса, так как мы можем прекрасным образом судить о созревании фолликулов по точковой реакции, которая вызывается фолликулином, образующимся в созревающих фолликулах.

Нам (1) казалось необходимым для анализа отношения между яйцом и гормоном изолированно выключать функцию, во-первых, яйца, и во-вторых — гормона.

#### I. Что происходит при выключении функции яйца?

Мы можем выключить функцию яйца рентгеновским облучением. Оно, по исследованиям, проведенным в нашей лаборатории Шубертом (подробнее см. стр. 42), дает следующее. Даже после облучения десятикратной кастрационной дозой (до 500 R) гормональный точковый цикл мыши может протекать в нормальном ритме в течение недель и месяцев, причем часто наступает длительный эструс. Если убить животное в разгаре течки, то влагалище имеет типично эстральное строение с ороговением поверхностных клеточных слоев. Мы находим большие, наполненные секретом матки. Яичник обнаруживает интенсивные изменения, но в сериальных срезах нельзя найти (и это является основным) ни одного фолликула с большой фолликулярной полостью. Присутствуют только остатки дегенерированных яиц! Живого яйца нет!

Следовательно, оказывается: нет яйца<sup>1</sup>, и, несмотря на это, имеет место раз-

<sup>1</sup> Возражение, которое выдвинул против нас Зигмунд (см. стр. 70), по моему мнению, не выдерживает большой критики. После ежедневного введения 1 М. Е. фолликулина у половозрелого животного наступает не длительный эструс, а вновь появляются диэстральные периоды, в то время как у инфан-

растание слизистой оболочки влагалища; нет живого яйца, и, несмотря на это, имеют место типичные течковые явления, причем матка и влагалище характерным образом увеличены.

Следовательно, яйцо не может возбуждать продукции фолликулярного гормона (фолликулина), так как в рентгенизированных яичниках совсем нет живых яиц.

К подобному же заключению я пришел при раздражающем облучении инфантильных яичников (см. стр. 45). Низкими дозами рентгена (5—25 R) удается побудить к росту мелкие фолликулы инфантильных мышей, так что можно найти готовые лошуты фолликулы с большой фолликулярной полостью и *simulus oophorus*. Они морфологически едва отличаются от фолликулов, появляющихся у половозрелых животных во время эструса, но они не функционируют. В фолликулах, выросших вследствие раздражения рентгеном, фолликулярный гормон (фолликулин) не продуцируется. Но, несмотря на большие фолликулы, течки нет! *Морфологически зрелый фолликул, зрелое (?) яйцо, следовательно, не воздействуют на образование фолликулина.*

Можно возразить, что у человека положение иное. У женщины после кастрационного облучения прекращается разрастание слизистой оболочки матки. На это можно сказать следующее. Яичник мыши по отношению к рентгеновскому облучению значительно устойчивее, чем человеческий яичник. Мы можем истощить продукцию гормона и в яичнике мыши, если облучением повредим клетки, образующие гормон, настолько, что они больше не будут реагировать на центральное гипофизарное раздражение (стр. 43).

II. Яйцо не возбуждает образования фолликулярного гормона. Возбуждает ли фолликулярный гормон созревание фолликула?

Основываясь на наших опытах с еще не функционирующими яичниками половозрелых животных, мы можем ответить отрицательно также и на этот вопрос. Инъекцией фолликулярного гормона (фолликулина) можно вызвать течку у любого инфантильного животного, причем матки типичным образом увеличиваются и наполняются секретом. Во влагалище проявляется типичное разрастание, в мазках находятся только чешуйки. *Яичник же (см. стр. 69) не изменен, при первой искусственной течке никогда не находят (и это является решающим для нашего вопроса) зрелого фолликула, никогда не находят желтого тела.*

Итак, оказывается, что фолликулярный гормон (фолликулин) не вызывает созревания фолликула.

III. Что произойдет, если мы затормозим образование гормона?

Мы можем этого добиться, если будем кормить животное таллием (см. стр. 48). Если убить животных, у которых после 3-недельной обработки таллием течковая реакция больше не наступает, то во влагалище не находят процессы разрастания. *В яичнике же мы находим крупные фолликулы с *simulus oophorus* и в нем яйца с фигурами ядерного деления. Яйцо, следовательно, производит впечатление созревающего, и, несмотря на это, оно не в состоянии вызвать продукции фолликулярного гормона.* Если же такому животному в период кормления таллием вводить гормон передней доли гипофиза, т. е. включить мотор, то яичник сейчас же приводится в действие, вызывается образование фолликулина и через 100 часов животное приходит в течку.

Тяжелого или кастрированного животного фолликулином может быть вызван длительный эструс. Из этого Зигмунд делает вывод, что эструс прерывается несмотря на наличие зрелых яиц. Но этим наблюдением не доказывается, что при этом решающим фактором является яйцо, опыты только показывают, что гипофизарно-обусловленный цикл не прерывается одной единицей фолликула. Если бы Зигмунд изменял большие дозы фолликулина (ежедневно 20 М. Е.), как это сделал я (см. стр. 70), то он мог бы убедиться, что хроническое введение фолликулина может вызвать длительный эструс и у половозрелого животного. Также неубедительны и опыты с имплантацией передней доли гипофиза, которые проделали Манерт и Зигмунд, так как передняя доля, благодаря содержанию гормона созревания фолликулов и лютеинизирующего, одновременно может вызывать и стимуляцию и торможение течкового цикла. Повторной имплантацией передней доли гипофиза можно подействовать на течковый цикл половозрелого животного стимулирующе или тормозяще, смотря по степени резорбции, в зависимости от преобладания присутствующего в имплантате гормона А или В. В пользу представления, что яйцо не определяет ритма, прежде всего говорит тот факт, что у половозрелого животного прекращается овариаальный цикл после удаления передней доли гипофиза, хотя и присутствуют живые яйца.

#### IV. Возбуждает ли яйцо образование желтого тела?

Итак, яйцо не имеет значения для созревания фолликула и образования фолликулина, т. е. для первой фазы генеративной функции. Как же обстоит дело со второй генеративной фазой, с образованием желтого тела, с возникновением прожестина и преграavidным преобразованием слизистой матки? Если яйцо должно иметь какое-нибудь влияние на цикл, то можно было бы предположить, что от созревающего яйца исходит импульс к образованию желтого тела (Роберт Мейер, Р. Шредер, Зигмунд). Эта возможность дискутируется также Клаубергом (Clauberg) (2), который пишет об этом следующее: «Об оплодотворенном яйце, подлинном продукте беременности, мы знаем, что оно продуцирует лютеинизирующий гормон. Естественно, то же самое можно предполагать и относительно неоплодотворенного яйца, хотя и в меньшей степени. Здесь для работы открывается широкое поле, пути к которому, однако, должны быть, не очень простые». Подобного же содержания рабочую гипотезу развивает и Шеллер (3), не исследуя вопроса экспериментально. Шеллер считает, что под действием химически единого гонадотропного гормона передней доли гипофиза образуется такое количество фолликулярного гормона, что обеспечивается как созревание яйца, так и достаточная пролиферация матки. Созревающее яйцо химическим путем индуцирует — в понимании Шпемана, как детерминатор — образование желтого тела нормально после овуляции. Если бы эта гипотеза была верна, то передняя доля гипофиза оказывала бы воздействие только на созревание фолликула и яйца, дальнейшие же функциональные процессы исходили бы от яйца, которое возникающим в нем гормоном вызывало бы образование желтого тела, т. е. вторую генеративную фазу. Я соглашусь с Клаубергом, что трудно доказать подобную роль яйца. Но мне кажется, легко доказать обратное.

Мы можем проланом, как сообщалось прежде, вызвать после овуляции желтые тела. Наряду с этим возникают corpora lutea atretica со включенными яйцами. Это удается у всех грызунов. Особенно показательны и важны для излагаемого вопроса описанные на стр. 192—196 опыты с летучими мышами в период зимней спячки. Проланом можно вызвать у летучей мыши овуляцию, яйцо переходит в матку, находит здесь способных оплодотворять сперматозоидов, так что зимой может быть получена беременность. Если инъцировать большие дозы пролана, то можно вызвать несколько желтых тел (4—6 в одном яичнике), эффект, который физиологически никогда не наступает, так как летучие мыши приносят только одного или максимум двух детенышей. Эти желтые тела хорошо васкуляризованы и продуцируют прожестин, что можно обнаружить по действию на слизистую оболочку матки. Большие дозы пролана приводят к образованию corpora lutea atretica, причем яйцо оттесняется в сторону. В яйце нельзя подметить каких-либо явлений созревания<sup>1</sup>. При быстром развитии желтых тел, наступившем в результате больших доз пролана, яйцо летучей мыши может и погибнуть, но, несмотря на это, образуется функционирующее желтое тело. Следовательно, яйцо не требуется для образования желтого тела. Против этого опыта могли бы возразить, что хотя яйцо и погибает, но что оно еще до этого продуцирует гормон (Шредер), который побуждает к образованию желтого тела. Поэтому должны быть приведены еще и прямые доказательства того, что образование желтого тела происходит также и после того, как яйцо удалено из фолликула. Эти опыты легко могут быть проведены на кроликах.

#### ОПЫТЫ НА КРОЛИЧЬИХ ФОЛЛИКУЛАХ, ЛИШЕННЫХ ЯИЦ

У половозрелых кроликов мы находим в яичниках несколько крупных, готовых лопнуть фолликулов. Как показал Хип (Heap, 1905) (4), овуляция у кроликов вызывается копуляцией. Опыты Фи и Паркса (5) показали, что раздражение для овуляции после копуляции идет через переднюю долю гипофиза. Если кролика гипофизектомировать не позже чем через час после копуляции, то овуляция тормозится, если же гипофизектомия проведена позднее чем через 1 час после копуляции, то овуляция наступает, как обычно, через 10—12 часов после спаривания,

<sup>1</sup> Хотя Шеллер и допускает, что при вызывании проланом corpora lutea atretica происходит «усиленное созревание яиц», это является лишь только гипотезой.

и следует образование желтого тела. Уже эти опыты показывают, что созревающий фолликул сам по себе не воздействует на образование желтого тела, но что в гипофизе, в результате копуляции, мобилизуется вещество, которое вызывает разрыв фолликула и образование желтого тела. Если же гипофизэктомия проведена спустя 1 час после копуляции, то в организме уже циркулирует пролактин, и благодаря этому вызываются разрыв фолликула и образование желтого тела (см. гл. 22).

В доказательство того, что яйцо не воздействует на образование желтого тела, может быть приведен опыт удаления яиц из готовых лопнувших фолликулов половозрелых кроликов. Опыты с *фолликулами, лишенными яиц*, были проведены Вестманом (6) и мной (7), независимо друг от друга. Я проводил свои опыты таким образом, что прокалывал фолликул тонкой инъекционной иглой и высасывал фолликулярный сок вместе с яйцом. К жидкости, полученной после прокола фолликула, добавлял формалин и ее центрифугировал. Яйцо находилось в осадке. Подвергал его гистологическому исследованию. Яйцо можно было легко обнаружить в нарезанных препаратах (рис. 113). Если через 24 часа удалить таким образом обработанный яичник, то в фолликулярной полости, как следствие прокола, можно найти немного крови. Яиц больше нет. Так получают безъяйцовые фолликулы (рис. 114 и 115). В некоторых опытах я после отсасывания впрыскивал в фолликулярную полость спирт, чтобы химически разрушить возможно оставшиеся следы яйца. Но обработка спиртом является излишней, так как полученное высасыванием яйцо, окруженное фолликулярными клетками, удаляется из фолликулярной полости *in toto*. Но промывание спиртом не мешало последующему образованию желтого тела.

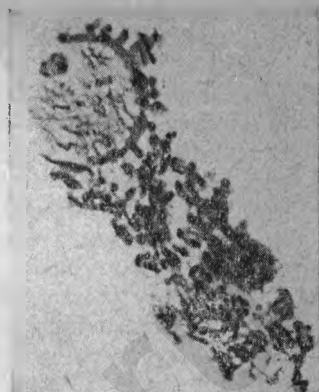


Рис. 113. Изолированное яйцо, удаленное из фолликула.

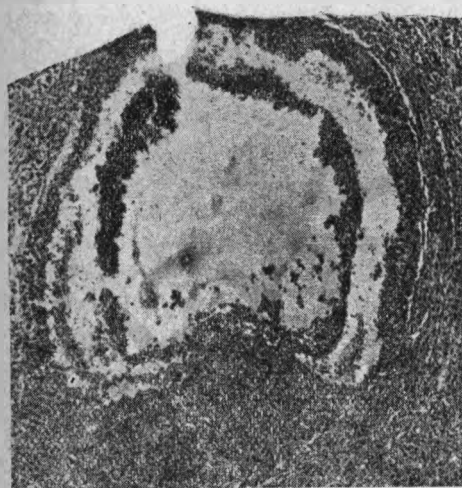


Рис. 114. Безъяйцовый фолликул. На вершине фолликула отверстие от прокола. Кольцеобразное кровоизлияние в полость фолликула как следствие прокола и высасывания яйца.

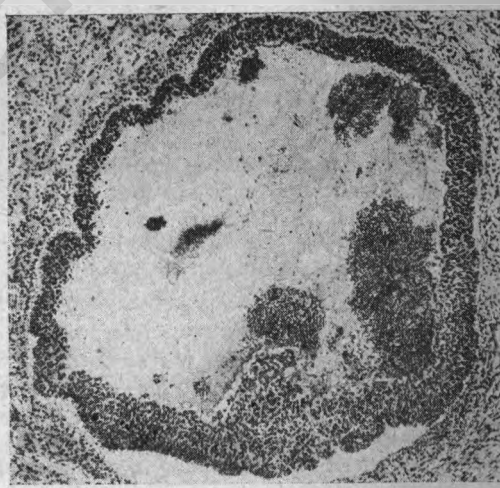


Рис. 115. Безъяйцовый фолликул. У основания *stimulus oophorus* яйцо отсутствует, в фолликулярной полости несколько гематом вследствие пункции и высасывания яйца.

Чтобы отличить фолликулы, я, после высасывания яйца, тонкими ножницами срезал верхушку некоторых фолликулов и таким образом готовил открытый безъяйцовый фолликул, который было легко узнать на сериальных срезах (рис. 116).

Так как можно сделать еще возражение, что безъяйцовый фолликул, быть может, побуждается к развитию желтого тела созревающими яйцами, находящимися в других фолликулах, я провел опыт только на одном безъяйцовом фолликуле. Для этого



один яичник был экстирпирован. На другом, оставшемся яичнике был пунктирован один готовый лопнуть фолликул, находящийся в середине яичника; яйцо было отсосано и овариальная ткань с обеих сторон обрезана так, что вообще имелся только один безъяйцовый фолликул. При резекции овариальной ткани нужно следить за тем, чтобы оставшийся фолликул сохранил связь с циркуляцией крови, что технически легко может быть проведено.

Через 24 часа после операции кролики получили интравеннозно пролан (из мочи беременных). Я инъцировал большие дозы пролана: по  $1 \text{ см}^3 = 1\ 000 \text{ К. Е.}$  Животные были исследованы через 24—48 часов после инъекции. Все опыты одинаково показали, что лютеинизация в безъяйцовых фолликулах протекает точно таким же образом, как в фолликулах с яйцом. Я нашел все\*переходы, от начинающейся лютеинизации (рис. 116) до развитого желтого тела (рис. 117). Фолликулы со срезан-



Рис. 116. Частичная лютеинизация безъяйцового фолликула после введения пролана. Вершина фолликула открыта (срезана), полость фолликула содержит еще кровь вследствие пункции и высасывания яйца.



Рис. 117. Образование желтого тела в безъяйцовом фолликуле. Вершина фолликула срезана.

ной верхушкой дали особенно интересную картину. Фолликул открыт, как следствие прокола (видно еще некоторое количество крови), наряду с этим, превращение фолликулярных клеток в лютеиновые клетки в безъяйцовом, на своей вершине открытом фолликуле (рис. 116 и 117). Если оставить только *один* безъяйцовый фолликул, то он превращается в желтое тело.

Эти опыты ясно показывают, что яйцо не имеет значения для образования желтого тела. Мы можем вызвать образование желтого тела гонадотропным гормоном (проланом) независимо от того, находится ли в фолликуле созревающее яйцо или нет. Следовательно, от созревающего яйца не может исходить стимул к образованию желтого тела. Этим должна быть опровергнута гипотеза, которая приписывает яйцу продукцию гормонального вещества для образования желтого тела. Яйцо не имеет значения для функциональных процессов в яичнике. Обе фазы, разыгрывающиеся в яичнике: 1) созревание фолликула, образование фолликулина и 2) развитие желтого тела, образование прожестина, — вызваны гонадотропным гормоном передней доли гипофиза. Пролан А обуславливает I фазу, пролан В — II фазу.

Вестман (6) одновременно со мной докладывал (6/II 1934 г.) на коллоквиуме Биохимического института Стокгольмского университета о своих опытах с безъяйцовыми фолликулами. Его методика несколько отклонялась от моей. Но наши опыты имели один и тот же результат. Они одинаково показали, что образование желтого тела совершенно не зависит от яйца. Я хотел бы особенно выделить



два опыта Вестмана, которые имеют значение для данного вопроса. У кроликов в период течки, после спаривания, выжигали фолликулы термокаутером и оставляли только один готовый лопнуть фолликул. Последний превращался в типичное желтое тело. Беременность не могла наступить, так как яйцо из оставшегося фолликула было удалено. Этот опыт подражает физиологическим условиям. Здесь, путем спаривания, в гипофизе освобождался гонадотропный гормон, и благодаря этому обстоятельству безъяйцовый фолликул превращался в желтое тело. Прокол фолликула, как таковой, не оказывает никакого влияния на образование желтого тела, т. е. разрыв, экспериментально вызванный проколом фолликула, сам по себе к лютеинизации не приводит. Дальше, вливанием крови беременных, содержащей пролан, Вестман не мог вызвать у человека лютеинизации в уже нефункционирующих старых яичниках, которые содержали в себе остатки фолликулов, но не имели ни одного яйца (см. стр. 175). Эти опыты показывают, следовательно, что лютеинизация наступает независимо от яйца.

*Вывод: яйцо не управляет фолликулярным гормоном, фолликулярный гормон не управляет яйцом. Яйцо и фолликул стоят в одном ряду, координируются функционально независимо друг от друга, но оба подчиняются передней доле гипофиза.*

*Обе фазы женской половой функции: 1) созревание фолликула и образование фолликулина и 2) образование желтого тела и прожестина определяются передней долей гипофиза, ее гонадотропным гормоном (А и В).*

*Гонадотропный гормон передней доли гипофиза, оба овариальные гормона и яйцо образуют в функциональном смысле единство. Они союта служат важнейшей функции женского организма — размножению. Это вытекает также и из того, что после оплодотворения яйца, т. е. во время беременности, гормональные соотношения существенно изменяются.*

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 32

1. Zondek, B. u. Aschheim: Klin. Wschr. 1927, Nr 28, 1321.
2. Clauberg, C.: Berlin: Julius Springer 1933, S. 165.
3. Schoeller, W.: Dtsch. med. Wschr. 1, 21 (1934).
4. Heape: Proc. roy. Soc. Lond. (B) 76, 260 (1905).
5. Fee, A. R. a. Parkes, A. S.: J. of Physiol. 67, 383 (1929).
6. Westmann, A.: Arch. Gynäk. 156, 550 (1934).
7. Zondek, B.: J. of Physiol. 81,4 (1934).

### Глава 33

## СОЗРЕВАНИЕ И СЕГМЕНТАЦИЯ ЯИЦ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Мы только что видели, что яйцо не господствует над яичником, что яйцо не побуждает фолликул к созреванию. Но, наоборот, имеет ли зреющий фолликул влияние на яйцо? Воздействует ли созревающий фолликул на созревание яйца, или яйцо ведет в фолликуле самостоятельное существование, независимое от своего хозяина? Эти вопросы можно изучать на еще неполовозрелых животных (Б. Цоидек, не опубликовано).

У инфантильной 3-недельной мыши фолликулы находятся постоянно в стадии функционального покоя. У одновозрастной крысы наблюдают довольно часто увеличенные фолликулы с фолликулярной полостью и *stimulus oophorus*. Из этого можно было бы заключить, что инфантильная крыса раньше, чем мышь, подвергается воздействию гонадотропного гормона передней доли, но что секреция пролана (правильнее, секреция прозилана) недостаточна для того, чтобы вызвать половую функцию, т. е. течку, эструс. Из этого же обстоятельства, что инфантильная мышь в возрасте 3 недель, в отличие от крысы, не обнаруживает еще никаких явлений созревания фолликулов, можно было бы заключить, что последняя становится половозрелой раньше, чем мышь. В действительности имеет место обратное явление. Мышь становится половозрелой, в среднем, уже в возрасте 5—6 недель (начало эструса), крыса же — едва только в 10 недель. У крысы имеется, так же как и у кролика, длинная ювенильная стадия, с начинающимся созреванием фолликулов, но без выработки фолликулина, а у мыши инфантильная стадия переходит почти непосредственно в половую зрелость.

Как же ведут себя яйца у мыши и крысы? Мы раньше уже указали на то, что в яйцах инфантильных 3-недельных мышей нередко появляются фигуры ядерного деления, ядерного клубка и ядерного веретена, так же как и редукционного деления, причем фолликул зрелости не достигает. В фолликулярных клетках находят большей частью дегенеративные явления, выражающиеся в пикиозе ядра, появлении шарообразных образований, интенсивно окрашивающихся гематеемом, и отдельных лейкоцитов (см. стр. 131). У крысы я обнаружил следующее: в 10-дневном возрасте фолликулы находятся в полном покое, под покровным эпителием расположены довольно многочисленные примордиальные фолликулы, ближе к центру — мелкие фолликулы с небольшим числом рядов клеток гранулезы, которые окружают яйцо. В этих яйцах я не мог обнаружить деления ядра. У крысы в возрасте 3 недель можно видеть все стадии деления ядра: первое ядерное веретено, двойную звезду, появление направительных телец, второе ядерное веретено. Состояние разных яичников очень различно, иногда в одном яичнике признаки созревания яиц едва можно обнаружить, в другом же, напротив, они относительно часты. По-

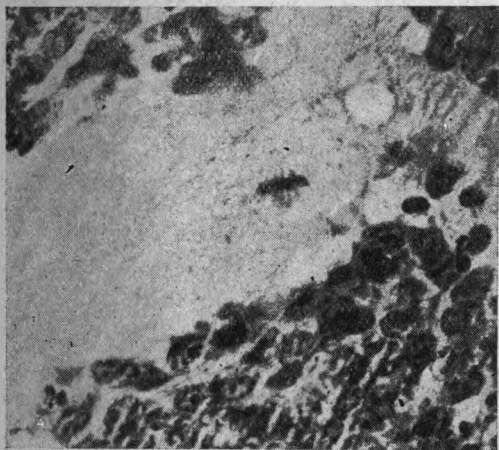


Рис. 118. Ювенильная крыса весом в 62 г. Мелкий фолликул. Распадающееся яйцо, zona pellucida больше не видна. Яйцевая плазма уже перемешана с содержимым фолликула, направительное веретено плавает в фолликулярном соке.

явление полярных телец можно установить лишь очень редко. Подобные данные я получил и на ювенильных крысах весом в 50—60 г.

Таким образом в яйце инфантильных мышей явления деления ядра происходят прежде, чем сам фолликул подвергнется влиянию гонадотропного гормона передней доли. Из данных, полученных на крысах, можно только сделать вывод, что передняя доля имеет значение для явления созревания яйца, так как они не происходят у 10-дневных животных и появляются лишь к тому времени, когда фолликулы инфантильных животных уже обнаруживают явления роста. На отношении передней доли к созреванию яйца подробнее я остановлюсь на стр. 217 и 218.

Тот факт, что признаки деления ядра, главным образом, имеют место в атретических фолликулах, говорит прежде всего о том, что здесь мы имеем дело с регрессивными явлениями, поскольку в отмирающих клетках иногда можно видеть де-

ление ядра и даже деление клеток. Также и на своих препаратах я видел деление ядра яйца в большей части фолликулов, обнаруживавших дегенеративные явления. При этом яйцо может совершенно распасться, zona pellucida сохраняется только частично, яйцевая плазма перемешивается с содержимым фолликула, а в фолликулярной жидкости плавает еще ясно различимое направительное веретено (рис. 118). Веретено может, следовательно, сохраниться дольше, чем яйцеклетка. Препарат получен от ювенильной, еще неполовозрелой, крысы весом в 62 г.

Прежде всего я сообщу о процессах созревания яиц в отмирающих фолликулах. Явления созревания яйца происходят также и в мелких фолликулах, в которых нельзя заметить никаких дегенеративных изменений. *Яйцо обнаруживает, следовательно, явления созревания в здоровом, но гормонально еще не функционирующем фолликуле!* Из этого можно заключить, что явления созревания яйца независимы как от фолликула, т. е. хозяина, дающего приют яйцу, так и от продуцируемых в фолликуле гормонов. Яйцо и фолликул, яйцо и фолликулярный гормон, следовательно, не оказывают взаимного влияния. Яйцо не заботится, если я могу так выразиться, о своем хозяине, а хозяин — о своем постояльце. Яйцо ведет свое самостоятельное существование, оно подготавливается уже заранее к своей собственной цели, оплодотворению, хотя для яйца, заключенного в мелком фолликуле, совсем нет перспектив выйти из яичника. Эти преждевременные и бесцельные явления

созревания оканчиваются смертью яйца. Только то яйцо, которому фолликул открывает выход, освобождающий его из фолликулярной полости (точно из заключения), и которое в путешествии через трубы встретится со сперматозоидами, способными оплодотворять, может выполнить свое функциональное назначение. Если правильным оказывается представление, что яйцо ведет свою собственную жизнь, что оно независимо не только от гормональных процессов в яичнике, но даже и от гонадотропного гормона передней доли гипофиза, то возникает новый вопрос, какие силы управляют яйцом, особенно созреванием яйца. Можно представить себе, что яйцо само в себе несет силы к созреванию или что созревание яйца вызывает особый, до сих пор еще неизвестный, гормон, находящийся или возникающий в фолликулярной жидкости, или что здесь действуют комбинированные эндокринные силы. Если яйцо не зависит от генеративных клеток и от управляющих ими гонадотропных процессов, то проще всего предположить, что яйцо подлежит особым законам. Гормональные процессы в яичнике, без сомнения, обслуживают функцию яйца, ибо, как метко указал Роберт Мейер, целью овариальной функции является не вызывание смерти слизистой матки, т. е. менструаций, а создание почвы для питания оплодотворенного яйца.

Функция яйца во время его пребывания в яичнике состоит только в подготовке к оплодотворению, и яйцо не влияет на подготовку процессов, необходимых для его внедрения в слизистую матки. Последнее осуществляется яичником под влиянием передней доли гипофиза. *Яичник является, следовательно, одновременно и хозяином и слугой яйца.*

### ГИПОФИЗЕКТОМИЯ И СОЗРЕВАНИЕ ЯЙЦА

Исследования яичников гипофизектомированных животных (неопубликованный материал) показывают, что созревание яйца также не зависит от передней доли гипофиза. Я благодарен за материал д-ру Б. Визнеру (B. Wiesner — Institute of Animal Genetics, Эдинбург), любезно предоставившему в мое распоряжение яичники 3 крыс, которые были гипофизектомированы на 27-й день после рождения и убиты были на 47-м дне жизни. Яичники после гипофизектомии проявляют типичные регрессивные изменения. Можно видеть многочисленные отмирающие фолликулы с дегенерирующими яйцами, но, наряду с ними, находятся и крупные фолликулы, которые выглядят так же, как у нормальных животных. Во всех яичниках я нашел митозы, в одном яичнике — 7 яиц с митозами.

Рис. 119 показывает средний фолликул в яичнике крысы 47-дневного возраста, через 20 дней после гипофизектомии, имеющий 8 рядов клеток гранулезы и яйцо с тангенциально расположенным веретеном. В фолликулярных клетках видны отдельные проходящие и частично вышедшие в полость фолликула фагоцитарные клетки.

Митозы находятся большей частью в яйцах, лежащих в фолликулах, через стенки которых проходят лейкоциты, но явления созревания имели место также и в яйцах совершенно нормально выглядящих фолликулов. Отсюда следует, что *процессы созревания протекают в яйцах, которые больше не находятся под влиянием гонадотропного гормона передней доли гипофиза!*

О. Свизи (O. Swezy) (1) сообщает, что он наблюдал у гипофизектомированных половозрелых крыс новообразование зародышевых клеток, повышенный овогенез и в атретических фолликулах — митотическое деление ядра яйца с образованием полярных телец.

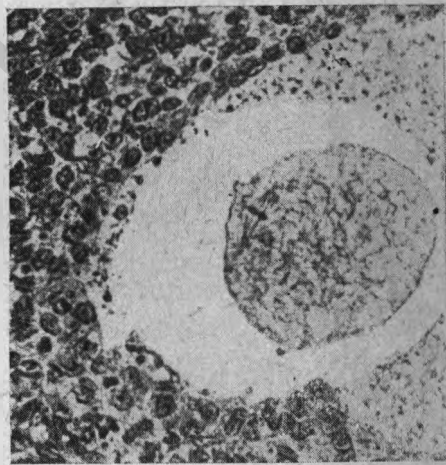


Рис. 119. Яйцо с тангенциально расположенным ядерным веретеном в фолликуле средней величины у крысы 47-дневного возраста, через 20 дней после гипофизектомии.

Чтобы не быть неправильно понятым, я бы хотел еще раз подчеркнуть, что яйцо не имеет значения для гормонального регулирования овариальной функции, что созревание фолликула и выработка фолликулина, лютеинизация и выработка прогестина не зависят от яйца. На основании предыдущих исследований (см. гл. 32) это можно считать бесспорным. Исходя из положений, изложенных выше, яйцу как клетке, от яичника независимой и подчиняющейся собственным законам, принадлежит особое место в генеративном аппарате. Выдающееся положение передней доли гипофиза остается неоспоримым, потому что без передней доли, без гонадотропного гормона созревание фолликула и разрыв фолликула невозможны, без передней доли яйцо никогда бы не встретилось со сперматозоидом и, следовательно, никогда бы не могло выполнить своей функции. Передняя доля управляет общими генеративными процессами, она управляет фолликулом и тем самым в нем заключенным яйцом, так же как и вторично образуемым в фолликулярных клетках овариальным гормоном (фолликулин, прогестин). При этом яйцо ведет свою самостоятельную жизнь, оно независимо в своем развитии от фолликула и его гормона, а также и от передней доли. Яйцо в системе занимает более высокое положение, чем овариальный гормон, так как функция последнего заключается только в том, чтобы подготовить матку для яйца, с тем чтобы после слияния со сперматозоидом яйцо могло выполнить свою роль.

### СЕГМЕНТАЦИЯ ЯЙЦА

Анатомы подробно обследовали явления сегментации, иногда появляющиеся в яйцах млекопитающих. Чаще всего исследована сегментация у беременных животных, так как в этих яичниках явления фолликулярной атрезии особенно отчетливы и сегментирующиеся яйца в атретических фолликулах встречаются чаще. Я изучал сегментацию яиц в яичниках инфантильных животных (Б. Цондек, неопубликованный материал), причем я считаю наиболее подходящей крысу. Можно найти сегментирующиеся яйца как у инфантильной 3-недельной, так и у ювенильной 6—8-недельной крысы. Число подобных яиц колеблется очень значительно. Иногда вообще не удается обнаружить сегментирующихся яиц, иногда же в одном яичнике их имеется несколько. Чаще они лежат в атретических фолликулах. При совпадении атрезии и сегментации яиц очень вероятным является предположение, что оба процесса стоят в причинной связи друг с другом. Так, Ш п у л е р (Spuler) (2) высказывает взгляд, что, возможно, в дегенерирующих клетках гранулы образуются вещества, которые могут действовать раздражающим образом непосредственно на яйцеклетку. Л. Л е б (L. Loeb) (3) видит причину в изменении химических или механических условий при атрезии фолликулов. Х е р с т р е м (Hugström) (4) считает причиной изменение условий давления или затруднение в доставке питательного материала к яйцеклетке при атретических процессах.

### СТИМУЛИРОВАНИЕ СОЗРЕВАНИЯ ФОЛЛИКУЛОВ ПРОЛАНОМ И СЕГМЕНТАЦИЯ ЯЙЦА

Действительно ли сегментация яйца является только следствием фолликулярной атрезии? Хотя и поразительно, что сегментированные яйца чаще всего встречаются в атретических фолликулах, этим еще нельзя доказать, что оба явления причинно связаны. Конечно, могло бы быть вероятным, что химические изменения, которые наступают в фолликулярной жидкости при атрезии фолликулов, со своей стороны оказывают каким-то образом влияние на фолликул. Если даже яйцо, как было разобрано выше, может считаться не зависящим от фолликула, то все же при гибели фолликула возможно появление вторичного вещества, которое и будет причиной сегментации незрелого или подвергающегося созреванию яйца.

Чтобы изучить вопрос, наступает ли сегментация только в атретических фолликулах, чтобы установить, наступает ли сегментация также и в созревающих, лопающихся и лютеинизированных фолликулах, мне казалось необходимым искусственно проланом вызвать созревание фолликулов у инфантильных крыс. Опыты (Б. Ц о п д е к, не опубликовано) были проведены следующим образом: инфантильные 4-недельные крысы весом в 30 г получили в 1-й и 2-й день опыта в общем



1 К. Е. пролана. Ко времени созревания фолликула, т. е. к вечеру 3 и к утру 4 дня опыта, дается вторая доза пролана, которая колеблется между 1 и 60 К. Е. (см. стр. 150). При этом мной руководила идея выяснить, можно ли оказать гонадотропным гормоном особое влияние на яйцо для вызывания сегментации и дальнейшего его развития. Ниже будут вкратце описаны полученные данные.

В яйцах обнаруживаются многочисленные митозы, которые едва ли зависят от величины фолликула. Так, я нашел в одном яичнике 21 яйцо с митозами. Хотя эта частота и является поразительной, следует сказать, что митозы встречаются также у инфантильных животных, не обработанных проланом, так что это не должно считаться имеющим большое значение.

В общей сложности проланом было обработано 18 инфантильных крыс, яичники которых были исследованы в сериальных срезах. Я привожу некоторые снимки процессов созревания в яйцах в стадии двойной звезды в среднем по размерам фолликуле (рис. 120 и 121), яйцо с полярными тельцами и вторым направительным веретеном (рис. 122) и, наконец, созревающее яйцо при продвижении по трубам, (рис. 123 и 124), после того как проланом была вызвана овуляция. Следует еще раз подчеркнуть, что процесс созревания наступает одинаковым образом также и в яйцах инфантильных животных, не подвергавшихся обработке, и что, следовательно, созревание не является следствием воздействия пролана.

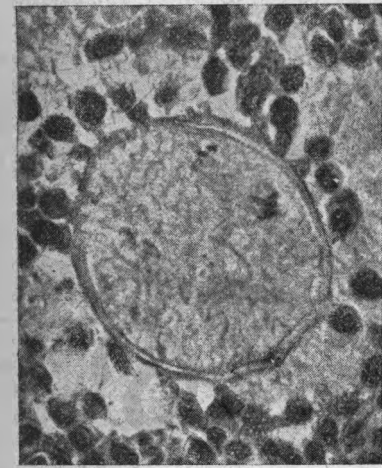


Рис. 121. Рисунок 120 при сильном увеличении (1 : 590). Виден двойной контур zona pellucida.

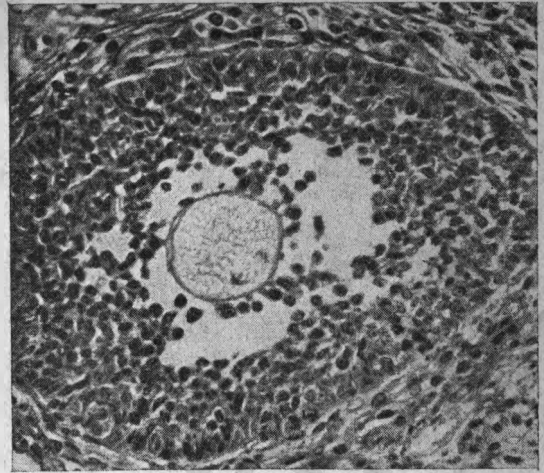


Рис. 120. (Кр. 5710, стекло 8, срез 13, увелич. 1 : 300.) Инфантильная крыса весом в 30 г, обработанная 1 + 60 К. Е. пролана. Фолликул средней величины, яйцо в стадии двойной звезды. Вокруг яйца отдельные клетки с большим темным ядром. Zona pellucida имеет двойной контур. Начинаящаяся дегенерация яйца?

Правда, созревающие яйца в трубах у инфантильных животных находятся только после введения пролана. Из 18 случаев я в 13 нашел сегментированное яйцо. У одного и того же животного можно найти различного рода фазы. Так, мы видим, например, у крысы 5710, средний по величине фолликул с яйцом на стадии двойной звезды (рис. 120), один немного увеличенный фолликул с лютеинизированными клетками theca и сегментированным яйцом (рис. 123 и 124).

Животное 5709 содержит в одном и том же яичнике средних размеров фолликул с созревающим яйцом [полярное тельце и второе направительное веретено (рис. 122)] и готовый лопнуть фолликул с сегментирующимся яйцом (рис. 127).

Мне кажется важным тот факт, что в фолликулах, созревающих под влиянием пролана, находится сегментированное ядро. Эти изменения яйца происходят в крупных, готовых лопнуть фолликулах (рис. 127), сегментированные яйца переходят после овуляции в трубы (рис. 130)<sup>1</sup>. Сегментированные яйца содержатся также в увеличенных васкуляризи-

<sup>1</sup> Мы, совместно с нашим сотрудником Е. Д я т л о в о й, имели возможность наблюдать выход в трубы сегментированных яиц после инъекции пролана менопаузных женщин (Ред. М. Зав.).



рованных и лютеинизированных фолликулах (рис. 128 и 129). Из этого следует, что сегментация часто происходит не только в атретических, но также

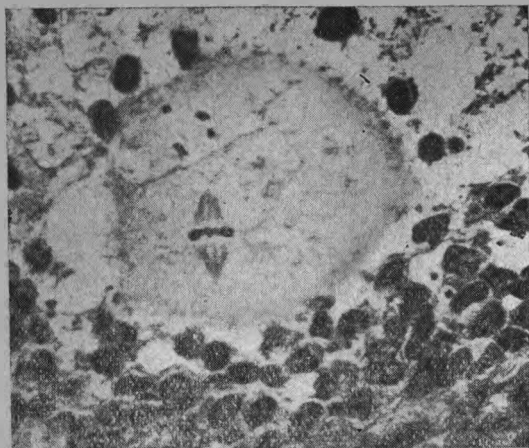


Рис. 122. (Кр. 5709, стекло 34, увелич. 1 : 900.) Импантальная крыса весом в 30 г, обработанная 1 + 60 К. Е. пролана. Яйцо с полярным тельцем и вторым направительным веретеном с 16 хромосомами (гаплоидное). Вокруг яйца несколько клеток с крупными ядрами.

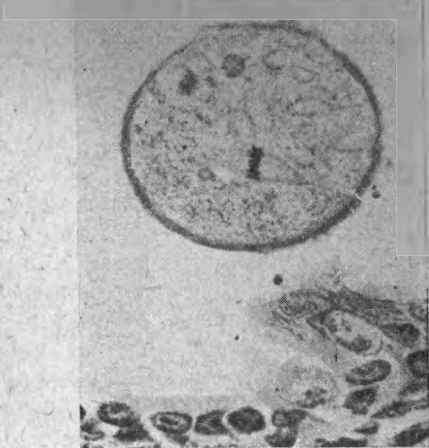


Рис. 123. (Кр. 5710, стекло 37, срез 1, увелич. 1 : 900.) Импантальная крыса весом в 30 г, обработана 1 + 60 К. Е. пролана. Яйцо в трубе с тангенциально расположенным направительным веретеном.

и в фолликулах, созревающих под влиянием пролана. Созревающий фолликул, согласно этому, не может препятствовать сегментации. Если бы сегментация

была следствием атрезии, будь стимул к сегментации вызван обусловленными атрезией химическими изменениями, то сегментация не должна была бы появляться в зрелых и лопающихся фолликулах. На это можно было бы возразить, что яйцо было сегментировано до этого, и созревание фолликула проланом вызывается только вторично, благодаря чему сегментированные яйца также находятся и в зреющих фолликулах. Яйца, сегментировавшиеся до воздействия проланом, также могут случайно находиться в фолликулах, созревших под воздействием пролана. Это возражение мне кажется слабым, потому что атретический фолликул, в котором уже произошла сегментация яйца, не реагирует на пролан и таким образом не может быть приведен к созреванию. Атретический фолликул не может быть превращен ни в готовый лопнуть и лопающийся фолликул, ни в желтое тело. Я полагаю, что атрезия не может быть причиной сегментации яйца.



Рис. 124. Второе трубное яйцо (животное 5710, рис. 123) в профазе направительного митоза.

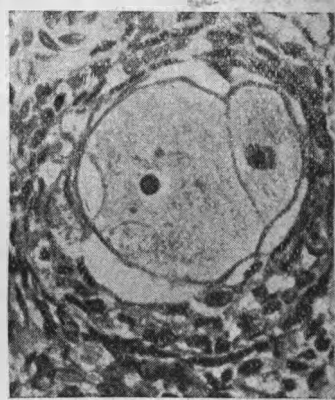


Рис. 125. (Кр. 5750, стекло 17, срез 9, увеличение 1 : 600.) Импантальная крыса весом в 30 г получила 1 + 3 К. Е. пролана. Мелкие фолликулы с тремя слоями клеток, содержащих одно яйцо, состоящее из двух сегментов. Сегменты неодинаковой величины, лежат друг около друга и имеют ядра. Ядро более крупной клетки окружено прозрачным пространством, клеточная плазма прояснена (цитоллиз).

Сегментированное яйцо обнаруживает большие или меньшие дегенеративные

явления. Они проявляются в цитолизе яйцевой плазмы и в присутствии фагоцитарных клеток вокруг яйца. Фагоциты проникают, наконец, через zona pellucida во внутрь сегментированного яйца.

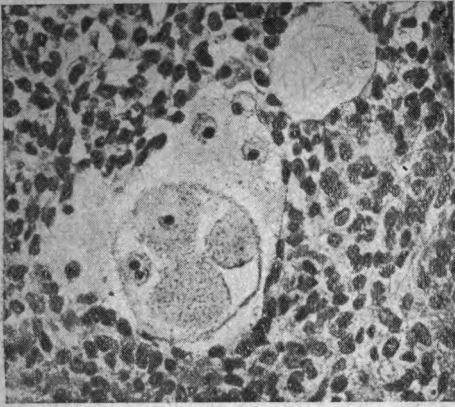


Рис. 126. (Кр. 5710, стекло 6, срез 3, увеличение 1 : 350.) Инфантильная крыса весом в 30 г, обработана 1 + 60 К. Е. пролана. Несколько увеличенный фолликул с васкуляризованными и лютеинизированными клетками theca. Яйцо содержит 4 различной величины сегмента, 2 безъядерных, один сегмент содержит одно, меньший сегмент — 2 хроматиновых тела. Цитолиз. В верхнем поле фолликулярной полости видны 3 круглые содержащие темные ядра клетки (фагоцитарные клетки гранулезы), которые, повидимому, находятся на пути к яйцу.

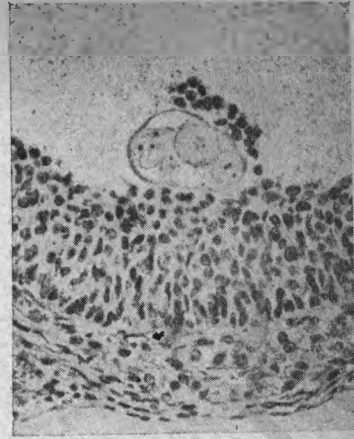


Рис. 127. (Кр. 5709, стекло 46, срез 7, увеличение 1 : 250.) Инфантильная крыса, весом в 30 г, обработана 1 + 30 К. Е. пролана. Готовый лопнуть фолликул. Яйцо содержит 5 различной величины сегментов, которые имеют 10 хроматиновых тел. Цитолиз. Яйцо окружено клетками гранулезы с крупными темными ядрами.



Рис. 128. (Кр. 5710, стекло 9, срез 5, увеличение 1 : 300.) Инфантильная крыса весом в 30 г, обработана 1 + 60 К. Е. пролана. Крупный, частично лютеинизированный фолликул. В фолликулярной полости плавают яйцо, состоящее из двух сегментов, которые вместе содержат 5 хроматиновых тел. Цитолиз.



Рис. 129. (Кр. 5709, стекло 41, срез 6, увеличение 1 : 170.) Инфантильная крыса весом в 30 г, обработана 1 + 30 К. Е. пролана. Крупный лютеинизированный, сильно васкуляризованный фолликул, в полости которого плавают яйцо, состоящее из нескольких сегментов. Один сегмент содержит 3 хроматиновых тела. Цитолиз.

Из рис. 132 видно, что сегментация яиц имеет место и у инфантильных крыс, не подвергавшихся воздействию пролана.

В пояснении к рисунку я говорю о хроматиновых тельцах. Несомненно, в сегментах находятся настоящие ядра (см. рис. 125), но многие, по моему мнению,

должны быть обозначены только как хроматиновые тела, потому что они лежат в разнообразнейших местах и часто по нескольку в одном и том же сегменте. Апатомы признают, что яйцеклетки даже у молодых животных путем нормальных процессов выделяют направительные тельца или образования, совершенно подобные им. Так, Яносик (Janosik) (5) сообщает, что яйцеклетки в яичнике инфантильных животных после образования направительных телец могут делиться дальше, причем образовавшиеся в результате деления многочисленные сегменты имеют общее ядро<sup>1</sup>.

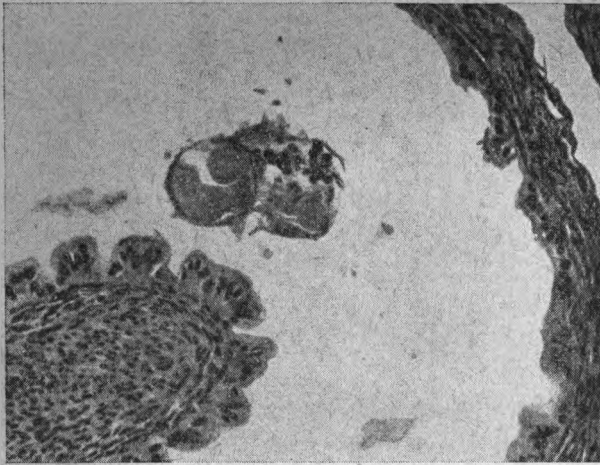


Рис. 130. (Кр. 5630, стекло 46, срез 4, увеличение 1 : 210.) Инфантильная крыса весом в 30 г, обработана 1 + 30 К. Е. пролана. Трубное яйцо состоит из 5 различной величины сегментов, которые вместе содержат 4 хроматиновых тела. К яйцу пристали клетки гранулезы.

вильным ядром и митозами, то можно предполагать и митотическое деление яйца. Если созревания не происходит, то следовало бы говорить об амитотическом делении. Например, Шпuler (Spuler) (6) поддерживает мнение, что при явлениях, происходящих в атретических фолликулах яичника млекопитающих, дело идет о разнородных процессах, или о митозах вероятнее всего незрелых клеток, о процессах, соответствующих типичному образованию направительных телец, или, наконец, о явлениях митотического деления после митовавшего образования направительных телец, соответствующего тому, которое иначе наступает лишь после происшедшего оплодотворения.

2. Чаше, чем деление, происходит процесс, по моему мнению, обусловленный *расхождением хромозом*, которые вторично окружаются протоплазмой, так что образуются сегменты с многочисленными, неправильно распределенными хроматиновыми тельцами. Для обоснования этого мнения я приведу пример, что при реконструкции одного яйца, состоящего из 12 сегментов, было насчитано 71 хроматиновое тело. Число хромозом, по Аллену, равно у крыс 18,19 (гаплоидное) и 37,38 (диплоидное). Как показал ван-дер-Штрихт на хромосомах яиц *Thysanozoon*, многие недели или

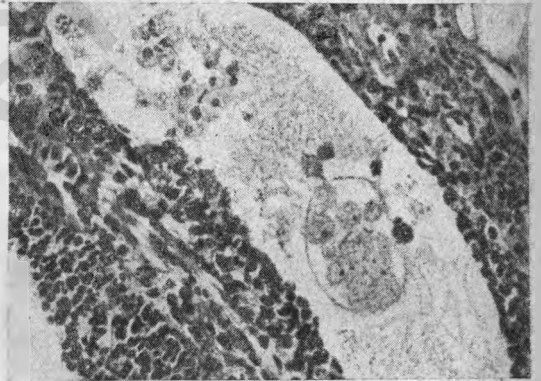


Рис. 131. (Кр. 5706, стекло 16, увеличение 1 : 320.) Инфантильная крыса весом в 30 г, обработана 1 + 3 К. Е. пролана. Вытянутый в длину фолликул, яйцо которого на этом срезе содержит 7 сегментов с многочисленными хроматиновыми телами. В общем в этом яйце было найдено 16 сегментов. В непосредственном соседстве с яйцом находится несколько фолликулярных клеток. В верхнем полюсе видны очень многочисленные клетки с крупными ядрами, которые, повидному, находятся на пути к яйцу.

<sup>1</sup> Э. Штрассман (Strassmann, Habilitationsschrift, 1932) наблюдал в яичнике половозрелой кошки яйцо, состоящее из шести сегментов, содержащих ядро. Яйцо имело дегенеративные признаки (вторгающиеся клетки гранулезы). Сегментация, повидному, последовала амитотически. Штрассман не наблюдал митозов в сегментированном яйце.

месяцы сохраняющих первое паправительное веретено, изолированные хромозомы могут преобразовываться в мелкие ядра, — взгляд, с которым соглашается также и Шпuler.

Как следует из моих рисунков, распадающиеся хромозомы здесь не преобразуются в ядро, а остаются округлыми мелкими хроматиновыми телами, которые окружены плазмой.

3. Сегментированные яйца обнаруживают несомненные дегенеративные явления (цитоллиз, фагоцитоз). Регрессивные процессы наступают как вторичное явление, ибо импульс к созреванию, делению или расхождению хромозом быстро замирает, так что прогрессивно развивающееся яйцо быстро погибает и, наконец, становится добычей фагоцитарных клеток.

4. Кроме того, наступает зернистый распад яйца, причем отдельные сегменты не содержат никаких ядер или хроматиновых тел. При этом дело идет о чисто дегенеративных процессах.

**Гипофизектомия и сегментация яйца.** Зависит ли сегментация яйца от передней доли гипофиза? В яичнике гипофизектомизированной 47-дневной крысы я обнаружил те же самые процессы сегментации, что и у негипофизектомизированных животных. В мелких фолликулах часто можно наблюдать распад яиц без ядра на глыбки, но как в малых, так и в больших фолликулах можно найти и сегменты с ядром или хроматиновыми телами и сегменты с ядерным веретеном.

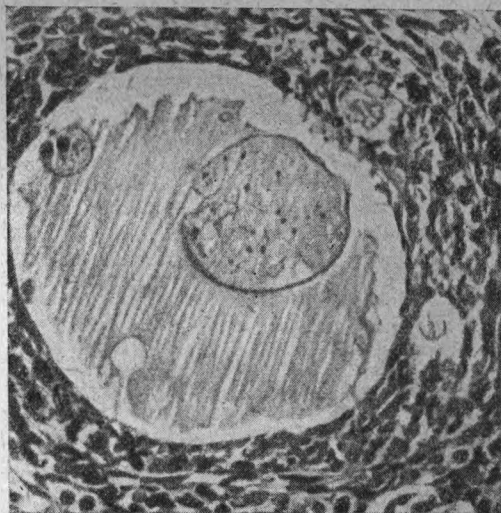


Рис. 132. (Кр. 5757, стекло 11, срез 10, увеличение 1:370.) Инфантильная крыса весом в 30 г. Контрольное животное. Средней величины фолликул, в котором яйцо содержит много не резко отделенных друг от друга сегментов с многочисленными хроматиновыми телами. Цитоллиз.

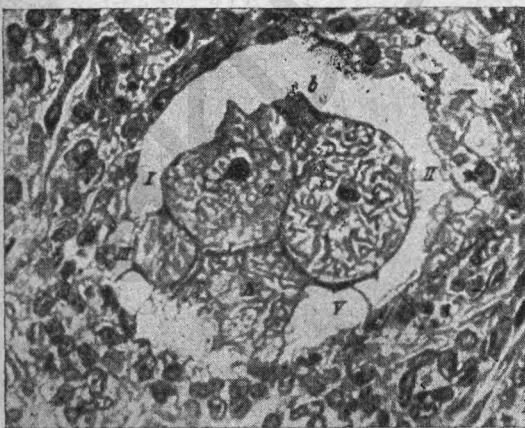


Рис. 133. Сегментированное яйцо в мелком фолликуле 47-дневной крысы, гипофизектомизированной 20 дней назад.

Клетка I содержит одно ядро, клетка II — одно веретено. В клетке III мелкое ядро, на фотографии только намечающееся. Клетка IV — безъядерная, клетка V обнаруживает цитоллиз.

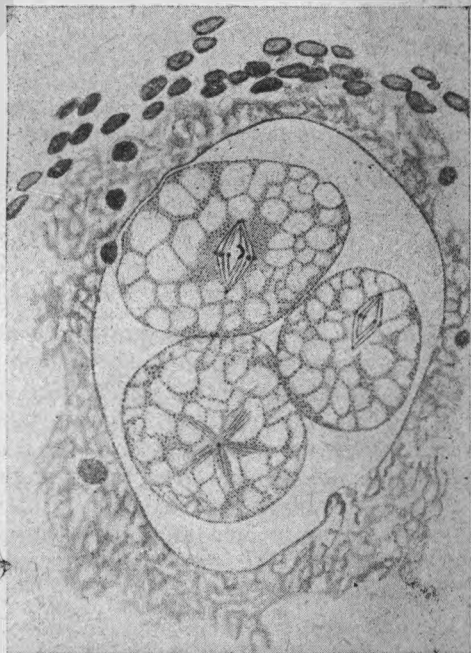


Рис. 134. 3 яйцевые клетки в среднем по величине фолликуле 47-дневной крысы, гипофизектомизированной 20 дней назад. 2 клетки содержат по одному веретено, третья — в стадии множественной звезды.



Приведу пример:

Рис. 133 (К. 2, 47 дней, крыса гипофизэктомирована 20 дней тому назад.) В одном маленьком фолликуле 5 клеток одинаковой величины, из которых клетка I содержит одно ядро, клетка II — одноядерное веретено. В клетке III находится маленькое ядро (на фотографии едва только обозначающееся), в то время как клетка IV не имеет ядра совершенно. В клетке V — цитоллиз.

Рис. 134 (К. 1, 47 дней, крыса гипофизэктомирована 20 дней назад.) Средней величины фолликулы с 8 рядами клеток гранулы. 3 яйцевых сегмента, из которых 2 содержат одноядерное веретено, а третье — одну множественную звезду. Здесь, вероятно, дело идет о делении дочерних клеток. В сегментах наблюдается образование вакуолей (дегенерация). Это изображение было зарисовано, так как ядерное веретено не могло быть представлено на фотографии. Рисунки отличаются тем, что в них нельзя изобразить ядерное веретено в одной фотографии.

Из настоящих наблюдений следует, что:

- 1) сегментация яйца происходит так же, как и созревание яйца, независимо от передней доли гипофиза,
- 2) сегментация яйца происходит у гипофизэктомированных животных митотически, т. е. как деление яйца.

**Партеногенез и сегментация яйца.** Идет ли дело при сегментации яйца о партеногенетических процессах? Этот вопрос подробно обсуждается в литературе. То обстоятельство, что яйцевые сегменты различаются незначительно, само по себе не говорит против партеногенетических процессов. При партеногенезе холоднокровных также часто наблюдают нерегулярное появление и неправильное образование борозд деления ядра без последующего деления плазмы, много ядер и лучей в бластомерах, как и другие аномалии митотического деления [Ж. Леб, Батайлон, Хеннегюи (Hennegy), Браше (Brachet), Бозо (Boso) и др.]. По моим данным, сегментация яйца есть следствие не только фолликулярной атрезии. Так как наблюдают созревание яйца и митотическое деление его, то нельзя отрицать партеногенетического развития яиц млекопитающих. Я бы полагал, что яйцо, которое преждевременно обнаруживает стремление к созреванию, может развиваться даже дальше без оплодотворения, но что этот партеногенетический импульс вызывает только абортный эффект, так что в яйце быстро обнаруживаются дегенеративные явления и яйцо погибает. Следовательно, дегенеративные процессы непосредственно следуют за прогрессивными.

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 33

1. Swezy, O.: Berkely, 1933.
2. Spuler, A.: Anat. H. 1901, Nr 50.
3. Loeb, L.: Arch. mikrosk. Anat. 65, 728 (1905). Z. Krebsforsch. 11, 259 (1912).
4. Hägström, P.: Acta Gyn. et Obstetr. Scand. I, 137 (1922).
5. Janosik, J.: Arch. mikrosk. Anat; 48, 169 (1897).
6. Spuler, A.: Anat. h., Abt. I: 16, 87 (1901).

### Глава 34

## ПЕРЕДНЯЯ ДОЛЯ ГИПОФИЗА — ГОРМОНОТРОПНАЯ ЖЕЛЕЗА

Моими опытами, описанными в предшествующих главах, было доказано, что передняя доля гипофиза продуцирует гонадотропное активное вещество и что половые железы функционально зависят от другой высшей эндокринной железы. Открытие этих отношений оказало общее влияние на изучение гормонов, в последующие годы передней доле гипофиза с ее свойством железы высшего порядка было уделено большое внимание. Уже ранее известные данные были пересмотрены и в новых кропотливых исследованиях был достигнут ряд важных результатов. В соответствии с ними получается впечатление, что образование гормона просто находится под управлением передней доли гипофиза. Дальше будут изложены подробности исследований, проведенных в последние годы.

**Тиреотропный гормон.** В давно уже проведенных исследованиях Адлер (1), Аллен (2), а также Смиг (3) показали, что экстирпация гипофиза вызывает атрофию щитовидной железы. После инъекции экстракта передней доли гипофиза Уленгута и Шварцбах (Uhlenhuth и Schwartzbach) (4) наблюдали у головастиков ускорение метаморфоза с усиленной деятельностью щитовидной железы. Авторы были готовы принять, что специфическая функция передней доли состоит в выделении секрета щитовидной железы в кровяное русло. Знакомству со специфическим тиреотропным гормоном, продуцируемым в передней доле гипофиза, мы особенно обязаны Л. Лебу (5) и Ароу (6). Авторы показали, что щитовид-



гая железа морской свинки под действием экстракта передней доли гипофиза побуждается к усиленной деятельности. Морфологически повышенная секреция распознается по разрастанию эпителия и исчезновению красящегося коллоида. Эти изменения идут параллельно с уменьшением содержания йода в щитовидной железе, повышением подного зеркала крови, объединенном пепти гликотеном и повышением осевого обмена, т. е. с типичными симптомами гиперфункции щитовидной железы [З и б е р т и С м и с (7), Я н с е н и Л э з е р (8), Г р а б (9)]. Способность различных животных реагировать на тиреотропный гормон совсем различна, — то же я нашел и для пролана. Т е р с т о н (Thurston) установил такой последовательный ряд: морская свинка, птицы, кошка, кролик, крысы, мышь. К р у и В и з н е р (Crew и Wiesner) (10) показали, что гормон активен также и на холоднокровных (аксолотль). В противоположность этому, содержание гормона передней доли гипофиза очень низко у морских свинок, у крыс же очень велико. Это выглядит таким образом, как подчеркивает Л. Л е б, будто этим путем выравнивается избыток одного дефицитом другого, чтобы сохранить у определенного вида животных определенный уровень секреции щитовидной железы.

Работы различных авторов способствовали получению в последние годы тиреотропного гормона, и получен довольно очищенный препарат. Так, Ю н к м а н и Ш е л л е р (Junkmann и Schoeller) указывают, что они могли экстрагировать из передней доли гипофиза крупного рогатого скота тиреотропный гормон почти количественно, со степенью очистки в 20 единиц, установленных по морской свинке, в миллиграмме. При дальнейшем очищении, связанном с большими потерями, они получили препарат в 120 единиц на миллиграмм. Препараты крайне чувствительны к нагреванию, они сильно повреждаются уже кратковременным нагреванием при 60°, разрушаются при кипячении, т. е. в отношении термостабильности обладают теми же свойствами, что и пролан. В моче беременных тиреотропный гормон, в противоположность пролану, не выделяется (Л. Л е б). Тиреотропно действующее вещество не обнаружено и в плаценте [К л е й н (Klein) (12)].

После кастрации пролан в передней доле гипофиза продуцируется в повышенном количестве, увеличено также кровяное зеркало и выделение пролана в моче (см. гл. 43 и 44). Подобного рода изменения нашел А р о н и для тиреотропного гормона, в крови кастратов также наблюдается увеличение гормона. Благодаря этому становится понятным, как указал Б а у э р, что после выпадения овариальной функции чаще падают признаки гипертиреозидизма. Регуляторный механизм передней доли и щитовидной железы проявляется в том, что в моче гипертиреозидиков наступает увеличение количества тиреотропного гормона (А р о н).

Несомненно, знакомство с тиреотропным гормоном передней доли имеет значение также и для патологии (базедова болезнь).

**Адренотропный (кортикотропный) гормон.** После гипофизэктомии наступает значительная атрофия надпочечников, которая может довести железу до одной пятой нормальной величины [А с к о л и и Л э н а н и (Ascoli и Legnani), С м и с п Г р е з е р], откуда следует, что гипофиз оказывает влияние на надпочечники. Об этом говорят также клинические наблюдения. При акромегалии часто падают гипоплазию надпочечников с клиническими признаками гиперфункции надпочечников (Ф а л ь т а, Я. Б а у э р). Мне кажется особенно важной клиническая картина, которая обусловлена базофильной аденомой передней доли и проявляется следующим симптомокомплексом: ожирением, особенно туловища и лица (луноподобное лицо), не затрагивающим конечностей, отставанием роста, гипертонией с плеторикой, низким основным обменом веществ вследствие пониженной функции щитовидной железы, гипергликемией и гликозурией. Заболевание, которое большей частью наступает у молодых женщин, ведет к аменорее и гипоплазии матки. Из 9 случаев базофильной аденомы, подтвержденной вскрытием, описанных К е ш и н г о м (13), в 8 была обнаружена гиперплазия коры надпочечников, она отсутствовала только в одном случае, наблюдавшемся Я. Б а у э р о м. В то время как К е ш и н г <sup>1</sup> считает описанную им картину заболевания гипофизарной, Б а у э р полагает, что симптом обусловлен интэрренально, так как здесь имелась картина заболевания, наблюдаемая и при опухолях коры надпочечника (интэррепализм). Это расхождение представлений можно объяснить тем, что в передней доле гипофиза (вероятно, также в базофильных клетках) продуцируется гормон, мобилизующий надпочечники. Тем самым становится понятно, что первичные изменения в передней доле гипофиза вызывают симптомы, которые клинически известны как реакция поражения надпочечников. Особенно ясно следует, что передняя доля гипофиза оказывает существенное влияние на надпочечники и обусловленное им регулирование сахара, из работ Х у с с е я (Houssay) (14) и его сотрудников. Авторы показали, что в передней доле гипофиза образуется вещество, антагонистичное инсулину. У жаб, ставших диабетичными после экстирпации поджелудочной железы, повышалось выделение сахара, если одновременно удалялась и передняя доля гипофиза. Когда этим животным ингибировали экстракты из передней доли, то они снова становились диабетиками [Х у с с е й и Б и а з о т т и (Biasotti) (15)]. Собаки, лишенные гипофиза, также проявляют значительно большую чувствительность к инсулину.

Названные исследования уже указывают на то, что в передней доле гипофиза находятся вещества, мобилизующие гормон коры надпочечников. Доказательство существования этого адренотропного гормона было дано К о л л и п о м (Collip) (16) и его сотрудниками. Им удалось извлечь из передней доли гипофиза особое вещество, не идентичное ни с одним известным до сих пор гормоном передней доли, и им устранить атрофию коры надпочечников у гипофизэктомированных животных. Эти данные были подтверждены А н с е л ь м и н о, Г о ф м а н о м и Г е р о л д о м (17), которые для обнаружения адренотропного гормона (кортикотропного) использовали инфантильных самок мышей. После введения гормона наступало значительное увеличение коры надпочечников, основанное преимущественно на увеличении клеточных элементов в среднем слое (zona fasciculata). В радиальном направлении расположенная zona fasciculata расширяется до 1,5—2-кратного первоначального размера, причем особенно увеличены отдельные клеточные элементы, так что установление границ отдельных клеток в клеточных связях становится невозможным. Ущажное появление фигур ядерного деления указывает на размножение ядер. Лежащая непосредственно под капсулой надпочечника zona glomerulosa проявляет незначительные изменения, самый внутренний слой, zona reticularis, остается неизменным. Кора надпочечника, особенно zona fasciculata, проявляет ясное увеличение жировых

<sup>1</sup> Недавно Томпсону и Кешингу [(Thompson и Cushing) Proc. roy. Soc. Lond. (B) 115, 88 (1934)] 3-месячной инъекцией экстракта из передней доли гипофиза удалось вызвать симптомы гипофизарной базофилии у двух собак!

включений, но суданофильное вещество появляется также и в зона glomerulosa. Описанные изменения могут быть получены 5—7 инъекциями гормона, экстрагированного из 10 мг передней доли гипофиза, и через 5 дней после начала инъекций достигает своего максимума. Кортикотропный гормон, повидимому, не так чувствителен, как пролан и тиреотропный гормон, потому что он выдерживает 15-минутное нагревание до 60° и даже 15-минутным кипячением в водяной бане он разрушается только частично. Гормон можно экстрагировать взбалтыванием с водой порошка, полученного высушиванием ацетоном свежей передней доли гипофиза. Водный экстракт был подвергнут ультрафильтрации; в нейтральном ультрафильтрате, по данным авторов, находятся адретотропный гормон, гормон жирового обмена и панкреатотропный гормон. Ультрафильтрация при слабокислой реакции (рН = 4,5—5,5) отделяется гормон жирового обмена, благодаря чему получают раствор, который содержит еще адретотропный и панкреатотропный гормоны.

**Паратиреотропный, панкреатотропный, лактотропный гормоны.** Наличие связи между передней долей гипофиза и эпителиальными телцами вытекает из исследований С м и с а (18), который наблюдал дегенеративные изменения эпителиальных телец у гипофизэктомированных головастиков и крыс. К е с т е р и Г е з и н к (Köster и Geesing) (19) описали соответствующие изменения у гипофизэктомированных собак. К е ш и н г (20), наоборот, в своих случаях базофильной аденомы передней доли наблюдал увеличение эпителиальных телец. Термостабильным экстрактом из передней доли гипофиза Ансельмино, Геролд и Гофман (21) получали двух-трехкратное увеличение эпителиальных телец. Гистологически они установили увеличение светлых главных клеток и уменьшение темных главных клеток, так что последние образовывали только расположенные на периферии остатки эпителиальной массы. Оксифильные клетки, которые у контрольных животных присутствуют в незначительном количестве, совершенно исчезают после введения вещества передней доли. Это действие было получено на самцах крыс весом в 140—180 г количеством экстракта, соответствующим 20—50 мг сухого вещества передней доли. Экстракт вызывает у собак и крыс повышение кальциевого зеркала крови, у последних количество кальция в крови через 3—6 часов после инъекции экстракта из 200 мг сухого вещества повышается с 9,2 мг % до 12 мг %. В противоположность этому, у крыс, лишенных парашитовидных желез, не получалось увеличения кальция в крови, из чего был сделан вывод, что свойство повышать уровень кальция крови основано на активировании эпителиальных телец и повышенном выделении гормона околощитовидных желез. Авторы оставляют открытым вопрос, следует ли приписать указанные изменения действию особого паратиреотропного гормона передней доли.

Ансельмино, Геролд и Гофман получили посредством экстракта из передней доли увеличение лапгерансовых островков. Они полагают, что в передней доле образуется особое панкреатотропное вещество, которое контролирует деятельность инсулярного аппарата и тем самым является антагонистом адретотропному гормону. Таким образом в передней доле гипофиза, по их мнению, образуется для регулирования содержания сахара два активных вещества: 1) инсулилотропный гормон и 2) противoinsулилотропный гормон.

Недавно Ансельмино и Гофман (22) сообщили еще об одном веществе, полученном из передней доли гипофиза, которое значительно снижает содержание гликогена в печени у крыс. Хотя и не удалось отделить это вещество от кортикотропного гормона, авторы все же полагают, что вещество, названное гормоном углеводного обмена, должно представлять собой самостоятельный гормон, потому что кортикотропный гормон повышает содержание гликогена в печени голодающих крыс. Так как авторы работали со смесью веществ, из которых каждое воздействует на гликоген печени прямо противоположным образом, то непонятно, как они могли с уверенностью обнаружить вещество, снижающее содержание гликогена. В крови диабетиков, взятой натощак, было найдено вещество, снижающее содержание гликогена, которое будто бы идентично с активным веществом, продуцируемым в передней доле. Это вещество присутствует в крови здоровых только после углеводной нагрузки, но не после введения жира или белка. Гормоны углеводного и жирового обмена могут воздействовать независимо друг от друга на гликоген печени и кетоновые тела крови крыс. Гормон жирового обмена повышает количество кетоновых тел крови, не действуя на гликоген печени; гормон углеводного обмена понижает уровень гликогена печени, не повышая количества кетоновых тел крови.

**Лактотропный гормон.** Работам Р и д д л а и его сотрудников (23) мы обязаны знакомством с особым активным веществом, продуцируемым в передней доле гипофиза. Действие вещества, названного «пролактином», особенно хорошо устанавливается по зобным железам голубей, которые выделяют молокообразный секрет, зобное молоко. Пролактин (24) действует и на млекопитающих (кролики, морские свинки), если молочные железы их предварительно подготовлены фолликулином, т. е. побуждены к росту. Подобное действие получено также и на гипофизэктомированных животных (голуби, крысы). Э. И. И в е н с (25) введением слабо очищенного щелочного экстракта из передней доли (7 дней по 15 см<sup>3</sup>) вызывал обильную секрецию молока как у молодых, не имевших козлят, так и у взрослых сухостойных коз, которая (секреция) еще через 20 дней после прекращения инъекции составляла 1—1,5 л ежедневно. Значительное повышение секреции молока может быть достигнуто в первые дни после родов (26) у женщин инъекцией 150 единиц пролактина. Пролактин в водном растворе термостабилен, в отличие от пролана — трудно растворим в воде и в отличие от гормона роста — не чувствителен к спирту. По Н е л ь с о н у и П ф и ф н е р у (Nelson и Pfiffner) (27), лактотропное действие должно было сильно повышаться в комбинации пролактина с экстрактом из желтого тела. При этом следовало бы подчеркнуть, что, как изложено на стр. 73 и 84, фолликулином можно вызвать не только подготовку грудной железы, но при надлежащей постановке опыта также и секрецию молока у женских и мужских особей. Возможно, что у различных видов животных дело обстоит по-разному. Вероятно, у человека подготовка грудной железы, т. е. рост ее, проводится фолликулином, а секреция молока — пролактином.

**Гормон обмена веществ.** К е с т н е р, П л а у т и Л и б е с ш ю т ц нашли, что специфическое динамическое действие пищевых веществ находится под регулирующим влиянием передней доли гипофиза (см. стр. 3:3). Экстрактом из передней доли гипофиза, не охарактеризованном точнее ни по способу получения, ни по химическим свойствам (префицион), авторы могли получить понижение общего обмена и повышение специфически-динамического действия. Подобное действие наблюдали Г. Ц о н д е к и К е л е р после

применения нашего пролана (см. стр. 323). Мы установили что префизон, испытанный при нашей методике, не производит никакого действия на половой аппарат инфантильных животных<sup>1</sup>. Из этого факта я делаю вывод, что это вещество обмена, воздействующее специфически-динамически, не идентично с гонадотропным гормоном передней доли гипофиза. Во всяком случае, префизон содержит только вещество, действующее на обмен, полученный же из мочи беременных пролан содержит гонадотропный гормон, и помимо того, вещество, действующее на обмен. Мне кажется само по себе сомнительным, действительно ли эффект, полученный от экстракта из передней доли, осуществляется одним специфическим гормоном, или при этом дело идет и о реакциях, которые возникают в результате взаимного действия различных эндокринных желез, — представление, которое высказывается также и Л а у т е н ш л е г е р о м (Lautenschläger) (28). Далее следует упомянуть, что А н с е л ь м и н о и Г о ф ф м а н (29), так же как и М а г и с т р и с (30), получили из передней доли вещество, которое характерным образом действует на жировой обмен (сильное повышение ацетоновых тел в крови). Также и здесь для меня возникает вопрос, не связано ли это с особым гипофизарным веществом, влияющим на обмен веществ, тем более что З л ь б е р ш т е й н (31) с сотрудниками мог вызвать повышение уровня ацетоновых тел в крови кошек тиреотропным гормоном. Относительно влияния на обмен веществ пролана будет указано на стр. 323.

**Гормон роста.** Приведенные до сих пор исследования касались отношения передней доли гипофиза к другим эндокринным железам, т. е. выяснению совершенно определенных частных функций тела. Некоторые из указанных данных являются еще гипотетическими, так что здесь требуется еще дальнейшая работа. Но мы достоверно знакомы с одной функцией передней доли гипофиза, важной для всего организма, это с ее влиянием на общий рост. Рост представляет собой комплексный процесс, в основном зависящий от экзокгенно введенных витаминов (А и В), затем от гормональной регуляции, например, от щитовидной железы. Об особом значении передней доли гипофиза для роста мы знаем из клинического опыта по таким заболеваниям, как акромегалия и гигантизм. Последний наступает в том случае, когда гормональное расстройство имеет место до закрытия эпифизов. При перепроизводстве гормона передней доли гипофиза после уже закончившегося роста наступает только увеличение конечностей тела (пальцы рук, ног, нос и т. д.), вследствие чего возникает картина заболевания, характерная для акромегалии [Б р и с с о и М е й ж (Brissaud и Meige) (32)]. Заслуга доказательства наличия в передней доле гипофиза особого гормона роста принадлежит Л о н г у и И в е н с у (см. стр. 118). Получение гормона кажется особенно трудным потому, что тестирование гормона роста продолжительно и сложно. И в е н с использует для своих опытов взрослых самок крыс в возрасте 5 мес., которые поддерживаются в постоянном весе. Определенное количество экстракта инъцируется интраперитонеально в течение 20 дней 6 животным и опыт считают положительным, если после этого времени наступает увеличение веса крыс на 40—60 г. При этом, повидному, имеется связь между количеством введенного гормона и реакцией роста. Гормон экстрагируют разбавленными щелочами из гипофиза крупного рогатого скота и нейтрализуют (стандартный экстракт), из последнего осаждением ацетоном получают активный сухой порошок, из которого И в е н с отделяет затем гонадотропный гормон (пролан, вернее, прозилан) разбавленными кислотами — флавановой кислотой и трихлоруксусной кислотой. Гормон роста растворим в концентрированной уксусной кислоте, в то время как пролан ею разрушается. Таким путем И в е н с у удалось получить препарат, ежедневная доза которого в 5 мг дает положительную реакцию. Гормон роста обладает свойством белкового тела большой лабильности. Все воздействия, которые обратимо изменяют белок, разрушают гормон. Интересен тот факт, что вторичные половые гормоны оказывают тормозящее действие на образование гормона роста. Это делает понятным тот факт, что после наступления половой зрелости прекращается рост в длину, в то время как кастраты обнаруживают часто сильный рост (см. о зрелости стр. 129).

И в е н с и его сотрудники получили гормоном роста гигантских животных: крысы после 11 месяцев достигали удвоения веса по сравнению с контрольными животными. Одна собака была гипофизэктомирована в возрасте 8 недель, после чего она не росла. Спустя 4 недели были начаты инъекции гормона роста и через 31 неделю это животное по величине и весу обогнало контрольных животных. Если гормоном роста обрабатывается здоровое животное, то явлениями акромегалии соответствуют изменения только в мягких частях, но не в костях. Действие, повидному, различно для разных пород собак, так, например, у овчарки гигантский рост не был получен. Эти исследования И в е н с а и его сотрудников, имеющие большое значение, указывают бесспорно на то, что передняя доля гипофиза имеет важную общую функцию в организме.

Влияние передней доли гипофиза на организм в целом вытекает также из исследований Г. Ц о н д е к а и Б и р а (33), по которым гипофиз (повидному, передняя доля) имеет значение для регулирования сна. Б е р н г а р д т и У к о (Bernhardt и Ucko) (34), так же как и Г. Ц о н д е к и Б и р, нашли, что гипофиз отличается своим высоким содержанием брома (от 15 до 25 мг%), в других органах только 1—2 мг%). Во время сна содержание брома в гипофизе сильно снижается (6—8 мг%), в то время как продолговатый мозг обогащается бромсодержащими веществами (Г. Ц о н д е к и Б и р). При пробуждении бром опять переходит из medulla в гипофиз.

Описанные результаты исследований показывают, что изучение функции гипофиза, особенно передней доли, в последние годы значительно продвинулось вперед. Изучение гонадотропной функции гипофиза (см. гл. 19) привело к признанию передней доли гипофиза *высшей* половой железой и тем самым указало путь исследованию, усматривая в передней доле железу, регулирующую гормональную систему. Нет никакого сомнения в том, что в передней доле гипофиза образуется тиреотропное и лактоотропное активное начало. С большой долей вероятности мы можем

<sup>1</sup> При помощи нашего теста мы исследовали и другие экстракты из передней доли гипофиза, находящиеся в продаже [Med. Klin. 1927, № 13. Arch. Gy. ak. 130, 40 (1927)]. Эти экстракты не содержат гонадотропного активного вещества, чего и следовало ожидать при упрощенном приготовлении экстракта (см. гл. 1). Наши данные были подтверждены Я н с е н о м [Janssen, Klin. Wschr. (1930) № 40, 1853].

принять, что в передней доле гипофиза образуются также и другие гормонотропные вещества. Если бы эти данные были подтверждены последующими исследованиями и в передней доле для каждой эндокринной железы был найден особый высший гормон, то передняя доля гипофиза должна была бы занять центральное место в гормональном балансе. Поражает, какая обширная гормональная регуляция осуществляется таким крошечным придатком мозга. Передняя доля гипофиза проявляет себя в известной степени как гормональная центральная лаборатория тела. Изучение гонадотропного действия передней доли привело меня в 1926 г. к следующему положению: «передняя доля гипофиза является мотором половой железы, передняя доля гипофиза является высшей половой железой, гормон передней доли гипофиза является высшим половым гормоном». Я хотел бы думать, что не далеко то время, когда мы сможем сказать: «Передняя доля гипофиза является мотором эндокринной функции, гормоны передней доли гипофиза являются высшими гормонами, передняя доля гипофиза является гормонотропной железой». Трудно себе представить, где в передней доле гипофиза образуются эти многочисленные гормонально активные вещества. Быть может, все высшие гормоны, которые химически без сомнения стоят близко друг к другу (термолабильны), возникают из одной и той же высокомолекулярной белковой молекулы. Если мы даже предположим, что эта первичная молекула гормона образуется в базофильных клетках передней доли, то тем самым мы пришли бы к единому химическому представлению о гормонотропном активном веществе передней доли, представлению, которое здесь высказывается как теза.

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 34

1. Adler, L.: Arch. Entw. mech. 39, 21 (1914).
2. Allen; B. M.: Science (N. J.) 44, 735 (1916).
3. Smith, P. E.: Anat. Rec. 11, 57 (1916).
4. Uhlenhuth, E. a. Schwartzbach, S.: Brit. J. exper. Biol. a. Med. 4, 26, 149, 151—153 (1928/29).
5. Loeb, L.: J. metabol. Res. 40, 199 (1919). Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 41, 283 (1920); 26, 860 (1929); 27, 490 (1930); 28, 209 (1930); 30, 1335 (1933). Klin. Wschr. 1932, 2121, 2156.
6. Aron, M. C. r. Soc. Biol. Paris 102, 682 (1929); 103, 702; 105, 581 (1930); 110, 716 (1932); 114, 20 (1933).
7. Siebert, W. J. a. Smith; R. S.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 27, 622 (1930).
8. Janssen u. Loeser: Arch. f. exper. Path. 163, 517 (1931).
9. Grab: Klin. Wschr. 28, 29, 1216 (1932).
10. Crew u. Wiesner: Brit. med. J. 3616, 777 (1930).
11. Junkmann, K. u. Schoeller, W.: Klin. Wschr. 28, 1176 (1932).
12. Klein: C. r. Soc. Biol. Paris 102, 1070.
13. Cushing: Brit. med. J. 3469, I (1927).
14. Houssay: Klin. Wschr. 1933, 773 (Zusammenfassung).
15. Houssay u. Biasotti: Ber. Physiol. 64, 143.
16. Collip, Anderson u. Thomson: Lancet 5737, 347 (1933).
17. Anselmino, K. J., Hoffmann, F. u. Herold, L.: Klin. Wschr. 6, 209 (1934). Arch. Gynäk. 157, 86 (1934).
18. Smith: Endocrinology, 7, 579 (1922). J. amer. med. Assoc. 89, 158 (1927).
19. Köster u. Geesink: Arch. néerl. Physiol. 13, 602 (1928).
20. Cushing: Arch. int. Med. 51, 487 (1933).
21. Anselmino, Herold u. Hoffmann: Klin. Wschr. 29, 1048 (1933); 2, 44—47 (1934).
22. Anselmino, K. J. u. Hoffmann, F.: Klin. Wschr. 29, 1048, 1052 (1934).
23. Riddle, O. u. Brauchert: Amer. J. Physiol. 95, 43.
24. Riddle, O., Bates, R. W. u. Dykshorn, S. W.: Anat. Rec. 54, 25 (1932). Amer. J. Physiol. 105, 191 (1933). Endocrinology 17, 689 (1933).
25. Evans, E. I.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 30, 1372 (1933).
26. Kurzrok, R., Bates, R. W., Riddle, O. u. Miller, E. G.: Endocrinology 18, 18 (1934).
27. Nelson, W. C. a. Pfiffner, J. J.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 28, 1—2 (1932).
28. Lautenschläger: Medizin u. Chemie, I. G. Farbenindustrie 2, 1 (1934).
29. Anselmino, K. J. u. Hoffmann, F.: Klin. Wschr. 1931.
30. Magistris: Endokrinologie, 11, 176 (1932). C. r. Soc. Biol. Paris 112 (1933).
31. Silberstein, F. Gotdenker, F., u. Hohenberg, E.: Klin. Wschr. 16, 595 (1934).
32. Brissaud u. Meige: Rev. neur. 10 1904, 1101.
33. Zondek, H. u. Bier, A.: Klin. Wschr. 15, 633 (1932); 18, 759 (1932).
34. Bernhardt, H. u. Ucko: Biochem. Z. 155, H. 1 — 2 (1925); 170, H. 4 bis 6 (1926).

## БЕРЕМЕННОСТЬ И ГОРМОН

Процессы разрастания в женском генитальном аппарате, обусловленные действием полового гормона (передняя доля, яичник), служат для имплантации оплодотворенного яйца. Неоплодотворенное яйцо находится под управлением передней доли гипофиза, поскольку освобождение яйца из яичника возможно только благодаря гонадотропному гормону передней доли. *Положение сразу меняется, когда освобожденное из фолликула яйцо оплодотворяется. Теперь яйцо становится в центре процессов размножения, теперь яйцо управляет гормональным аппаратом.*

Из настоящих исследований само собой следует, что мы обращали особое внимание на гормональные реакции, свойственные беременности, как кульминационному пункту женской половой функции. Прежде чем говорить о фолликулине и пролактине при беременности, нужно коротко остановиться на известных в настоящее время изменениях в эндокринных железах при беременности.

После оплодотворения в яичнике прекращается созревание фолликулов. Corpus luteum graviditatis отличается от желтого тела пременструальной фазы скудостью суданофильных веществ и присутствием коллоидных капель между клетками. В коре яичника большое количество фолликулов атрофируется и отмирает, причем наступает сильное утолщение и гипертрофия клеток theca interna (текалютеиновых клеток по Зейцу).

Цитовидная железа во время беременности набухает почти постоянно [Ф р о й н д (Freund)], причем приращение в объеме основывается не на повышенном притекании крови, а на типичной гиперплазии и гипертрофии органа (Э н г е л ь г о р н). Отделение коллоида повышено, фолликулы сильно расширены.

Ма у р е р (1) нашел в последние месяцы беременности повышенное содержание иода (до 3 раз выше нормы), тогда как во время первых месяцев беременности количество иода нормально. В первые дни после родов содержание иода падает ниже нормы с 14,9% в среднем ante partum до 6,5% post partum. Это повышение количества иода в крови к концу беременности должно быть, пожалуй, отнесено за счет повышения функции цитовидной железы и выделения тироксина. Было бы желательным, чтобы в этом направлении были проведены дальнейшие исследования, в особенности по содержанию иода в моче беременных, о чем не имеется до сих пор никаких наблюдений.

Наблюдаемое часто при беременности тетаническое состояние позволяет заключить о лабильности функции эпителиальных телец.

В коре надпочечников при беременности можно установить гиперплазию фасцикулярной и ретикулярной частей [Ш т е р к и ф. Г а б е р е р (Stoerk и v. Haberger)], причем появление вакуолей и обильного пигмента в ретикулярных клетках рассматривается, как признак повышенной секреторной функции (З е й ц).

Эпифиз проявляет при беременности, по А ш н е р у, изменение формы, которое выражается в отчетливом утолщении, укорочении и в шарообразном сжатии. Микроскопически иногда находят увеличение количества липоидосодержащих вакуолей в клетках и в межклеточном веществе. А ш н е р особенно отмечает отложение извести в шишковидной железе в период беременности.

Для нашей постановки вопроса важны и имеют особое значение замеченные при беременности изменения в гипофизе. К о м т (Comte) впервые (1898) наблюдал у шести беременных женщин увеличение веса и величины передней доли гипофиза, факт, подтвержденный Л а н у а н М у л о н о м (Lanois и Moulon, 1908). Ясность внесли лишь фундаментальные исследования Э р д г е й м а и Ш т у м м е (Erdheim и Stumme, 1909). При беременности гипертрофируется лишь передняя доля, в то время как задняя доля может даже уменьшиться в объеме. Гистологически в передней доле находят следующие типичные изменения: главные клетки прогрессивно увеличиваются в количестве, далее расходятся, собираются в кучки и в тяжи и легко окрашиваются эозином. Эти «клетки беременности» преобладают к концу беременности (до 80%), так что от эозинофильных и базофильных клеток остаются лишь следы. Что это преобразование обуславливается беременностью, вытекает из того, что гипофиз после беременности постепенно снова показывает нормальную гистологическую структуру.

Исследования, проведенные на различных беременных млекопитающих (грызуны, кошка, собака), дали согласующиеся результаты, выражающиеся в том, что передняя доля гипофиза увеличивается в размерах и что появляются клеточные изменения, которые в принципе отвечают таким же изменениям у человека [Н е г е л и (Naegeli), Б е р б л и н г е р (Berblinger), Л е м а н (Lehmann), П е н д е (Pende), Г е р и н и (Guerrini), М о р а н д и (Morandi), К о л ь д е (Kolde) и др. (см. стр. 256)].

Т а н д л е р и Г р о с с указывают на акромегалоподобные изменения в лице, на увеличение и утолщение конечностей, на огрубение голоса у каждой беременной. Особенно нужно отметить исследование А ш н е р а, который показал, что гипофизектомированные животные не способны к зачатию и что экстирпация гипофиза при беременности ведет к прерыванию беременности.

В задней доле гипофиза при беременности гистологические изменения не наблюдались. Л. З е й ц, однако, нашел, что задняя доля содержит гормон, важный для беременности, так как при помощи экстракта из задней доли беременных животных он мог в некоторых случаях вызвать роды, что не удается сделать обыкновенным экстрактом из задней доли.

О состоянии продуктов секреции в эндокринных железах при беременности, т. е. о самих гормонах, до сих пор мало известно.



## Фолликулярный гормон и гонадотропный гормон при беременности

Мы исследовали при помощи имеющихся в нашем распоряжении тестов (тесты А л л е и - Д о й з и и Ц о н д е к - А ш г е й м а) значение фолликулярного гормона и гонадотропного гормона передней доли для беременности (2), причем были проанализированы на содержание гормонов все органы и жидкости тела беременного и небеременного организма. При этом мы пришли к следующим выводам.

### а) Фолликулин и пролан в яичнике при беременности

В нашем первом сообщении (январь 1926 г.) (3) уже было изложено, что при беременности должны иметь место особые гормональные соотношения, ибо в *decidua graviditatis* может быть обнаружен пролан. Имплантацией *decidua* могут быть вызваны у инфантильной мыши *HVR I* и *III*, так что этим было показано наличие гормона созревания фолликулов и лютеинизирующего гормона. Фолликулин же не был найден в *decidua*.

Исследование *corpus luteum graviditatis* также обнаружило особое положение. В то время как в желтом теле, находящемся в расцвете (см. стр. 55), т. е. перед менструацией, может быть обнаружен лишь фолликулин, в желтом теле беременности мы находили оба гормона, т. е. пролан и фолликулин. При этом нужно запомнить, что попытка обнаружить наличие фолликулина в *corpus luteum graviditatis* дает четкие результаты только в первые 4 месяца, в то время как позже результаты колеблются. Правда, в одном случае в желтом теле, добытом к концу беременности при кесаревом сечении, мог быть обнаружен фолликулин. Эти исследования дают нам право заключить, что *corpus luteum verum* у человека имеет особое гормональное значение бесспорно в первые, возможно и в поздние, месяцы беременности, в то время как кора яичника (см. стр. 33) вне беременности постоянно проявляет себя лишенной фолликулина. Мы получили в отдельных случаях при имплантации коры яичника беременных положительные результаты. На основе гистологического исследования имплантата, мы могли установить, что результаты были положительны, когда имплантированная кора яичника содержала атретические фолликулы с хорошо развитой *theca*, клетки которой были большие и сосудистая сеть хорошо развита. Результаты были в большинстве отрицательные тогда, когда имплантированная кора вообще не имела фолликулов, или присутствующие фолликулы представляли лишь умеренное развитие *theca*. Клетки тогда бывают малы и пребывают в состоянии явной деградации. Отсюда мы заключаем, что имеющаяся при беременности гормональная функция коры яичника должна быть отнесена за счет особых отношений при беременности, именно учащенной атрезии фолликулов и обусловленного этим разрастания клеток *theca*.

Следовательно, в то время как в *corpus luteum verum* человека мы находим фолликулы и пролан, это не имеет места у животного.

Я исследовал (Ц о н д е к, не опубликовано) *corpus luteum* коровы первого месяца беременности. При весе желтого тела в 5,3 г я имплантировал кастрированным самкам мышей возрастающие количества ткани от 0,005 до 0,5 г, не получив эстрального действия. *Corpus luteum* коровы не содержит, следовательно, фолликулина, во всяком случае, содержит меньше 10 М.Е. Для исследования на пролан я пересадил инфантильным мышам и крысам от 0,005—0,5 г ткани желтого тела, которую я поместил на 24 часа в эфир для экстрагирования возможного фолликулина. У инфантильных животных также нельзя было получить никакой реакции в смысле *HVR I—III*, так что *corpus luteum verum* коровы не содержит, следовательно, вообще пролана или содержит меньше, чем 10 М. Е. или К. Е. В этом характерное различие в гормональном состоянии яичника при беременности у человека и животного!

### б) Фолликулин и пролан в плаценте

Было ясно из предыдущих исследований, что гонадотропный гормон передней доли, как высший, и фолликулин, как собственно женский половой гормон (фолликулярный гормон), должны иметь для беременности особое значение, так как оба вещества являются созидательными гормонами для беременности, так как оба гор-

нона создают оптимальные условия для имплантации оплодотворенного яйца. Значение фолликулина для беременности вытекает уже из прежних работ Искерско, Фельнера, Германа, Ашнера и Адлера, которые нашли в человеческой плаценте фолликулин даже в существовании большем количестве, чем в яичнике (см. стр. 55). На основе этого факта Брания провели наше первое получение фолликулина из плаценты (см. стр. 57). Фолликулярный гормон встречается в плаценте как человека, так и животного, причем, конечно, существуют различия в количественном отношении.

В человеческой плаценте наличие фолликулина можно обнаружить прямой имплантацией, что в большинстве случаев не удается сделать с плацентой животных, так как в имплантированном количестве ткани (максимально можно имплантировать 0,5—1 г) недостаточно гормона для вызывания реакции точки. В свежей зрелой человеческой плаценте (см. стр. 55) я нашел путем имплантации и экстракции в среднем 5 000 М. Е. фолликулина, Аллен и Дойзи приводят количество между 236 и 702 К. Е. Так как крысиная единица относится к мышшиной, как 5 : 1, то в человеческой плаценте, по Аллену и Дойзи, находится 1180—3510 М. Е. фолликулина. Плацента животных (коровы, свиные, грызунов) содержит про граммы ткани заметно меньше фолликулина, чем человеческая плацента (в среднем только 25%). В зрелой же плаценте лошади (Б. Цондек, не опубликовано) я нашел те же количества фолликулина, что и у человека — 10 000 М. Е. про кг ворсинчатой ткани.

Иное положение с пролапом. *Здесь мы до сих пор могли найти гормон лишь в человеческой плаценте, в то время как, например, мои опыты с коровой и свиной давали отрицательный результат!*

Количественное содержание пролана я пытался определить тем, что имплантировал в возрастающих количествах от 0,005 до 0,5 г ткани свежей человеческой плаценты. Я устанавливал наименьшее количество ткани (1 единица), после имплантации которого у инфантильной мыши наступали HVR I—III (Б. Цондек, опубликовано в первом издании этой книги). Я взвешивал свежую ткань плаценты (т. е. кусочки в 0,005—0,5 г) и на 24 часа помещал ее в эфир. *Обработкой эфиром ткань плаценты обезвреживалась* и одновременно экстрагировался фолликулин (см. стр. 363—367). Результаты (обнаружение наличия пролана А) были точнее, благодаря имплантации обработанной эфиром плаценты.

Привожу отдельные результаты:

1. Плацента 7 недель, весом в 8 г (длина плода 3,5 см). HVR I—III вызывается имплантацией 7 мг плаценты, т. е. 0,007 г плаценты содержит 1 М. Е. пролана А и В. Вся плацента (8 г) содержит поэтому 1 144 М. Е. гормона созревания фолликулов и лютеинизирующего гормона.

2. Плацента 11 недель, весом в 34 г (длина плода 7,5 см). В 30 мг содержится 1 М. Е. пролана А и В. Вся плацента содержит 1 132 М. Е. А и В.

3. Зрелая плацента, весом в 580 г. В 0,1 г—1 единица пролана А и В. Вся плацента содержит 5 800 М. Е. А и В.

Мы находим, следовательно, в человеческой плаценте относительно большие количества фолликулина и пролана, что поднимает вопрос о том, продуцируется ли гормон в плаценте, или он только накапливается там. Об этом я буду писать в следующей главе.

Тот факт, что Ашгейм и я нашли увеличение количества гормона в крови и в моче только при беременности человека и обезьян, привел нас к представлению, что подобное особое гормональное состояние нужно отнести за счет *гемохориальной* плацентации приматов. Это представление, благодаря моим дальнейшим исследованиям, оказалось непригодным. Мы находим у жеребой кобылы, в циркулирующей крови в первые месяцы жеребости, почти те же количества пролана, что и у беременной женщины. В мочу жеребой кобылы выделяются значительно большие количества фолликулина, чем в мочу беременной женщины. У лошади гормональное состояние особенно интересно, так как присутствующий в крови пролан не выделяется в мочу или выделяется совсем незначительно (см. стр. 239). Лошадь, однако, имеет не гемохориальную плаценту, а эпителиохориальную, как свиная. У свиной мы, однако, не находим никакого увеличения количества гормона передней доли в крови, а лишь небольшое увеличение количества фолликулина в моче. *Итак, несмотря на одина-*

ковую плацентацию, — совершенно различные гормональные отношения! Почему при беременности происходит переизготовление гормона передней доли именно у человека, обезьян и лошади, но не у других млекопитающих (корова, свинья, слон, грызуны и т. д., см. стр. 237), трудно объяснить. Мы можем лишь принять к сведению этот факт. Исследования показывают нам, что при обобщении биологических данных иногда приходится проявлять недостаточную осторожность. Было так заманчиво особые гормональные отношения у приматов отнести за счет особой плацентации. Опыты на лошади не допускают, однако, больше такого толкования. Положение дела у жеребой кобылы показало, что повышенная выработка пролана и фолликулина возможна и помимо гемохориальной плацентации. Данные, добытые на жеребце, также учат (см. гл. 15), что массовая выработка и массовое выделение фолликулина совсем не связаны с беременностью. Моча жеребца содержит в среднем в 17 раз больше фолликулина, чем моча беременной женщины, семенники полового зрелого жеребца содержат в 4 раза больше гормона, чем плацента женщины и кобылы.

### в) Фолликулин и пролан в крови при беременности

Следующий вопрос, является ли материнская и детская кровь при наличии больших количеств гормона, находящихся в плаценте, также богатой гормоном? Анализом крови на фолликулин до нас обстоятельно занимались Р. Франк и его сотрудники (4). В крови свиньи, находящейся в течке, при помощи процесса экстрагирования мог быть обнаружен фолликулин, в то время как кровь вне течки была лишена гормона. В крови женщины Франк и Гольдбергер также могли обнаружить циклическое появление гормона, количество которого повышалось вплоть до наступления менструаций. В крови женщин на 5 неделе беременности они нашли повышенное содержание гормона, именно приблизительно в 2 раза больше (50—100 М. Е.), чем в менструальной фазе. Данные Франком количества несомненно немного низки. Мы сами путем прямой инъекции 3 см<sup>3</sup> сыворотки, взятой к концу 4 месяца беременности, могли постоянно у кастрированной мыши вызвать положительную реакцию течки (тест Аллена). Фельс (5) пришел к тем же выводам при инъекции 2 см<sup>3</sup> сыворотки. По этим исследованиям мы должны, перечисляя с сыворотки на цельную кровь, допустить для первых месяцев беременности самое меньшее 200—300 М. Е. фолликулина в 1 л крови. В последние месяцы беременности содержание фолликулина в крови существенно выше. Так как определение количества гормона при исследованиях сыворотки может быть нанесен ущерб вследствие остатков гормона, приставших к кровяным тельцам, я исследовал цитратную кровь (Б. Цондек, не опубликовано). Различие между цитратной кровью и сывороткой, как оказалось, не имеет значения. При этом я нашел в последний месяц беременности в 1 л цельной крови 800—1 000 М. Е. фолликулина.

Среднее количество фолликулина в различные месяцы беременности составляет 600 М. Е. в литре. Как высоко содержание фолликулина в крови беременных животных, — еще недостаточно исследовано. Наши собственные опыты с сывороткой беременных коров, свиней и крольчих дали отрицательный результат, причем мы, правда, испытывали только по 3 см<sup>3</sup> сыворотки (следовательно, меньше, чем 333 М. Е. в 1 л сыворотки). Нужно упомянуть, что Фельнер мог найти в крови беременной крольчихи небольшие количества вещества, которое действовало на рост матки инфантильных кроликов.

В противоположность другим млекопитающим, в крови жеребой кобылы (6) я нашел фолликулин. Инъекцией 0,25—2 см<sup>3</sup> сыворотки (меньшие количества были неактивны) я мог вызвать у кастрированной мыши реакцию течки. *Кровь жеребой кобылы<sup>1</sup> содержит, следовательно* (см. табл. 35, стр. 239), *500—4 000 М. Е., т. е. почти те же количества фолликулина, что и кровь беременной женщины.*

С помощью нашего теста была исследована на содержание пролана кровь беременных, причем интересно получилось (7), что у женщины пролан обнаруживается в крови уже в первые недели беременности и в более сильной концентрации, чем фолликулин. В то время как фолликулин в первые недели обнаруживается лишь путем инъекции 2 см<sup>3</sup> сыворотки, пролан удается открыть уже с 0,1 см<sup>3</sup> сыворотки.

<sup>1</sup> Почти такие же количества фолликулина я нашел и в крови жеребца (стр. 81).

Точное количество гормона можно определить лишь с цельной кровью (в кровяных тельцах гормон может случайно задержаться). Я применял цитратную кровь, которую для обезвреживания (см. стр. 363) взбалтывал с эфиром. На 3 месяце я нашел 18 300 К. Е. пролана А и 11 000 М. Е. пролана В, в последние месяцы беременности — 19 000 К. Е. пролана А и 8 000 М. Е. пролана В в литре крови (в среднем 15 000 К. Е. пролана А и 10 000 М. Е. пролана В). Человеческая кровь содержит, таким образом, в течение всей беременности значительно больше пролана, чем фолликулина (округляя, — в 10-кратном количестве), причем концентрация фолликулина в крови на протяжении беременности постоянно возрастает, в то время как концентрация пролана в первые месяцы беременности наибольшая, затем немного снижается. Содержание пролана в крови перед родами почти на 20% ниже, чем в начале беременности.

В крови беременных животных (корова, свинья, кролик, мышь, крыса) мы не могли обнаружить пролана в повышенном количестве (см. стр. 237).

Исключением является опять-таки лошадь. Данные, правда, не так постоянны, как у человека. Так, при помощи 6 см<sup>3</sup> сыворотки жеребой кобылы на 84-й день после ее покрытия я мог вызвать в яичнике инфантильной крысы массовое образование желтых тел. В то время как яичник контрольного животного весил 5 мг, вес животного, обработанного сывороткой, благодаря новообразованным желтым телам, достигал 45 мг, — прирост в весе, следовательно, был в 9 раз! С сывороткой других жеребых кобыл были получены значительно более слабые реакции, иногда они совсем не наступали (кровь более поздних месяцев жеребости). В других опытах при помощи 0,25 см<sup>3</sup> сыворотки (106-й день после покрытия) я мог вызвать у инфантильной мыши многочисленные крупные фолликулы, блютпункты и желтые тела, следовательно от НVR I до III. *В противоположность женщине, гонадотропные гормоны у жеребой кобылы появляются в повышенной концентрации в первые месяцы беременности* (см. стр. 239 и 377)! Чем больше продвинулся срок жеребости, тем меньше содержится пролана (вернее, прозилана) в крови лошади. Как *среднее количество* в ряде анализов я нашел в литре сыворотки жеребой кобылы 2 000 К. Е. пролана А и 1 000 М. Е. пролана В, иногда в крови находят 5—10-кратное количество гормона. При этом нужно упомянуть, что К о л и Х а р т (Cole и Hart) (8) при помощи сыворотки кобыл на 43—100-й день жеребости<sup>1</sup> вызвали явления роста в яичнике инфантильных крыс с образованием желтых тел (длительность жеребости 320—336 дней). Нет никакого сомнения в том, что К о л и Х а р т этим самым обнаружили наличие пролана в крови жеребой кобылы до меня. Мочу жеребой кобылы К о л и Х а р т не исследовали.

#### г) Фолликулин и пролан в плоде

Мы видим, таким образом, что кровь человека при беременности богата фолликулином и проланом. Гормоны проникают в плод, так что в плодовых водах и в крови пупочного канатика можно обнаружить оба гормона. Плодовые воды содержат 150—200 М. Е. фолликулина в литре и очень непостоянное количество пролана. В крови пупочного канатика Л е в е (Loewe) нашел 30 М. Е., я сам — до 400 М. Е. фолликулина в литре. В пупочном канатике присутствует также и пролан. Именно, А ш г е й м и я нашли около 150 М. Е. в литре. В моче новорожденных мы могли, хотя и не регулярно, обнаружить, вплоть до 4-го дня жизни, как фолликулин, так и пролан.

Б р ю л ь (Brühl) (9) при своих проверочных испытаниях пришел к тем же выводам, причем он мог установить наличие фолликулина без различия пола до 4-го дня, пролана А только до 2-го дня и то лишь в половине случаев.

#### д) Фолликулин и пролан в моче

Основным выводом из этих исследований является, таким образом, то, что при беременности имеет место сильное обогащение крови обоими половыми гормонами, что организм особенно наводняется проланом. Возникает вопрос, как освобождается организм от гормонов после родов. О возможности выделения их с кровью, теряемой

<sup>1</sup> По Г л э д у (Glud), гормон присутствует в крови с 42 дня по 125 день [Endokrinol. 13, 21 (1933)].

три родах, не может быть речи, так как кровь в первые 3 дня после родов еще содержит большие количества фолликулина и пролана. Молоко при этом также не играет роли. Как о форме выделения гормонов может идти речь лишь о выделении с мочой. Действительно, нативной мочой рожениц (А ш г е й м и Б. Ц о н д е к) (10) была вызвана реакция течки у кастрированных животных, у инфантильных же животных — реакция течки, блютпункты и желтые тела (HVR I—III). Этим было доказано, что в моче рожениц выделяется как фолликулярный гормон, так и гонадотропный гормон передней доли. Дальнейшее систематическое испытание (А ш г е й м и Б. Ц о н д е к) привело к интересному выводу, что выделение гормона имеет место не только после родов, но что фолликулин и пролан продуцируются и выделяются из организма в мочу в больших количествах в течение всей беременности<sup>1</sup>. Независимо от нас, почти в то же время, Маргарита С м и с (M. Smith) (11) нашла фолликулин в моче до и после родов. С м и с не занималась определением пролана, так как мой тест на гормон передней доли не был ей, повидимому, известен.

Мы проследили количественное выделение обоих гормонов в мочу в отдельные месяцы беременности и нашли, что уже в первые дни беременности, сейчас же после имплантации яйца, имеет место взрывоподобное переполнение организма гормоном передней доли, так что уже в первые недели беременности может быть обнаружено

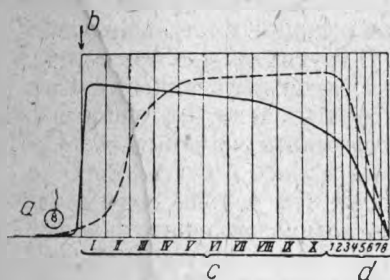


Рис. 135. Выделение пролана и фолликулина в мочу во время беременности и родов (человек):

*a* — оплодотворение, *b* — выпадение менструаций; *c* — месяц беременности; *d* — день после родов  
 ————— пролан,  
 - - - - - фолликулин.

много тысяч единиц пролана в литре мочи (около 5 000—30 000 М. Е.). Выделение пролана, как мы уже могли установить в наших первых исследованиях, является наибольшим в первые месяцы беременности. Ф. Л а к е р (F. Laquer) (12) нашел кульминационный пункт на 6-й неделе беременности (300 000 Е. Е. в литре). Содержание пролана в моче по мере течения беременности постепенно падает (см. рис. 135 и табл. 34). В последние недели содержание пролана иногда составляет меньше, чем 330 М. Е. в литре, так что нативной мочой можно получить отрицательную реакцию на беременность. Этим мы хотим только сказать, что выделение пролана в последние недели, в противоположность началу, беременности постоянно, но среднее количество составляет все же свыше 4 000 М. Е. в литре. После родов кривая круто падает,

так что на 8-й день моча уже лишена пролана. Иное положение с фолликулином. Выделение гормона не начинается сейчас же после имплантации яйца, а лишь постепенно возрастает в первые 8 недель беременности, причем количество гормона у различных женщины заметно различается (300—600 М. Е. в литре). Начиная с 8-й недели кривая выделения идет круто вверх, достигая в последние месяцы беременности почти 6—20 000 М. Е. в литре. Высшая точка достигается к концу беременности, в особенности незадолго до родов, так что моча тогда содержит 30 000—50 000 М. Е. фолликулина. Этот дородовой подъем вызывает, повидимому, необходимый для начала родов тонус матки, может быть сенсibiliзируя ее к окситоцину задней доли гипофиза, благодаря чему создаются условия для начала родовой деятельности. О клинических заключениях, исходящих из подобных соображений, будет идти речь позднее (стр. 339). После родов кривая фолликулина быстро падает, так что моча на 8-й день после родов также лишена фолликулина. На рис. 135 представлено в виде кривых выделение пролана и фолликулина.

Количество гормона в моче в отдельные периоды беременности в среднем следующее<sup>2</sup>. [Единица для фолликулина определялась на кастрированной мыши весом в 20 г (А л л е н - Д о й з и), для гонадотропного гормона передней доли — на инфантильной мыши весом в 6—8 г (Ц о н д е к - А ш г е й м)].

<sup>1</sup> В женской моче впервые обнаружил фолликулин в небольшом количестве Л е в е. Что касается выделения пролана вне беременности, см. стр. 280.

<sup>2</sup> Показанные на стр. 235 количества гормона я получил на основе дальнейших исследований. В вашей же первоначальной работе (Klin. Wschr. 1928, № 30) были приведены несколько другие величины.



Беременность	Фолликулин в литре мочи в М. Е.	Пролан в литре мочи в М. Е.
1—8 недель . . . . .	около 300—600	Около 5 000—30 000
3—7 месяца . . . . .	» 5 000—7 000	» 5 000—16 000
7—10 » . . . . .	» 6 000—20 000	» 4 000—12 000

Если исследовать кровь беременных количественно, то как для фолликулина, так и для пролана будут найдены меньшие количества, чем в моче, другими словами: организм стремится возможно скорей выделить с мочой произведенный в избытке для беременности, но неиспользованный гормон.

### е) Распределение гормона при беременности

При переполнении беременного организма гормоном можно было бы допустить, что распределение его в различных органах и жидкостях тела приблизительно равномерное. Однако, равномерное распределение его, как это вытекает из нижеследующих данных, не имеет места. Само собой разумеется, что вследствие пропитывания организма кровью, гормоны могут присутствовать в каждом органе, по их тут иногда находят в больших количествах. Кто занимался только специальным вопросом, тот может легко переоценить свои данные. Чтобы предохранить себя от ошибочных заключений, нужно брать во внимание лишь постоянные данные константных количеств гормона.

Как я сообщал в первом издании этой книги, я нашел (1929) (13) в слюне беременных лишь очень небольшие количества пролана. В противоположность этому, Транку-Рейнер (Tranku-Rainer) (14) нашел слюну очень богатой проланом, в литре были обнаружены 4 170 М. Е. гормона, вызывающего созревание фолликулов (пролан А), и лютеинизирующего гормона на 90% меньше. В новейших исследованиях, проведенных для разъяснения этих противоречивых результатов (15), я не мог подтвердить данных Транку-Рейнера, и Офштад (Ofstad) (16) также, в согласии со мной, нашел лишь низкую концентрацию гормона.

Даже при инъекции 6 раз по 0,5 см<sup>3</sup> слюны, обезвреженной эфиром, я не мог вызвать ни у инфантильной мыши, ни у крысы НВР. Это удалось сделать лишь с еще большими количествами. Следовательно, пролан появляется в слюне в очень незначительном количестве, что в бюджете беременности не играет роли. Это же справедливо и для желудочного сока, в котором я не мог обнаружить пролана.

В то время как пролан циркулирует в крови беременных в больших количествах (см. стр. 232), он не переходит в спинномозговую жидкость. Эрхардт (17) мог подтвердить мои данные по нормальной беременности, с liquor же экламических оп не мог вызвать ни НВР I, ни НВР II и III. Таким образом в люмбальной жидкости экламических может быть обнаружен гормон, вызывающий созревание фолликулов, именно от 415 до 830 М. Е. в литре, по не лютеинизирующий гормон. Важен факт, что при пузырьном заносе и хорноэпителиоме, которые обуславливают сильно повышенную выработку и выделение пролана, можно обнаружить пролан в повышенной концентрации и в люмбальной жидкости. Подобной жидкостью можно вызвать полную реакцию на беременность [Эрхардт, Гейм (Heim) (18), Хашимото (Hachimoto) (19), Винтер (Winter) (20)]. Эти данные имеют значение для диагноза при пузырьном заносе или хорноэпителиоме (см. стр. 366).

В молозиве при нормальной беременности можно обнаружить пролан начиная с 7-го месяца беременности в количествах до 830 М. Е. в литре, в то время как фолликулина в молозиве нет. При патологически измененной плаценте (пузырный занос) Гейм, как и Винтер, нашел пролан уже на 4-м месяце беременности (см. стр. 366).

В содержимом кожных пузырей (кантаридиновых пузырей), искусственно вызванных у беременных, Гейм мог обнаружить пролан. В коже также был найден пролан [А. Лезер (A. Loeser) 21] но не фолликулин. Имплантацией кусочков кожи, весом в 200 мг, Лезер мог вызвать у инфантильных крыс, реже у инфантиль-

ных мышей HVR I—III. Я (22) сам имплантировал инфантильным мышам кожу от четырех беременных в возрастающих количествах от 30 до 200 мг и 3 раза получил отрицательный результат, в одном случае только HVR I была положительной. Отсюда я мог заключить, что пролан встречается в коже беременных, как и в других органах, лишь попутно. При сильном пропитывании тела проланом, как выше было сказано и само собой разумеется, иногда во всех органах можно найти немного пролана. Я не считаю правильным, как это делает Л е з е р при изучении специального вопроса, обозначать кожу, как «носителницу гормона» при беременности. В *слизистой оболочке влагалища* я (22) мог иногда найти пролан в небольших количествах, что после только что сказанного не удивительно, во *влагалищном же секрете* я или не обнаруживал гормона или находил его лишь очень редко.

В *поте* беременных я находил иногда небольшие количества пролана. Так, например, можно было при экстрегировании 68 мг пота (сухого вещества) вызвать HVR I, но не HVR II и III.

В *волосе* беременных, как и следовало ожидать, гормон не обнаруживается. При испытании срамного волоса (100—130 мг) я один раз получил положительную HVR I. Эти положительные данные нужно объяснить тем, что содержащая гормон моча пристаёт к срамным волосам и высыхает, почему при экстрегировании волос и обнаруживается пролан. При исследовании волос из подмышечных впадин, как и с затылка, постоянно получались отрицательные результаты. Даже при переработке больших количеств волос (конец косы) гормон не был обнаружен.

Из этих результатов мы видим, что пропитывание человеческого тела гормоном при беременности не равномерно. Мы находим пролан и фолликулин в плаценте и в крови, причем организм стремится выделить неиспользованные гормоны по возможности быстро при помощи мочи. Что тело при этом имеет тенденцию не отдавать тканям гормоны из крови, я вижу из следующего наблюдения (23). У одной беременной на 8-м месяце я должен был произвести абдоминальное кесарево сечение на почве тяжелого острого токсикоза беременности [гипертония (220 мм Hg), отек, альбуминурия, тяжелый острый ретинит]. При этом из брюшной полости был извлечен обильный трансудат, напомилавший сыроватку, который диффундировал в полость живота вследствие повышенной проницаемости эндотелия сосудов при токсикозах беременности. Чтобы сравнить содержание гормона в кровяной плазме и в брюшной жидкости, во время операции была взята кровь из локтевой вены. При этом я показал, что в 1 л кровяной плазмы содержится 250 М. Е. фолликулина, в то время как в брюшном трансудате вообще не было фолликулина! Венозная кровь содержала в литре 130 000 М. Е. пролана, брюшная же жидкость только 2 000 М. Е., следовательно, на 84% меньше, чем в циркулирующей крови. Брюшная жидкость лишь незначительно отличалась от крови по своему содержанию хлористого натрия и сахара. При повышенной проницаемости капилляров, обусловленной токсикозом<sup>1</sup>, хорошо диффундируют другие составные части крови, но не гормоны, которые или совсем не диффундируют в брюшную жидкость или проникают в нее лишь в небольшом количестве.

К какому же времени наступает эта массовая выработка гормона передней доли в беременном организме? Я имел возможность испытать мочу двух молодых девушек, которые пришли ко мне после прекращения менструаций, так как они боялись, что они беременны. Обе пациентки в действительности были беременны. HVR II и III были до прекращения менструаций отрицательны. В одном случае я нашел действительно после впрыскивания мочи крупные фолликулы в яичнике и реакцию чешуек во влагалищном секрете, но не блоттпункты и желтые тела, т. е. *перед прекращением менструаций в моче появился пролан А, но не пролан В*. Бесперывные исследования мочи показали, что на 4—5-й день после срока, когда ожидалась менструация, HVR II и III были положительны. Отсюда мы должны заключить, что *массовая выработка пролана впервые появляется вместе с имплантацией, т. е. после контакта яйца с материнской циркуляцией*.

<sup>1</sup> При токсикозах беременности (гестозы) Г. С м н е и О. С м н е нашли в крови и моче повышенные количества пролана, примерно в 4 раза, в то время как содержание фолликулина скорее было уменьшено. Г е н е л ь (Genell) (см. стр. 339) установил сдвиги в отношении между фолликулиновым тестом крови и мочи при токсикозах и таким же тестом у здоровой беременной женщины.

На основе произведенных до сих пор исследований рашних беременностей может быть сделан вывод, что организм продуцирует в избытке и выделяет в мочу сначала гормон, вызывающий созревание фолликулов, и лишь несколькими днями позже — лютеинизирующий гормон. Эти данные были повторно подтверждены. В одном точно наблюдаемом случае Г а м б у р г е р (24) не нашел пролана в моче спустя неделю после коитуса (поведшего к оплодотворению), даже с помощью метода осаждения спиртом (см. стр. 159) (следовательно < 111 М. Е.), напротив, за 2 дня до ожидаемого наступления менструаций были обнаружены 200 М. Е. гормона, вызывающего созревание фолликулов, и 50 М. Е. лютеинизирующего гормона в 1 л. Точно так же, как и в моих случаях, перед задержкой менструаций в нативной моче была положительной лишь HVR I, но не HVR II и III. То же состоящие в нативной моче наблюдалось и спустя 5 дней после задержки менструаций, в то время как на 6-й день HVR II и III стали положительными. Содержание пролана А в моче возросло сейчас в 4 раза (до 1 000 М. Е.), содержание пролана В — в 10 раз (до 500 М. Е. в литре).

Я подытоживаю проведенные до сих пор исследования у человека в виде следующих основных положений:

1. Фолликулярный гормон и гормон передней доли создают яйцу после оплодотворения оптимальные жизненные условия для дальнейшего развития в матке.

2. Если яйцо оплодотворено, то начинается массовая выработка гормонов, которые используются как созидательные гормоны при беременности.

3. Для беременности у человека, как раз характерно взрывоподобное переполнение организма гормоном созревания фолликулов и лютеинизирующим гормоном (пролан А и В) и постоянно возрастающая выработка фолликулина.

4. При беременности мы находим в большом количестве гормоны (фолликулин и пролан) в плаценте, крови, в особенности в моче. В других же жидкостях тела и органах они или совсем не встречаются или же обнаруживаются в очень малых количествах. Капиллярная диффузия гормонов меньше, чем других составных частей крови.

5. При помощи мочи тело освобождается от продуцируемых в избытке для созидания беременности, но неиспользуемых гормонов, так что концентрация гормонов в моче больше, чем в крови.

Выделение гормонов настолько характерно для беременности, что А ш г е й м и я основали нашу гормональную реакцию на беременность и обнаружение гормона передней доли (HVR II и III). Предложенная же мною реакция на жеребость у лошади покоится на обнаружении фолликулярного гормона (фолликулин) и гормона, вызывающего созревание фолликулов (пролан А) (подробнее — в приложении).

#### ж) Исследование гормонов у беременных животных

Сравнительные исследования мочи человека и животных привели к интересным результатам. В моче беременной самки обезьяны (человекоподобные и низшие обезьяны) нашли, так же точно как и у женщин, и фолликулин и пролан. Обнаружением HVR II и III мы могли в ноябре 1927 г. поставить диагноз «беременность» у самки оранг-утана Берлинского зоологического сада. Наше сообщение было принято с большим скепсисом, так как животное не проявляло никаких внешних изменений, свойственных беременности. В середине января 1928 г. самка оранг-утана подтвердила этот диагноз. Она произвела на свет живого детеныша, который затем умер.

Мы получили в дальнейшем пробу мочи из зоологического сада в Дрездене, где самка оранг-утана была заподозрена в беременности, вследствие своего толстого живота. Наша реакция дала отрицательный результат. Дальнейшее наблюдение показало, что животное имело очень жирный живот.

Мы исследовали мочу беременных мышей, крыс, кроликов, собаки, коровы, свины и слона и никогда не могли обнаружить пролана инъекцией нативной мочи. Все же возможно, что гормон передней доли выделяется в мочу у беременных животных, но не так концентрированно, как у человека, так что при инъекции нативной мочи инфантильной мыши (всего можно максимально инъцировать только 3 см<sup>3</sup>) он не может быть обнаружен. Поэтому я осаждал гормон из мочи стельных коров и супоросных свиней при помощи метода осаждения алкоголем (см. стр. 159—272),

чем достигал 10-кратного концентрирования (25). Затем каждой мыши инъцировал искомый гормон передней доли из 25 — 30 см<sup>3</sup> мочи. Все опыты дали отрицательный результат!

Напротив, мы (26) могли найти фолликулин, помимо обезьян, и в моче стельной коровы. Содержание фолликулина, однако, у нее было лишь немного повышено и значительно ниже, чем у беременной женщины (5%), данные, которые были подтверждены Л и п ш ю т ц е м и В е ш н я к о в ы м (Lipschütz и Weshnjakov) (27). Содержание фолликулина в моче стельной коровы<sup>1</sup> заметно колеблется. Так, иногда я находил 2 000 М. Е. в литре; среднее же содержание его достигает, однако, только 500 М. Е. (см. стр. 56, 378). У свиньи выделение фолликулина повышено лишь в определенные периоды супоросности [К ю с т и Ш т р у к (Küst u Struck) (28), Га у э р (Hauer) (29)]. Между 24 и 32-м днем после случки фолликулин выделяется в количестве между 1 000 и 2 000 М. Е. в литре, затем довольно резко прекращает выделяться. После 5-недельной паузы на 10-й неделе беременности вновь наступает повышенное выделение (1000 М. Е. в литре), которое к концу беременности (15-я неделя) постепенно увеличивается до 4 000 М. Е. В то время как у человека незадолго до родов следует повышенное выделение фолликулина, у свиньи перед опоросом выделение гормона сильно падает, так что его во время опороса едва можно обнаружить.

В крови и моче беременных козули и барсука в зимние месяцы, т. е. во время паузы в развитии оплодотворенного яйца, свободнолежащего в маточной трубке (см. стр. 251), Е. Ф и ш е р и я (не опубликовано) не могли обнаружить ни фолликулина ни пролана. У и т е р б е р г е р же (30) при помощи крови беременной лани (олень), у которой развите плода, в противоположность козуле, протекает без зимней паузы, мог вызвать реакцию на беременность, следовательно, обнаружить пролан. Моча не была исследована. Желательны были бы дальнейшие исследования над беременной ланью.

Особенно интересны гормональные исследования у лошади (31). Тело кобылы по возможности стремится особенно быстро выделить из себя неиспользованный для жеребости фолликулин. Вот почему я в крови кобылы нашел в среднем только 800 М. Е., в моче же 100 000 М. Е. и больше на литр (следовательно, в концентрации, повышенной более чем в 100 раз). В крови жеребой кобылы циркулируют гормоны передней доли (А и В) в повышенном количестве (стр. 233). *В мочу же, как я установил, выделяется лишь гормон созревания фолликулов (пролан А) и то только в очень малых количествах в первые месяцы жеребости, в то время как лютеинизирующий гормон из крови в мочу вообще не поступает.* Однако, мы не знаем почему у беременной женщины циркулирующие в крови в повышенном количестве гормоны (фолликулин, пролан А и В) полностью поступают в мочу, а у жеребой кобылы в основном в мочу поступает только фолликулин (пролан А — в очень малых количествах). Можно предположить, что жеребая кобыла лучше использует гонадотропные гормоны, чем женщина. Важней подобных теорий, как мне кажется, установленные факты (см. стр. 377—381).

Выделение больших количеств фолликулина и малых количеств пролана А в мочу жеребой кобылы можно красиво продемонстрировать на инфантильных кроликах. Я инъцировал инфантильным кроликам на протяжении 10 дней мочу жеребой кобылы (86 дней). Вульва кролика имела крайне цианотичную окраску, влагалище было сильно утолщено. Матки из питевидных превратились в образования, толщиной в карандаш, были сильно окрашены и выглядели, как при ранней беременности. Эта картина, мы знаем, представляет собой изменения в инфантильном аппарате, вызванные большими дозами фолликулина. Но в то же время как фолликулином, в противоположность изменениям во влагалище и в матке, нельзя вызвать никаких реакций в яичнике инфантильного животного, после впрыскивания мочи кобылы у инфантильного животного сильно увеличиваются фолликулы. Созревание же фолликулов в инфантильном яичнике, как известно, вызывается гормоном, стимулирующим созревание фолликулов (пролан А). Эти опыты, следовательно, указывают на наличие в моче жеребых кобыл обоих гормонов (фолликулина и пролана А).

Таким образом человек и лошадь во время беременности в отношении фолликулярного гормона — постоянно полигормональны. В противоположность же чело-

<sup>1</sup> Отмеченные уже много лет назад и приведенные в первом издании этой книги гормональные данные о беременных животных, повидному, не стали известными ветеринарии. Вот почему эти исследования снова приводятся и публикуются как новые.

веку, лошадь в отношении гонадотропного гормона передней доли и фолликулина полигормональна только периодически.

В следующей таблице суммированы данные о количестве гормона в крови и в моче при беременности у женщины и лошади.

Таблица 35

Содержание гормона в крови и в моче в период беременности у человека и лошади (среднее количество на литр)

	Кровь			Моча		
	Фолликулин М. Е.	Пролан А К. Е.	Пролан В М. Е.	Фолликулин М. Е.	Пролан А К. Е.	Пролан В М. Е.
Женщина . . . . .	600	15 000	10 000	12 000	20 000	10 000
Лошадь . . . . .	800	2 000	1 000	100 000	800	—

Исследования крови были проведены с сывороткой или с цитратной кровью, причем не было заметного существенного различия. Количество фолликулина и пролана В дано в мышинных единицах, пролан А — в крысиных единицах.

Особенно интересен факт, что обе полигормональные фазы у жеребой лошади следуют одна за другой. На 6-й неделе жеребости начинается перепроизводство пролана (верхней прозилана), что выражается в повышенной концентрации гормона в крови, но не в моче, прекращающееся полностью к концу 4 месяца. Выработка фолликулина, которая возрастает уже во 2 месяце, достигает своей высшей точки лишь ко времени, когда выработка пролана прекращается. Эти своеобразные, протекающие друг за другом, гормональные фазы мы нигде больше в животном мире не находим. Своеобразен у Equidae также и способ имплантации яйца. Оплодотворенное яйцо, которое поступает в полость матки примерно после 10 дней, остается в ней лежать, как и у барсука и козули (см. стр. 238 и 251), в виде свободно подвижного, шарикообразного пузыря и начинает окружаться ворсинками хориона лишь на 6-й неделе и вступает в контакт со слизистой оболочкой матки только к 15-й неделе (эпителиохориальная плацентация). Сравнение гормональных и анатомических данных доказывает, по моему мнению, что повышенная выработка пролана у кобылы не может быть обусловлена плацентарно, так как она имеет место в то время, когда ворсинки хориона еще едва развиты и не имеют контакта с материнской циркуляцией. Данные, полученные на кобыле, учат нас далее, что гормональное перепроизводство не зависит от вида плацентации, так как лошадь имеет эпителиохориальную, человек же и обезьяна — гемохориальную плаценту. Что перепроизводство гормонов вообще не связано с беременностью, как это мы до сих пор полагали, показывают данные, сообщенные в главе 15 относительно самцов Equidae.

### ПУЗЫРНЫЙ ЗАНОС, ХОРИОНЭПИТЕЛИОМА И ПРОЛАН

Большое количество пролана, находящееся в плаценте, говорит за то (подробней см. в следующей главе), что плацента является не только местом резорбции гормона передней доли, но, возможно, что она принимает и активное участие в выработке гормона. При этой собственной выработке яйца плод наверное не играет никакой роли, так как пролан в моче находят и при пузырьном заносе (32). Хотя стенка пузырьного заноса, как и его жидкость, содержит пролан, все же концентрация гормона в жидкости пузырьного заноса больше, чем в стенке (33). Еще в моем докладе в Венском биологическом обществе я (33) указывал на то, что концентрация пролана в моче при пузырьном заносе в 2—3 раза больше, чем при нормальной беременности. В продолжение наших исследований Роберт Мейер (34) мог установить теоретически и практически важные факты, что и при хорионэпителиоме гонадотропный гормон в особенно больших количествах поступает в мочу. При одном случае хорионэпителиомы почки HVR II или III были положительны уже с  $1/70$  см<sup>3</sup> мочи! Дальнейшие исследования показали, что при патологической беременности наступает еще



Более сильное перепроизводство пролана, вот почему Э р х а р д т (35) мог обнаружить в 2 случаях пузырного заноса от 260 000 до 520 000 М. Е. пролана в литре. Столь сильное увеличение количества пролана можно использовать для диагноза при пузырном заносе или хорионэпителиоме, но только тогда, когда в 1 см<sup>3</sup> утренней мочи может быть обнаружено наличие 200 М. Е. (200 000 М. Е. в литре), т. е. когда HVR II или III могут быть вызваны с 0,005 см<sup>3</sup> мочи. Подозрение на патологическую беременность уже может быть высказано, если в 1 см<sup>3</sup> утренней мочи будет выделено больше, чем 50 М. Е. пролана. В подобных случаях необходима многократная титрация мочи с интервалом в 1 неделю. Если содержание пролана в моче будет быстро увеличиваться и палицо будет токсикоз беременности (см. стр. 236), то диагноз будет тем верней, чем больше содержание гормона превышает — 100 М. Е. в кубическом сантиметре (подробнее см. в приложении, стр. 365).

Чем раньше мы диагностируем пузырный занос, тем больше пользы мы принесем пациентке. Можем же ли мы диагностировать с уверенностью пузырный занос по обнаружению усиленного выделения пролана? Я мог сделать это в одном случае (36), при котором на пузырный занос клинически указывал лишь несколько более быстрый рост матки. Так как пролановый титр на протяжении 3 недель очень быстро возрастал, я прервал беременность и нашел пузырный занос. В литературе сообщают об отдельных случаях пузырного заноса без возросшего выделения пролана [Веймерш (Weymersch) (37), Шультце-Ронхоф (Schultze-Rhonhof) (38)]. Поэтому, только положительные данные, т. е. установление сильно повышенного выделения пролана, могут быть использованы для диагноза пузырного заноса. Наблюдавшиеся до сих пор случаи пузырного заноса без повышенного выделения пролана являются редкостью, вот почему занос, как правило, может быть диагностирован титрацией пролана в моче. Для подкрепления диагноза может быть взято во внимание количественное обнаружение пролана в спинномозговой жидкости, равно как и в молозиве (подробней стр. 366).

Что реакция на беременность может быть отрицательна несмотря на пузырный занос (следовательно, возможно пониженное выделение пролана), это вытекает из наблюдения Филлиппа (39). Он имел дело с дифференциальным диагнозом между мномой и абортom у 51-летней пациентки. Анализ мочи дал отрицательную реакцию на беременность. Так как пробный кюретаж дал большое количество ткани пузырного заноса, принимая во внимание возраст пациентки, была удалена матка. Ткань пузырного заноса и жидкость дали при имплантации или инъекции типичные HVR II или III. В этом случае анатомическое исследование, проведенное Робертом Мейером, показало, что ткань пузырного заноса была окружена исключительно сильно выраженной фибриноидной стенкой и, благодаря этому, была отрезана от кровяного тока.

Если мы удалили пузырный занос, то мы обязаны длительное время биологически контролировать женщину, т. е. регулярно, с интервалами примерно в 4 недели, исследовать мочу. В то время как выделение пролана после удаления нормальной плаценты приблизительно через неделю прекращается, при пузырном заносе это наступает через большой промежуток времени. Время указывается различное. Нейман находил положительную реакцию на беременность еще спустя 1—4 недели после извлечения пузырного заноса, Влодика — до 6 недель, Ашгейм — даже до 3 месяцев, что, однако, является лишь исключительным случаем.

Я рекомендую поступать следующим образом: если реакция на беременность положительна спустя 6 недель после извлечения пузырного заноса и содержание пролана возрастает, то это говорит за хорионэпителиому. В этих случаях особенно важен количественный анализ мочи. Для подкрепления диагноза необходим пробный кюретаж. Если результат гистологического исследования материала, добытого кюретажем, сомнителен (это бывает иногда), то *результат биологического исследования для диагноза хорионэпителиомы важнее гистологического!*

Если после удаления пузырного заноса реакция на беременность сделалась отрицательной, то пациентка должна быть регулярно исследована на выделение его пролана с интервалом в 2 месяца. Если отрицательная реакция заменяется положительной, то возникает лишь следующий вопрос: существует ли в данном случае новая беременность или палицо хорионэпителиома? Я могу скорее согласиться с мне-

нием о новой беременности, так как под влиянием уже много обсужденной в этих случаях биологической реакции часто раньше всего заподозривается хорионэпителиома, вследствие чего существует опасность прерывания нормальной беременности или даже экстирпации у молодой здоровой женщины беременной матки. Я сам сделал следующее наблюдение: у одной 25-летней женщины, у которой был извлечен несколько месяцев тому назад пузырный занос и которая регулярно биологически контролировалась, однажды реакция на беременность вновь сделалась положительной. Была предположена начинающаяся хорионэпителиома и рекомендована немедленная операция. Пациентка, которая страстно хотела иметь ребенка, не могла решиться на операцию. Так как последняя менструация была немного слабей, что указывало на возможность новой беременности, я посоветовал дождаться следующего срока менструации. Я анализировал мочу с интервалом в 1 неделю и нашел, что при приеме 1 200 см<sup>3</sup> жидкости в день титр гормона был от 15 до 25 М. Е. в кубическом сантиметре. Это постоянное, не повышенное и не возрастающее содержание гормона говорило против хорионэпителиомы. Следующая менструация не наступила, и тогда уже можно было с уверенностью говорить о внутриматочной беременности. Я упоминаю об этом случае, чтобы показать, что установление повышенного выделения пролана у прежней носительницы пузырного заноса может повести к роковой ошибке, если не учитывать прежде всего возможности новой беременности. Дифференциальный диагноз между беременностью и хорионэпителиомой возможен на основании количественного анализа крови (см. стр. 366).

Значение гормонального анализа мочи для раннего диагноза хорионэпителиомы, как это усматривается из мировой литературы, единодушно признано. Диагноз потому так верен, что злокачественное перерождение ворсинок уже очень рано ведет к резко возрастающему выделению пролана. В обзорной работе Ф о з з а (V o z z a) (40) описывает 21 случай, заимствованный из литературы, когда все анализы дали положительную реакцию. Если пациентка умирала не вылечившись, то реакция мочи оставалась положительной, в то время как при выздоровлении, благодаря облучению или операции, реакция становилась отрицательной. Ценность биологической реакции особенно видна из следующих наблюдений. У 25-летней женщины, как сообщает Ф а л ь б у ш (Fahlbusch) (41), гистологическое исследование, проведенное лучшим знатоком хорионэпителиомы — Робертом М е й е р о м, привело к сильнейшему подозрению на злокачественное перерождение ворсинок. Дело касалось остатков плаценты, у которых разрастание эпителия действовало разъедающе, так что существовала возможность врастания в стенку матки. Биологическая реакция оказалась в этом случае отрицательной. Так как пациентка страстно хотела иметь ребенка, решено было подождать, тем более что дальнейшие реакции мочи были постоянно отрицательными. Пациентка осталась здоровой. Ф а л ь б у ш допускает, что злокачественная опухоль была удалена кюретажем без остатка. Благодаря отрицательной биологической реакции пациентка была предохранена от калечащей операции извлечения матки.

Подобный случай описывает Д и т р и х (Dietrich) (42), когда у молодой женщины гистологически был поставлен диагноз «хорионэпителиома». Так как реакция на беременность спустя 8 дней была отрицательной и при возобновлении исследований с интервалами в 4 недели продолжала оставаться постоянно отрицательной, операция была отложена, и женщина осталась здоровой. Дитрих пишет: «Эта женщина должна быть благодарна реакции Ашгейма-Цондека, так как благодаря ей сохранила свою матку и перспективу на нормальную беременность. Она бездетна и страстно хочет иметь детей».

В противоположность этому, Б а л к о в (Balkow) (43) сообщает о случае, когда гистологическое исследование материала, добытого путем кюретажа, не давало оснований для подозрения злокачественной опухоли, в то время как анализ мочи обнаружил положительную реакцию на беременность даже при разбавлении мочи. На этом основании была экстирпирована матка, причем в полости была найдена хорошо инкапсулированная, проникшая до стенки, величиной со сливу, коричнево-красного цвета опухоль, которая гистологически проявила себя бесспорно как злокачественная хорионэпителиома. Б а л к о в подчеркивает, что здесь, благодаря биологической реакции, получена была возможность заблаговременной операции

и что эта реакция для подкрепления клинических данных оказалась надежней, чем гистологический диагноз. К и м б р у х (Kimbrough) (44) уже заблаговременно мог диагностировать хорионэпителиому 5 недель после извлечения заноса, благодаря возрастающему содержанию пролана в моче и кистозному увеличению яичников при отсутствии маточного кровотечения.

Особенно интересно наблюдение Роберта Мейера и Ресслера (Rössler) (45), которые, на основании повышенного выделения пролана в мочу у одной женщины (у которой 2 года тому назад была экстирпована матка вследствие хорионэпителиомы), диагностировали поздний рецидив, вопреки мнению клиницистов. Это был первый случай, когда вообще была установлена хорионэпителиома гормональным анализом мочи. Вскрытие обнаружило хорионэпителиому почек с рассеянными метастазами в печени и в легких. Имплантация кусочков ткани легочных метастазов вызвала у инфантильных животных HVR I—III, причем количество гормона в метастазах было оценено в 3 раза больше, чем в нормальной плаценте. Имплантация же гипофиза не оказала никакого действия. В гипофизе, следовательно, вообще не был найден пролан.

Гистологические исследования гипофиза, проведенные Берблингером в отношении передней доли, дали следующий результат:

«В задней части передней доли, посредине, — налицо атрофия ткани гипофиза, как это бывает, по моим исследованиям, при глубокой старости и раньше всего при склерозе артерий. Между расширенными капиллярами встречается также атрофическая ткань передней доли. Подобное состояние можно установить и тогда, когда в гипофизе происходит многократная гиперплазия, связанная с беременностью. К тому же передняя доля содержала поразительно мало развитого базофильного эпителия. При этом типичный эозинофильный эпителий был приблизительно в нормальном количестве. Кроме того, были найдены в увеличенном количестве гипертрофированные главные клетки. Однако, эти клетки не проявляли никакой картины гипертрофических главных клеток, как это бывает при гипертиреозе и атиреозе, но они соответствовали тому состоянию клеток беременности, какое бывает при гиперплазии, связанной с беременностью, правда, не на высшей стадии. Подобное увеличение главных клеток, впрочем со значительно лучше выраженной протоплазмой, я часто находил у больших раком и раньше всего у тех, у которых были рассеянные метастазы в печени» (Берблингер).

Я имел возможность исследовать один случай хорионэпителиомы, который был любезно предоставлен в мое распоряжение доктором Джемсом Гейманом (Heuman) (Институт радия в Стокгольме). Дело касалось 27-летней женщины, у которой в ноябре 1933 г. был удален пузырьный занос 4 месяца беременности. 1/1 1934 г. наступило сильное кровотечение. Во входе влагалища была обнаружена слегка кровоточащая, величиною со сливу, губчатая серовато-черная опухоль. То же самое на задней стенке влагалища. Зев матки был шириной в три пальца и заполнен величиною со сливу губчатой, рыхлой опухолью. Гистологически была установлена бесспорно хорионэпителиома. После удаления губчатых масс и опухоли матки было предпринято лечение радием. Метастазирование быстро продвинулось вперед. На 21/1 1934 г. наступил летальный исход. Вскрытие трупа выявило метастазы в печени и в легком.

Гормональный анализ — за несколько дней до смерти — выявил содержание пролана в 100 000 М. Е. (HVR I—III) в литре мочи и 10 000 М. Е. в литре крови. Количественное исследование гормона в локализованной опухоли, в отличие от анализа легочных метастазов, было невозможно из-за рассеянного некроза (воздействие радием). Здесь путем экстрагирования я нашел содержание пролана в 100 М. Е. в грамме ткани, следовательно, 0,01 г содержала 1 М. Е. пролана (А и В) (методику см. на стр. 367).

Гипофиз уже макроскопически поражал своей величиной. Он был разрезан сагиттально, чтобы получить материал для гистологического и биологического исследований. Гистологическое исследование, произведенное в этом случае проф. Берблингером, показало, что передняя доля, при прочей нормальной клеточной группировке, содержала в задней части типичные клетки беременности.

Для проведения гормональных испытаний я положил оставшуюся половину передней доли прежде всего в эфир на 24 часа для обезвреживания, после чего имплантировал разной величины кусочки в мускулатуру бедра инфантильной мыши. Направление разреза было подобно тому, какое указано было на стр. 124. В задней доле пролан не был найден. Имплантацией же ткани передней доли могла быть вы-

звана реакция на пролап, но только HVR I, а не HVR II и III. Этот случай достоин внимания, потому что я мог обнаружить в передней доле пролап А, в то время как при хорионэпителиоме, как и при злокачественных опухолях семенников (см. стр. 308), гипофизы лишены пролапа. Правда, содержание пролапа в гипофизе и в настоящем случае было значительно уменьшено, так что имплантацией 20 мг я не мог совсем вызвать реакции I, с 50 мг — лишь слабую реакцию и только со 100 мг получалась полная реакция I. Как уже было сообщено на стр. 121, обычно уже имплантацией 5 мг ткани передней доли можно вызвать HVR I, в настоящем же случае, следовательно, необходимо было по крайней мере 10-кратное количество ткани. HVR II и III нельзя было вызвать даже имплантацией 100 мг ткани передней доли, в то время как нормально эти реакции можно вызывать уже с помощью 10—30 мг. (Нужно упомянуть при этом, что содержание пролапа в передней доле гипофиза понижено также и при злокачественной опухоли гениталий у женщины, см. стр. 122.)

Обильное количество пролапа в ткани хорионэпителиомы позволяет биологически диагностировать подобные опухоли путем предложенного мною способа имплантации или экстрагирования (см. стр. 366), как это было отображено в только что описанном случае.

Такие же отношения, как и при хорионэпителиоме у женщины, мы находим и при тестикулярной хорионэпителиоме, а иногда и при других злокачественных опухолях семенников. Еще в 1929 г. я (46) писал: «Было бы очень интересно испытать мочу мужчин, больных хорионэпителиомой, чтобы таким образом показать биологическую идентичность этих хорионэпителиом». Эта идентичность в гормональном отношении была в то время доказана (см. гл. 45).

Патологически увеличенная при пузырьном заносе выработка пролапа объясняет нам другое явление, на которое впервые указал А ш г е й м (47). В некоторых случаях пузырьного заноса мы находим резкие изменения в яичнике, которые могут дойти до образования опухолей, величиной с детскую голову. В этих случаях приходится иметь дело с патологическим разрастанием лютеиновой ткани, прежде всего ткани гранулезы. Эти лютеиновые кисты, детально изученные Ш т е к к е л е м, П о т е н-Ф а с с м е р о м, Ш р е д е р о м, Л а а м о м (Lahm) и др., так напоминают своим гистологическим строением описанные мною реакции, вызываемые в яичнике пролапом, что А ш г е й м защищал взгляд, что лютеиновые кисты должны быть истолкованы как результат действия патологически возросшей выработки пролапа при пузырьном заносе. Подобные лютеиновые кисты до сих пор наблюдаемы были лишь в связи с беременностью. Г. А. В а г н е р (48) у одной беременной женщины с опухолью гипофиза наблюдал такого же рода опухоли яичника (лютеиновые кисты), которые гистологически выглядели очень сходно с нашими реакциями в яичнике, вызываемыми пролапом, так что лютеиновые кисты, по его мнению, должны быть отнесены за счет повышенной выработки гормона патологически измененной передней долей гипофиза. Несомненно, в этом случае Вагнера дело касалось особого вида гипофизарной опухоли. Я исследовал 5 женщин с точно выявленной опухолью гипофиза, причем пальпаторно я не мог установить изменения в яичниках.

### **МЕХАНИЗМ, НАПРАВЛЯЮЩИЙ ДЕЙСТВИЕ ГОРМОНА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ**

У беременной женщины сейчас же после имплантации наступает, как мы видели, обильное продуцирование пролапа, именно как гормона, вызывающего созревание фолликулов, так и лютеинизирующего гормона. Несмотря, однако, на обильное продуцирование гормона и созревание фолликулов, у женщины при беременности все же не происходит овуляции. Лютеинизирующий гормон, возможно, действует в направлении увеличения образования клеток thesa, так как при беременности, как известно, происходит образование множества атретических, богатых клетками thesa фолликулов.

В отношении беременности у человека мы должны допустить наличие механизма, направляющего функции обоих гормонов (вырабатываемых в передней доле гипофиза или в плаценте и яичнике) не столько на обслуживание эффекторных органов матери, сколько прежде всего на создание структуры беременности. Это допущение подкрепляется следующими экспериментальными исследованиями (49). В согласии с А л л е н о м, Б р у а и С и м о н е (Brouha и Simmonet), В и з н е р о м,

Парксом и др. мы установили, что при помощи фолликулина нельзя вызвать в беременном животном влагалищной реакции течки, т. е. разрастания с ороговением поверхностных клеточных слоев. Если дать большие дозы фолликулина, то течка все же не возникает, причем регулярно наступает аборт. Можно было бы допустить, что торможение эстрогенного действия фолликулина при беременности обусловлено яичником, главным образом, corpus luteum graviditatis. Но это не имеет места. Я кастрировал беременных мышей, причем как следствие кастрации большей частью наступал аборт. В большой опытной серии мне, однако, удалось в 2 случаях сохранить беременность у кастрированных животных. Этим кастрированным беременным животным были вприсунуты 5 единиц фолликулина, причем эта 5-кратная доза гормона не могла вызвать реакции течки. Так как яичники были удалены, то подавления действия фолликулина желтым телом не могло быть в этом случае. Больше того, я могу допустить, что *при беременности существует особый отводящий механизм, благодаря которому у материнском организме действие гормона ограничено и который направляет гормоны прежде всего к плоду для его создания, а неиспользованные гормоны элиминирует сейчас же из материнского тела.*

Как вытекает из моего наблюдения, сообщенного уже на стр. 236, и у человека существует механизм, отклоняющий действие гормона. В одном случае тяжелого токсикоза беременности (гестоза) я нашел в циркулирующей крови значительно более высокое содержание фолликулина и пролана, чем в транссудате брюшной полости, в то время как в отношении других составных частей крови (NaCl) такого различия не было. Тот факт, что тело стремится по возможности удержать гормон в состоянии циркуляции, а не отдать его тканям, свидетельствует о наличии особого механизма.

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 35

1. Maurer: Arch. Gynak. 130 (1927).
2. Zondek, B. u. Aschheim: Klin. Wschr. 1925, Nr 29. Arch. Gynäk. 127, H. I, 280—286 (1925). — Aschheim: Med. Klin. 1926, Nr 53. Zondek, B.: Med. Klin. 1927. Nr 13. Zondek, B.: Naturwiss. 1928, H. 45—47, 946—951.
3. Z. Geburtsh. 90 (1926).
4. Frank, R. T., c. s.: J. amer. med. Assoc. 85, 510 (1925); 86, 686 (1926); 87, 1719 (1926).
5. Fels: Klin. Wschr. 1926, Nr 50, 2349. Arch. Gynäk. 130, 606 (1927).
6. Zondek, B.: Klin. Wschr. 49, 2285 (1930).
7. Aschheim u. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1928, Nr 30, 1405.
8. Cole, H. H. u. Hart, G. H.: Amer. J. Physiol. 93, 57; 94, 597 (1930).
9. Brühl: Klin. Wschr. 1929, Nr 38, 1766.
10. Aschheim u. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1927, Nr 28; 1928, Nr 30 u. 31.
11. Smith, Margaret G.: Bull. Hopkins Hosp. 41 (1), 62—66 (1927).
12. Laqueur, F.: Medizin u. Chemie, I. G. Farbenindustrie 2, 117 (1924).
13. Zondek, B.: Endokrinol. 5, 427 (1929).
14. Trancu-Rainer: Zbl. Gynäk. 1931, Nr 25, 1971.
15. Zondek, B.: Z. Geburtsh. 101, 797 (1932). Nord. med. Tidskr. 7, 257 (1934).
16. Ofstad: Klin. Wschr. 1932, Nr 42, 1761.
17. Ehrhardt: Klin. Wschr. 1929, Nr 50, 2330.
18. Heim: Mschr. Geburtsh. 90, 172 (1932).
19. Hashimoto: Zbl. Gynäk. 1932, Nr 37.
20. Winter: Arch. Gynäk. 151, 201 (1932).
21. Loeser, A.: Zbl. Gynäk. 1932.
22. Zondek, B.: Z. Geburtsh. 101, 797 (1932).
23. Zondek, B.: Nord. med. Tidsskr. 7, 397 (1934).
24. Hamburger, Gh.: Gonadotropic hormones. Copenhagen: Levin & Munksgaard 1933, S. 56.
25. Zondek, B.: Dtsch. med. Wschr. 1930, Nr 8.
26. Aschheim u. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1927, Nr 28.
27. Lipschütz u. Veshnjakov: Biochem. Z. 220, H. 4—6 (1930).
28. Küst u. Struck: Dtsch. tierärztl. Wschr. 4, 54 (1934). — Struck: Dissertation Giessen 1931.
29. Hauser, I.: Vet.-med. Diss. Wien 1933.
30. Unterberger: Zbl. Gynäk. 1932, Nr 35.
31. Zondek, B.: Klin. Wschr. 49, 2285 (1930).
32. Aschheim: Zbl. Gynäk. 1928, Nr 10, 602—608.
33. Zondek, B. Endokrinol. 1, 428—430 (1929).
34. Meyer, Robert: Zbl. Gynäk. 1930, 431.
35. Ehrhardt: Dtsch. med. Wschr. 1930, Nr 22.
36. Zondek, B.: Zbl. Gynäk. 37, 2306 (1930).
37. Weymeersche, Bourg, A. R. u. Roeman, M.: Bull. Soc. belge Gynéc. 1933, 9.
38. Schultze-Röhnhof, F.: Zbl. Gynäk. 1930.



39. Philipp, E.: Zbl. Gynäk. 55, 491, 837, (1931).
40. Vo z z a: Ann. Ostetr. 1931, Nr 53, 267. Z. Geburtsh. 102, 468 (1932).
41. Fahlbusch: Zbl. Gyn. k. 25, 1542 (1930).
42. Dietrich: Zbl. Gynäk. 1930, Nr 3, 194.
43. Balkow: Zbl. Gynäk. 1933; Nr 3, 159.
44. Kimbrough, R. A.: Amer. J. Obstetr. 28, 12 (1934).
45. Meyer, R., Handbuch der Gynäkologie von Stoeckel, 3 Aufl. 6. I Hälfte. Z. Gynäk. 96 (1929).
46. Zondek, B.: Endokrinol. 5, 430 (1929).
47. Aschheim: Zbl. Gynäk. Nr 10, 602—609.
48. Wagner, G. A.: Ebenda, 1928, Nr 1.
49. Zondek, B.: Endokrinol. 5, 431 (1929).

## Г л а в а 36

### ПЛАЦЕНТА КАК ЭНДОКРИННЫЙ ОРГАН

При очень сильном увеличении содержания гормона при беременности, в плаценте — органе, специально образованном для беременности, мы находим довольно значительные количества гормона. Человеческая плацента содержит фолликулин и пролактин (А и В), плацента животных — только фолликулин (см. стр. 230). В связи с этими данными возникает вопрос, принимает ли плацента активное участие в продуцировании гормона или же она является лишь местом резорбции гормонов, вырабатываемых гипофизом и яичником. В последнем случае плацента являлась бы лишь депо гормонов, обслуживающим потребности плода. Х а л ь б а н (Halban) (1) еще в 1905 г. в своей выдающейся работе показал, что плацента во время беременности принимает на себя гормональные функции. Вещества плаценты вызывают действие, совершенно аналогичное действию яичников, только эффект плацентарных веществ значительно интенсивнее. Активные вещества беременности могут быть результатом деятельности плацентры, трофобласта или хориоэпителия. Плацента как продукт сперматозоида и яйцеклетки особенно пригодна для того, чтобы взять на себя функцию внутренней секреции родоначальника этих клеток — половой железы. В противоположность плоду, который тоже является продуктом зародышевых клеток, плацента не претерпевает дальнейшей дифференциации, что совершается с эмбрионом. Хориальный эпителий происходит из трофобласта или эктодермы и на протяжении всего развития испытывает относительно незначительные изменения. Он почти до самого конца все еще представляет собой собственно разросшийся, относительно слабо дифференцированный эпителий оплодотворенного яйца, с которым, повидимому, связана специфическая секреция.

Появление обильного количества фолликулина и пролактина в плаценте еще не указывает на то, что эти гормоны продуцируются в плаценте. Можно очень легко себе представить, что обе железы, именно яичник и гипофиз, в период беременности продуцируют в больших количествах гормоны, ввиду повышенной потребности в них, и что они быстро отдают готовый продукт, плацента же в зависимости от потребности собирает гормон и сохраняет его для нужд плода. Доказательство же того, что плацента активно вырабатывает гормон, может быть дано только тогда, когда будет установлено, что фолликулиновый баланс при беременности не изменяется после экстирпации яичников и что содержание пролактина в крови и в моче остается неизменным после удаления гипофиза.

Наблюдениями В а л ь д ш т е й н а (2) твердо установлено, что фолликулин вырабатывается в плаценте. Была оперирована женщина на 34-й день беременности по случаю двусторонних опухолей яичников. При операции (были дермоиды) нельзя было сохранить овариальную ткань, поэтому была произведена кастрация. Несмотря на удаление яичников, в течение всей беременности в моче и в крови констатировалось наличие фолликулина. Даже в плаценте доношенного ребенка фолликулин присутствовал в нормальном количестве. В этом случае в качестве источника образования гормона при беременности, протекавшей нормально несмотря на кастрацию, могла быть только плацента. Подобные же наблюдения были сделаны А м а т и (3) и П р о б с т н е р о м (4).

Вырабатывается ли в плаценте также и гормон передней доли? В моем сообщении (5) в Венском биологическом обществе (15/IV 1929 г.) я высказал взгляд,

что первый импульс для повышенного продуцирования пролана исходит от оплодотворенного яйца и что переполнение организма гормоном прежде всего в основном обусловлено передней долей, но что после этого как соучастница в выработке гормона выступает плацента. Точный опыт, который бы доказал выработку пролана плацентой, может быть произведен лишь на гипофизектомированных животных, а именно на самках обезьян, поскольку только у этих животных<sup>1</sup> происходит увеличение содержания пролана в крови и в моче. Однако, подобный опыт был бы мало перспективным, поскольку после удаления гипофиза беременность обрывается (Ашпер, Кешинг, Бидл).

Из того факта, что в человеческой плаценте вырабатывается фолликулин, нельзя безоговорочно делать заключений, что такая выработка допустима и по отношению к пролану. Выработкой фолликулина отнюдь не доказывается, что плацента может вести себя одинаково ко всем гормонам. Заключение по аналогии хотя и очень удобно, но не доказательно. Роберт Мейер (6) в одном случае первичного пузырного заноса находил на протяжении многих месяцев большие количества пролана в моче, хотя выскабливание матки ничего положительного не дало. Такие случаи кажутся Мейеру особенно доказательными, так как здесь только передней доля гипофиза могла выработать большие количества пролана, ибо хориальные элементы отсутствовали. В противоположность этому, Филиппи (7) подчеркивает, что переполнение беременного организма гормоном передней доли исходит не из передней доли гипофиза, а из производных беременности. Этот взгляд Филиппи основывается на следующих данных. С возрастом плацента в опытах с имплантацией теряет сильно выраженное действие на яичник инфантильной мыши. Молодая плацента содержит в основном гормон передней доли, который затем постепенно уступает место веществу, вызывающему течку, фолликулину, полностью, однако, не исчезая. В передней доле 14 беременных женщин Филиппи не мог при имплантации обнаружить гормона. Действительно поразительно, что в передней доле гипофиза беременной женщины нет совсем пролана или его можно обнаружить лишь в очень малом количестве, в чем я вполне согласен с Филиппи<sup>2</sup>. Позже я разберу выводы, которые делаются на основании этих данных. Неверным является взгляд Филиппа, что молодая плацента особенно много содержит пролана. Нельзя делать заключения о количестве пролана в плаценте из факта, что при имплантации плаценты один раз получается сильная реакция, многочисленные блютпункты, много желтых тел, а другой раз слабая реакция. Здесь имеется методическая ошибка, поскольку, например, одним и тем же количеством пролана на одном яичнике инфантильной мыши можно вызвать образование одного желтого тела, на другом — четыре желтых тела, у иного же животного случайно можно не получить никакой реакции. Если мы желаем этот вопрос решить в количественном отношении, то необходимо определить минимальное количество ткани, при которой вызываются реакции передней доли, т. е. при которой наступает эструс (HVR I), образуется блютпункт (HVR II), желтое тело (HVR III). Мои исследования в отношении количества (см. стр. 230 и 231) показали, что 1 единица пролана содержит в молодой плаценте в значительно меньшем количестве ткани, чем в зрелой плаценте. Однако, последняя при значительно большем общем весе все же содержит гормона больше, чем в два раза, по сравнению с молодой плацентой. Так, содержание пролана на 7-й неделе беременности равно 1 144 единицам (А и В), на 11-й неделе — 1 132, а к концу беременности — 5 800 М. Е.

Мы видим, каким образом, что пролан присутствует в плаценте на протяжении всей беременности. Так как гипофиз беременной женщины не содержит гормона, то вполне естественно прийти к выводу, что плацента продуцирует пролан. Тем не менее это может быть заблуждением.

<sup>1</sup> У жеребой кобылы повышенное продуцирование пролана скорее всего обусловлено не плацентарно, а гипофизарно (см. стр. 239, 249 и 268)!

<sup>2</sup> Я исследовал 5 гипофизов [4 от роженец в первые дни после родов, 1 — при внематочной беременности (трубный аборт на 2-м месяце)]! Количественное исследование передних долей при имплантации до 50 мг дало отрицательный результат в отношении пролана А и В, при 100 мг — только один раз положительную HVR I. К подобным же результатам пришли Эрхадт и Майес [Zbl. Gynäk. 54, 2949 (1920)], Возза [Z. Geburtsh. 102, 468 (1932)], Шокерт и Зибке [Zbl. 47, 2774 (1933)] и др.

Так как гипофиз при беременности вообще не содержит пролана, то нужно допустить, что железа, несмотря на огромное наводнение организма гормоном передней доли, находится функционально в покое. Тот факт, что передняя доля гипофиза беременных в опытах с имплантацией проявляет себя лишенной гормона, может быть истолкована так, что отдача гормона, продуцируемого в избытке в передней доле, так быстра, что запасы гормона в передней доле минимальны. Имеется в эндокринологии еще другой характерный пример, подтверждающий только что приведенное допущение. Базедова болезнь зависит, как известно, от гиперфункции щитовидной железы. Перепроизводство гормона щитовидной железы ведет к увеличению тироксина и соответственно иода в крови. Если же, однако, сравнить нормальную щитовидную железу с базедовической, то окажется, что в последней меньше тироксина<sup>1</sup>, меньше иода, чем в здоровой железе. Несмотря на увеличенную выработку тироксина, эндокринная железа, следовательно, бедна тироксином и иодом, иными словами щитовидная железа базедовиков не накапливает гормона, а ввиду повышенного потребления отдает его в кровяное русло быстрее, чем здоровая железа. То же самое можно допустить и в отношении передней доли гипофиза при беременности, так что мы не должны просто на основании факта низкого содержания гормона заключать о функциональной недейтельности железы. Можно привести еще один пример. Я нашел при карциоме гениталий женщин (см. стр. 292) повышенное выделение в мочу гормона, вызывающего созревание фолликулов. Поразительно, что количественный анализ добытых при секции человеческих гипофизов (см. стр. 122) выявил как раз более низкое содержание пролана в гипофизах женщин с карциомой, по сравнению с гипофизом женщин с другими болезнями. В качестве других примеров можно указать на овариальный гормон. Оба яичника половозрелой женщины содержат, по моим анализам, 40 М. Е. фолликулина. Дневная же потребность женщин достигает почти 10 000 М. Е. Сообразно с этим, в яичниках мы находим всего лишь 0,4% ежедневной выработки гормона. Чтобы определить наличие прожестина, вызывающего у такого маленького животного, как кролик, децидуальное превращение, необходимо самое меньшее 55 человеческих желтых тел и, повидимому, еще больше. В желтом теле женщины находят только 0,66% ежедневной выработки прожестина (см. стр. 113).

Из факта отрицательных результатов определения пролана в гипофизе беременных делается вывод, что гипофиз не принимает участия в продуцировании гормона. Если принять во внимание, что у женщины ко времени наивысшей функции в желтом теле столь небольшое количество прожестина, что оно биологически вообще не обнаруживается (меньше, чем 0,02 инфантильной Кр. Е.), то можно было бы прийти к заключению, что прожестин не продуцируется в желтом теле. Однако, что этот вывод ложен, не требуется дальнейшей дискуссии.

Нужно, следовательно, соблюдать большую осторожность, если хотят на основе количественных исследований определенных органов (например, плаценты или гипофиза) заключать об их функции, так как мы каждый раз можем лишь уловить функциональное состояние, но не отдачу гормона. Представим себе только количественное содержание пролана в первые недели беременности. У одной пациентки, у которой я должен был прервать беременность ввиду острого туберкулеза легких, я нашел в литре крови 12 500 М. Е. пролана А и В. При общем содержании крови, равном 6 л, в ней циркулируют 75 000 единиц. Бывшие в мочевом пузыре во время операции 300 см<sup>3</sup> мочи содержали всего 4 800 М. Е. пролана. В плаценте было 680 единиц. В гипофизе этой женщины в опытах с имплантацией я не нашел гормона или очень малое его количество. Содержание гормона в плаценте в 680 единиц, по сравнению с 79 800 единицами, находившимися в крови и в моче в момент удаления плаценты, так недостаточно, что из того факта, что в гипофизе находятся еле обнаруживаемые количества гормона, а в плаценте 680 единиц, не должно делать вывода, что плацента продуцирует гормон, или, лучше сказать, является единственным производителем гормона. *Количество гормона передней доли, находящееся в плаценте, составляет лишь 0,85% того количества, которое обнаружи-*

<sup>1</sup> Филип отказался от своего мнения, что в щитовидной железе базедовиков находятся в повышенном количестве предварительные стадии образования тироксина.

вается в моче и в крови (8). Сравнительное содержание гормона в плаценте окажется еще меньше, если принять во внимание те количества пролана, которые находятся в тканях, в особенности в испражнениях беременного организма. Насколько легко притти к ложному заключению, видно из следующего наблюдения, которое я сделал в приведенном мною случае. Прерывание беременности ввиду туберкулеза должно было устроено паличием овариальной опухоли. Налицо была величина в двойной кулак псевдомуцицистомы с содержимым частично шоколадного цвета. Я имплантировал стенку кисты из разных мест ряду мышей и мог у всех у них 0,2 г ткани вызвать HVR I—III. Так как стенка кисты весила 50 г, то, следовательно, в ней было 250 М. Е. пролана. Жидкость кисты содержала 500 М. Е. (500 см<sup>3</sup> по 1 М. Е.). В стенке кисты и в жидкости было всего 750 М. Е. пролана, т. е. на 70 М. Е. больше, чем в целой плаценте в этом случае. По сравнению с передней долей гипофиза, плацентой и псевдомуцицистомой, наибольшее содержание пролана мы находим в овариальной кисте, из чего, по Ф и л и п у, можно было бы сделать выводы, что овариальная киста является местом образования пролана. Что этот вывод ложен, — не нуждается в подчеркивании.

Если передняя доля гипофиза не имеет никакого отношения к повышенному продуцированию гормонов, то не ясно, почему передняя доля вообще не содержит пролана. Было бы понятней, если бы она содержала такое же количество гормона, как и гипофиз небеременной женщины. Циркулирующий в теле беременной женщины в больших количествах фолликулин нельзя считать ответственным за прекращение функции передней доли гипофиза. Мы находим у жеребой кобылы еще большие количества фолликулина, чем у беременной женщины, однако передняя доля гипофиза кобылы имеет то же содержание пролана, что и вне жеребости (см. стр. 268). При хорионэпителиоме, наступающей после пузырного заноса, как и при тератогенной хорионэпителиоме (злокачественная опухоль семенника), повышенное продуцирование фолликулина не имеет места, и, несмотря на это, передняя доля и тут лишена пролана. Передняя доля гипофиза способна сама продуцировать такие большие количества пролана, какие бывают при беременности, что вытекает из того, что в моче, хотя и очень редко, можно найти большие количества пролана и вне беременности, а именно при давлении на мозг и опухолях мозга с вторичными струмозными изменениями в гипофизе [Е. К р а у с (9), Г и р ш-Г о ф м а н (10)]. Таким образом, передняя доля гипофиза также может продуцировать эти большие количества пролана. Обладает ли этой способностью также и оплодотворенное яйцо в первые дни беременности? В отдельных случаях, когда можно было установить время оплодотворения, я мог показать сильное увеличение количества гормона в крови и в моче уже на 12—14-й день беременности. К этому времени оплодотворенное яйцо представляет образование минимальных размеров. Б р а й с и Т и ч е р (Bruce и Teacher) определяют величину описанного ими 13—14-дневного (по Г р о с с е р у 15-дневного) оплодотворенного яйца, имплантировавшегося в матку, в 0,77 : 0,63 : 0,52 мм. Хориальные клетки, которые составляют только часть молодого оплодотворенного яйца, должны, следовательно, продуцировать пролан в количестве, несколько раз превышающем собственный вес. Я не могу этого представить.

Некоторое время тому назад А. В е с т м а н (11) сделал наблюдение, что гипофиз может поддерживать выработку пролана и в последние месяцы беременности. В одном случае внутриматочной гибели плода на 7-м месяце беременности, когда плацента, судя по гестозным симптомам, оставалась живой еще в течение 4 недель, реакция на беременность по моче была положительной. Биологическое исследование плаценты по моему методу имплантации показало, что эта плацента содержала фолликулин, но не пролан. Как сообщил мне лично В е с т м а н, он пересаживал большие кусочки плаценты, с которыми он в контрольных опытах с плацентой живого плода всегда получал положительную реакцию. На основании этих опытов В е с т м а н заключает, что усиленное выделение пролана, имевшее место в приведенном случае, должно быть отнесено за счет усиленной эндокринной деятельности передней доли гипофиза. М а р у д и с (Maroudis) (12), имплантируя хориальную ткань молодого человеческого яйца в количестве от 0,5 до 1 г, мог у одного животного вызвать HVR I—III. В другом опыте, имплантируя 1 г ткани молодого яйца

крольчихе, весом в 1150 г, он получил лишь HVR I. На основании этих опытов Марудисе заключает, что наличие пролана в хориальных элементах молодого яйца, когда еще не существует зачатка плаценты, говорит в пользу плацентарной теории. Я полагаю, что эти опыты скорее доказывают обратное. Имплантация 1 г ткани дала лишь HVR I, но не HVR II и III. Так как кролик, весом в 1150 г, чувствителен к пролану (см. стр. 156), то из этого опыта вытекает, что в ткани молодого человеческого яйца очень мало пролана. Марудисе не мог получить путем имплантации большого кусочка молодой ткани яйца того действия, какое достигается 5 см<sup>3</sup> мочи при ранней беременности! Эти опыты указывают, по моему мнению, что в молодом яйце очень мало пролана и поэтому в них нельзя усматривать доказательства хориального происхождения пролана в период ранней беременности.

Как обстоит дело у тех животных, у которых ни в плаценте, ни в крови, ни в моче нельзя найти увеличенного количества пролана?

Мои (13) сравнительные количественные гормональные исследования передней доли небеременных и беременных коров и свиной показали, что содержание пролана (верней прозилана) не изменяется существенно во время беременности. Так, с помощью 10—30 мг ткани передней доли стельной или пестельной коровы одинаковым образом можно вызвать от HVR I до HVR III. В крови и в моче коровы и свиный мы не находим увеличенного содержания пролана, плацента также совсем не содержит пролана. Тут передней доле не требуется развивать усиленного продуцирования гормона в период беременности, как это имеет место у человека и обезьян, и в передней доле в период беременности мы вследствие этого находим почти одинаковое содержание гормона, как и вне беременности<sup>1</sup>.

Мы пока не можем абсолютно верно разрешить вопрос о том, продуцирует ли человеческая плацента гонадотропный гормон передней доли или лишь накапливает его. В отношении фолликулина этот вопрос разъясняется тем, что после 34-го дня беременности плацента активно продуцирует фолликулин. Однако, это не дает ответа на вопрос (что мне представляется важнее всего), где именно образуется гормон в первые дни беременности у человека. Я полагаю, что необходимо допустить, как я в 1929 г. это сделал (см. стр. 245), что первый импульс для увеличенной выработки фолликулина и пролана исходит из яичника и соответственно из передней доли гипофиза, но позднее начинает участвовать в этой выработке и плацента и возможно даже становится единственной производительницей гормона. В отношении гонадотропного гормона этот вопрос может быть окончательно разрешен лишь тогда, когда будет изучено содержание гормона в крови или в моче гипофизэктомированных самок обезьян. Подобные опыты еще не сделаны. Они с трудом выполнимы, так как гипофизэктомированные в период беременности животные обычно абортуют. Для нашего же вопроса имеет значение положение дела в отношении кобылы. У лошади пролан (правильнее прозилан) продуцируется в избытке лишь в течение определенного периода жеребости (42—125-й день) и может быть обнаружен в крови в довольно больших количествах (см. стр. 233). Анализ гипофиза в эту полигормональную фазу показывает на большое содержание пролана в передней доле, которое будучи переучтено на сухое вещество, оказывается значительно больше, чем у коров или овцы вне беременности (Х. М. И в е н с) (14). В последние месяцы жеребости продуцирование пролана (прозилана) не увеличено, передняя же доля в эту олигогормональную фазу содержит больше пролана, чем в полигормональный период. Оплодотворенное яйцо своими хориальными ворсинками впервые вступает в контакт со слизистой матки на 4-м месяце жеребости, в то время когда уже прекращается усиленная выработка пролана и наступает обильное продуцирование фолликулина. Отсюда вытекает, по моему мнению, что у кобылы плацента продуцирует лишь фолликулин, но не пролан. Гипофизарное происхождение пролана у

<sup>1</sup> Магистрис [H. Magistris, Pflugers Arch. 230, 835 (1932)] проверил мои исследования по количественному содержанию пролана (верней прозилана) в гипофизах животных и, исследуя небеременных животных, пришел почти к тем же результатам анализа, что и я (см. стр. 123). В то время как я не мог установить разницы в содержании пролана в гипофизе беременных и небеременных коров и свиный, Магистрис нашел значительное увеличение содержания пролана в гипофизе этих животных в период беременности. Отсюда мы видим, что у тех животных, у которых при беременности не имеет места увеличенная секреция пролана (корова, свинья), содержание пролана в передней доле гипофиза во время беременности по крайней мере так же высоко или даже может быть выше, чем вне беременности.



кобылы подкрепляется также исследованиями Гамбургера (15) (см. стр. 174). Такое положение дела в отношении кобылы, как мне кажется, подкрепляет мои изложенные выше взгляды, поскольку они показывают: 1) что гипофиз сам по себе способен к образованию больших количеств пролана во время жеребости, 2) что содержание пролана в передней доле ко времени сильно повышенного продуцирования пролана ниже, чем в период пониженного гормонального продуцирования, так что по низкому содержанию гормона в передней доле нельзя заключать, что она не участвует в выработке гормона (см. стр. 247); 3) что передняя доля гипофиза жеребой кобылы, в противоположность человеческой, содержит пролан, из чего обратно можно заключить, что пролановый обмен у кобылы не так велик, как у женщины, которая, в противоположность кобыле, выделяет через мочу большие количества пролана. Чем больше потребность в пролане, тем сильнее продуцирование пролана в передней доле, тем меньше может быть в каждый данный момент содержание пролана в передней доле. На это указывают также упомянутые на стр. 264 опыты Гольвега, который очень большими дозами фолликулина вызвал секрецию пролана передней долей ювенильной крысы, что вторично возбудило лютеинизацию яичника, хотя сама передняя доля была бедна проланом.

Что передняя доля гипофиза имеет для беременности величайшее значение, вытекает из того, что животные без гипофиза не способны к зачатию. Не известно ни одного клинического случая, когда бы несмотря на выраженную атрофию передней доли наступила беременность. Гораздо больше случаев мы знаем, что женщины с гипофизарными нарушениями совсем не беременеют или беременеют очень редко. Эти факты показывают, что гипофиз, особенно гонадотропные гормоны передней доли, имеет решающее значение как для оплодотворения, так и для продолжения беременности.

На основании настоящих фактов, мы познаем также и функциональное значение плаценты, которая сама способна продуцировать химически высокоценные и биологически действенные тела, какими являются ее гормоны (например, фолликулин). Плацента, следовательно, является эндокринным органом. Так как клеточный слой Лангханша исчезает по мере прогрессирования беременности, а образование фолликулина постоянно повышается, то мы должны приписать синцитиальным клеткам способность к гормональной продукции. Эти синцитиальные клетки, морфологически так мало дифференцированные, управляют общим обменом веществ плода, служа для него производительницами гормона.

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 36

1. Halban, J.: Arch. Gynäk. 75, 353—441 (1905).
2. Waldstein: Zbl. Gynäk. 1929, Nr 21.
3. Amati, G.: Zbl. Gynäk. 52, 2639 (1928).
4. Probstner, A.: Endokrinol. 8, 161 (1931).
5. Zondek, B.: Endokrinol. 5, 429/30 (1929).
6. Meyer, R. Zbl. Gynäk. 1930, Nr 7, 430.
7. Philipp: Zbl. Gynäk. 1930, Nr 8, 450 u. Nr 30, 1858.
8. Zondek, B.: Zbl. Gynäk, 1931, Nr 1.
9. Kraus, E. I.: Med. Klin. 15 (1931). Arch. Gynäk. 145, H. 2. Klin Wschr. 1932. 687.
10. Hirsch-Hoffman: Klin. Wschr. 1932, 94.
11. Westman, A.: Zbl. Gynäk. 19, 1089 (1933).
12. Maroudis, B.: Zbl. Gynäk. 27, 1580 (1933).
13. Zondek, B.: Zbl. Gynäk. 1931, Nr 1.
14. Evans, H. M., c. s.: Mem. Univ. California. II, 96. Berkely 1933.
15. Hamburger, Ch.: Endokrinol. 13, 305 (1934).

#### Глава 37

### ПОЛОВОЙ ЦИКЛ И ПОЛОВОЙ ГОРМОН У ЛЮДЕЙ И ЖИВОТНЫХ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Как мы видели, гормональное состояние у людей и животных во время беременности коренным образом различно.

Для понимания предлагаемых исследований, но прежде всего для изучения необходимо детально ознакомиться с процессами размножения животных, так как приобрести биологические основы нашего знания мы можем только в экспериментах

с животными. В главе 11 я уже указывал, что мы не можем сравнивать течку (эструс) с менструациями у человека, ошибка, которая часто допускается в научных работах и которая показывает, что отношения у людей и животных неизвестны. Следующее изложение по сравнению полового цикла и связанного с ним гормонального состояния у людей и животных основано на известных работах А л л е н а, В и ш о ф а, Б у э п а и А н с е л я (Voin и Ansel), Б р э м а, Б у к у р ы, К о р н е р а, Л. Ф р е н к е л я, Г р о с с е р а, Х а м м о н д а, Х а р т м а н а, Х и п а (Heap), К е л л е р а, М а р ш а л а, Н о в а к а, С о б б о т ы, В е б е р а, В и з н е р а, Ц и ч м а н а и др. и на исследованиях, проведенными нами самими.

Имеющие место в половом аппарате людей и млекопитающих периодические процессы созидания и разрушения служат конечной цели половой функции — размножению. Половое влечение у человека не ограничено во времени, как это происходит у животных. Только во время течки самка преследуется самцом, только во время течки (эструс) происходит спаривание у животных. Эструс, который протекает с изменениями во внешнем половом аппарате, гормонально управляется яичником, в общем он наступает к тому времени, когда имеется готовый лоплуть фолликул со зрелым, готовым к оплодотворению яйцом. Животные отличаются друг от друга тем, что они приходят в течку только один раз в году (моноэстричные), другие — 2—4 раза, третьи приходят в течку многократно с длительным ритмом (полиэстричные). Некоторые примеры: у сумчатых течка наступает только один раз в году, у собак и кошек — 2—4 раза, у свиней и коров — 14—17 раз, у морской свиньи — 22 раза, у мыши — 30—36 раз. Длительность течки различна. У грызунов (мыши и крысы) она длится 1—3 дня, у свиней 3 дня, у лошади длительность непостоянна. Течка зависит от экзогенных факторов, особенно климата, времени года и доместикации. Так, в тропиках спаривание и рождение животных приходится на время дождей. У белочек, живущих в Англии, течка наступает только однажды в году, в то время как у животных того же рода в Южной Европе и Северной Африке она появляется в течение всего года. Как пример приспособления размножения ко времени года К е л л е р приводит дикую свинью, у которой временем спаривания является не весна, а начало зимы. Детеныши появляются на свет в апреле, в то время, которое климатически благоприятно для их существования. Еще интереснее обстоит дело у козуль и барсуков. Так как течка и оплодотворение в нашем климате наступают в середине августа, то помет должен был бы появиться в январе. Но в эмбриональном развитии происходит приостановка, продолжительность вынашивания удлиняется, так что потомство появляется в мае, т. е. в период, благоприятный для выведения детенышей, долженствующих жить в лесу. Оплодотворенное яйцо не имплантируется, а в виде прозрачного, величиной с горошину, округлого образования остается лежать свободно подвижным в полости матки, из которой оно легко может быть вымыто (В и ш о ф, К е й б е л ь). Яичники содержат corpora lutea graviditatis, которые, повидимому, функционально заглохли, слизистая матки еще не подготовлена к прегравидному состоянию. Затем, в декабре, яйцо имплантируется, и тогда развитие зародышей быстро идет вперед. Э. Ф и ш е р и я (Е. Фишер и Б. Цондек, не опубликовано) пыгались гормональным путем ускорить имплантацию яйца (см. стр. 238). Беременные козули и барсуки получали в октябре подкожно (5—14 дней) несколько тысяч единиц пролана, иногда в комбинации с фолликулином и прожестином. Хотя матка была сильно гиперемирована, а в яичниках были свежие желтые тела, имплантация яиц не последовала. Возможно, отрицательный результат наших опытов объясняется слишком малой дозой гормона и отсутствием синпролана. Не всегда оплодотворение наступает вслед за спариванием. Так, например, у летучих мышей спаривание происходит осенью, перед наступлением зимней спячки. Семя в течение всего периода сна сохраняется в матке, и только в начале весны происходит оплодотворение спермой, сохранявшейся в течение месяцев (см. стр. 192). У пчел, оплодотворяющихся только один раз в своей жизни, семя сохраняет оплодотворяющую способность даже 4 года.

У большинства животных разрыв фолликула во время эструса происходит спонтанно. Исключение существует лишь для кролика, кошки и хорька. У кролика

разрыв фолликулов следует только через 10—12 часов после спаривания, у кошки по Л е н г л и (Langley), большей частью в течение следующих двух дней.

Стремление к спариванию, высшая степень полового возбуждения, совпадает с овуляцией. Во внешних половых органах течка заметна по пабуханию и отделению пахучих веществ, которыми привлекаются самцы. У некоторых животных, например, собак, из наружных гениталий идут кровянистые выделения, обусловленные сильной гиперемией полового аппарата и выходом крови из слизистой матки (выделение крови происходит до разрыва фолликула!). Отделение слизистого секрета во время течки облегчает спаривание. У грызунов (мышь, крыса, морская свинка) ко времени эструса наблюдается ороговение верхних клеточных слоев с массовым выталкиванием чешуек в просвет влагалища, причем ороговевшие массы вместе со спермой образуют пробку, закупоривающую влагалище, чем животное предохраняется от дальнейших спариваний. Итак, мы видим, что в животном царстве половой цикл зависит от внешних факторов, как, например, время года и климат, но с другой стороны, повсюду создаются оптимальные условия для оплодотворения и для развития потомства.

В яйцике рождается способное к оплодотворению яйцо, для яйца подготавливается половой аппарат, благодаря чему только что оплодотворенное яйцо находит лучшие условия для внедрения и дальнейшего развития. В этих структурных процессах, происходящих в матке для оплодотворенного яйца, мы должны различать у человека и животных две фазы:

1) *пролиферационная фаза*, во время которой тонкая слизистая оболочка матки развивается и снабжается железами, в дальнейшем называется «*Pf-фаза*», и

2) *секреторная, или функциональная, фаза*, во время которой железы матки начинают функционировать (слизь, гликоген). Слизистая матки в расцвете этой фазы подготавливается к принятию оплодотворенного яйца, так что Роберт М е й е р удачно обозначил эту фазу прегравидной фазой (в дальнейшем обозначается «*Pg-фаза*»).

Структурные процессы в половом аппарате происходят под управлением высшего полового гормона передней доли гипофиза. Гормон, стимулирующий созревание фолликулов (А), воздействует на созревание фолликулов и образование фолликулина в фолликулярном аппарате, который, со своей стороны, вызывает в половом аппарате Pf-фазу. Лютеинизирующий гормон (В) воздействует на преобразование фолликула в желтое тело и образование прожестина в желтом теле, который со своей стороны вызывает Pg-фазу.

У людей Pf-фаза без перерыва переходит в Pg-фазу. Это редко происходит у животных и встречается почти исключительно у обезьян и сумчатых. У всех остальных животных мы встречаемся с более прерывистым течением<sup>1</sup>. В наиболее выраженном виде мы встречаемся с прерывистым течением у грызунов, т. е. у мышей и крыс. Здесь Pg-фаза наступает только после спаривания, в противном случае протекает только Pf-фаза. Расцвет Pf-фазы характеризуется течкой, во время нее происходит овуляция, известное развитие слизистой оболочки матки, развитие слизистой оболочки влагалища с ороговением верхних слоев, отторжение чешуек в просвет влагалища. Если во время течки не происходит спаривания, то опять наступает деградация этих жизненных процессов. Если же во время течки происходит спаривание, то Pf-фаза вначале протекает совершенно так, как если бы спаривания не было, т. е. в матке и влагалище сначала наступают процессы деградации. Затем, как новый импульс, в органах разрастания наступает Pg-фаза (высокий слизистый эпителий влагалища, полипозное разрастание слизистой). Следовательно, если мы изучим половой цикл мыши или крысы, содержащихся отдельно от самца, мы познакомимся только с Pf-фазой в диэструсе, проэструсе, эструсе и метэструсе, т. е. с процессами созидания и разрушения в период, предназначенный для спаривания. Pg-фаза вообще не встречается в этом цикле. Мы можем экспериментально вызвать

<sup>1</sup> В п с п е р говорит при этом об одно- или двуфазном цикле. Я бы хотел обе фазы (Pf и Pg) обозначить биологическими фазами, потому что они воздействуют, во-первых, на разрастание и, во-вторых, на функцию слизистой оболочки матки. Различие, проведенное В и с е р о м, проявляется в непрерывном или прерывистом следовании друг за другом фазы Pf и Pg.

Pg-фазу, если только допустим произойти во время точки стерильному спариванию и этим вызвать так называемую ложную беременность, т. е. подготовку влагалища и матки так, как будто имеется оплодотворенное яйцо. Мы, следовательно, видим, что у мышей и крыс фазы Pf и Pg совершенно отделены друг от друга, обе фазы протекают прерывисто, так что Pf-фаза приспособлена только для полового акта и лишь после наступившего спаривания протекает новая фаза, т. е. Pg-фаза (двуфазный цикл по В и с е р у).

Переход между непрерывным течением у человека и прерывистым течением у мышей и крыс мы находим у собак и коров, где процессы созидательные, т. е. гиперемия и образование желез, после оплодотворения сначала деградируют, а затем переходят в Pg-фазу.

Явление, которое так характерно для полового цикла женщины, — менструации, в животном царстве мы находим лишь у самок обезьян. Менструации женщины наступают в расцвете Pg-фазы. Они обусловлены отторжением слизистой, бесцельно развившейся для принятия яйца, причем матка старается кровотоком вытолкнуть развившуюся слизистую<sup>1</sup>. Приблизительно те же самые анатомические и биологические процессы мы имеем и при менструациях у обезьян, у которых слизистая также отторгается в расцвете Pg-фазы. Но между человеком и обезьяной имеется характерное различие. У обезьян точка, т. е. время созревания и разрыва фолликула, отмечается на внешних гениталиях красным окрашиванием, обусловленным гиперемией. После этих точковых изменений наступает Pg-фаза, а 10—14 днями позже в разгаре фазы следуют менструации. У самок обезьян, как сообщает Х а р т м а н на основе своего широкого изучения, могут протекать 2 различных цикла: 1) стерильный (апрель-сентябрь) летний цикл (non-ovulating bleeding), с наступающими каждые 4 недели и длящимися 3—4 дня кровотечениями, при которых находят сильно пролиферированную, преградившую неизмененную слизистую матки и подвергающуюся атрезии фолликула (I генеративная фаза), и 2) нестерильный (сентябрь-апрель) зимний цикл (ovulating bleeding), также с кровотечениями каждые 4 недели, после преградившей измененной слизистой оболочкой матки, разрывом фолликула и желтого тела (II генеративная фаза). Поэтому оплодотворение, как подчеркнул ван-Х е р в е р д е н и Х а р т м а н (van Herwerden), происходит только зимой (цикл II), хотя самки обезьян допускают спаривание в течение всего года. Зависимость от экзогенных факторов, приспособление ко времени года сказывается в том, что у обезьян, живущих в южном поясе, нестерильный цикл (II) протекает с апреля до сентября месяца, так что роды следуют в теплое время года. Истинными менструациями являются только периодически повторяющиеся кровотечения во время нестерильного цикла, во время же стерильного цикла они представляют собой лишь патологические кровотечения из сильно пролиферированной слизистой оболочки матки. Как показал Т и т ц е<sup>2</sup>, у женщин могут происходить также периодические кровотечения, аналогично зимнему циклу, которые основаны на патологическом, но регулярно повторяющемся процессе персистенции фолликула.

У собак также происходят кровавые выделения из гениталий. Общим между секретией и менструациями является только выделение крови. Секретия у собак начинается во время Pf-фазы, а именно — перед разрывом фолликула, следовательно, во время предтечки, в проэструсе, и обусловлена только сильным кровонаполнением полового тракта. Кровь выступает в просвет матки, не образуя больших дефектов в эпителиальном покрове, не разрушая где-либо слизистой.

У человека и всех животных в расцвете Pf-фазы после разрыва фолликула образуется желтое тело, которое продуцирует гормон, необходимый для Pg-фазы (прожестин). У мышей и крыс мы находим после разрыва фолликула в начале метэструса молодые желтые тела. Эти желтые тела, однако, могут вызвать Pg-фазу у мышей и крыс только при том условии, если произошло спаривание или оплодо-

<sup>1</sup> Вызывание менструальных кровотечений также обусловлено гормонально. Большим количеством фолликулина можно *сдвинуть* срок кровотечений (см. стр. 330 и 335), для вызывания кровотечений, по моему мнению, имеет значение гормон коры надпочечников.

<sup>2</sup> Tietze, K.: Z. Geburtsh. 108, 79 (1934).

творение. Желтые тела мышей и крыс поэтому становятся гормональными железами лишь в результате полового акта.

Иное положение имеется у кролика. Здесь разрыв фолликула следует только под влиянием раздражения от спаривания, через 10—12 часов после покрытия. У кролика можно принять длительную P<sub>f</sub>-фазу, благодаря чему животное постоянно способно к покрытию, так что через короткое время после разрыва фолликулов может наступить P<sub>g</sub>-фаза. Мы можем предположить, что у кроликов длительно циркулирует в крови известное количество пролана и что затем спариванием производится особенно сильное раздражение передней доли, которая повышенной или качественно измененной выработкой гормона (В) вызывает образование желтых тел и прсжестина и тем приводит к переходу в P<sub>g</sub>-фазу.

У людей (см. стр. 146) продуцирование пролана А в передней доле протекает непрерывно от менструаций к менструациям. Только после разрыва фолликула наступает продуцирование пролана В. Я делаю такой вывод из того факта, что мы у человека находим фолликулин, образованный под влиянием пролана А, как в фолликулярном аппарате, так и в желтом теле. У животных же (например, коровы, свиньи) в желтом теле фолликулина не находим или находим лишь в очень малых количествах, из чего следует, что продуцирование пролана А в гипофизе животных оканчивается с разрывом фолликула. Существует ли у обезьян то же самое положение, как и у человека, я не могу сказать.

Резюмируя, мы находим следующие гормональные аналогии или различия (см. также гл. 18) в половом цикле человека и животных:

1. В цветущем желтом теле (см. стр. 34 и 55), т. е. в прегравидной фазе у человека мы находим значительно больше фолликулина, чем у животных. После оплодотворения *corpus luteum graviditatis* человека содержит фолликулин, у животных же его или нет или имеется очень мало. Желтое тело беременности содержит у человека также пролан, в то время как у животных (корова) его нет (см. стр. 230).

2. В человеческой плаценте (см. стр. 230) мы находим фолликулин и пролан, пролан же нет. Плацента лошадей содержит то же количество фолликулина, что и человеческая. Плацента других млекопитающих (например, коров) бедна фолликулином (примерно 25%).

3. Во время беременности кровь человека, обезьяны и лошади богата фолликулином и проланом. В крови других животных <sup>1</sup> пролана нет, фолликулин может присутствовать, правда, по сравнению с человеком, в ничтожно малых количествах (см. стр. 233).

4. Во время беременности у человека и животных в моче (см. стр. 234) мы находим фолликулин. Наибольшее количество гормона содержит моча лошади (100 000 М. Е. в литре), затем идет моча женщины (12 000 М. Е.) и, наконец, моча коровы (800 М. Е., см. стр. 55, 238 и 378.)

Гонадотропный гормон передней доли (А и В) находится только в моче беременной женщины и беременных обезьян (от 10 000 до 20 000 М. Е. в литре). Моча лошади содержит лишь незначительное количество гормона, стимулирующего созревание фолликулов (800 К. Е. пролана А в литре) и свободна от лютеинизирующего гормона (пролана В). Моча других беременных животных (корова, свинья, слон, грызуны, косули, барсуки) совсем не содержит пролана (см. стр. 237).

5. Повышенное продуцирование гормона, как показывают отрицательные данные у большинства млекопитающих, не является ни предварительным условием, ни следствием оплодотворения. Массовое выделение фолликулина у мужских особей *Equidae* (лошадь, осел, зебра, мул) свидетельствует, что повышенное производство гормона не специфично для беременности. Семенники лошади продуцируют значительно больше фолликулина, чем плацента женщин и кобыл (см. гл. 15).

6. В человеческом гипофизе гормон, стимулирующий созревание фолликулов (пролан А) продуцируется непрерывно во время всего цикла, образование же лютеинизирующего гормона (пролан В) происходит только после разрыва фолликула.

<sup>1</sup> Кровь лани (олени) должна содержать пролан во время беременности, у козули и барсука мы получили отрицательный результат (см. стр. 238).



В противоположность этому, продуцирование гормона в гипофизе животных (например, коровы) прерывно. До разрыва фолликула продуцируется только пролан А, после разрыва фолликула — только пролан В (см. стр. 146).

7. В гипофизе беременных животных (коровы, дикой свиньи, а также лошади) методом имплантации можно обнаружить пролан (А и В), в то время как человеческий гипофиз во время беременности не содержит пролана совсем или содержит в малом количестве (см. гл. 36).

Приведенные выводы показывают, что циклические процессы в половом аппарате у человека и млекопитающих преследуют одну и ту же цель, т. е. создание оптимальных условий для беременности, но что в человеческом и животном царстве имеются все же значительные различия в течении и в гормональных условиях полового цикла. Эти различия необходимо знать, если хотят переносить данные экспериментов с животных на человека.

## Глава 38

### КЛЕТКИ ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА И ГОНАДОТРОПНЫЙ ГОРМОН

Передняя доля гипофиза состоит из трех различных видов клеток:

1) главных клеток, 2) базофильных и 3) эозинофильных клеток.

Какими клетками продуцируется гонадотропный гормон? И в е н с и С и м п с о н (1) полагали, что вещество роста продуцируется эозинофильными, а пролан (особенно гормон А) базофильными клетками. Они опирались на наблюдение Б э й л е й и Д а в и д о в а (Bailey и Davidoff) (2), что акромегалия большей частью основана на эозинофильной аденоме и что, следовательно, в этих эозинофильных клетках происходит повышенное образование вещества роста. П. Е. С м и с (3) указал на то, что в передней доле гипофиза крупного рогатого скота происходит частичное разделение эозинофильных и базофильных клеток, причем в темнокрасных центральных тяжах лежат базофильные, а в периферической зоне — эозинофильные клетки. С м и с экстрактом из кортикальной зоны передней доли (эозинофильные клетки) получил более сильное действие на рост у гипофизэктомированных головастики, чем экстрактом из центральной части ткани. В опытах с имплантацией центральная часть (базофильные клетки) дала более высокое содержание гормона созревания фолликулов, чем периферическая часть. Эти опыты были бы доказательными, если бы действительно базофильные и эозинофильные клетки могли быть точно отделены друг от друга. Однако, даже в гипофизе крупного рогатого скота, этого не наблюдается. Если в центральной части передней доли гипофиза и появляется скопление базофильных клеток, то все же здесь находится и достаточное количество эозинофильных клеток, так что при опытах с экстрагированием или имплантацией никогда нельзя знать, какие клетки здесь гормонально активны. Я пытался выяснить вопрос иным путем (11). Исследовалась не передняя доля, в которой присутствуют все три клеточные группы, а задняя доля — нейрогенная. Как сказано на стр. 127, я никогда не мог обнаружить пролана в задней доле гипофиза коров, однако замечательно то, что я нашел гормон в задней доле гипофиза человека. Задняя доля была разделена на различные сегменты (см. рис. 51) и каждая часть отдельно исследовалась на пролан. При этом оказалось, что только та часть задней доли гипофиза человека содержит пролан, которая граничит с передней долей (рис. 51-3), в то время как середина и верхушка задней доли (рис. 51-1 и 2) свободны от гормона. Но мы знаем, что в заднюю долю гипофиза человека (но не крупного рогатого скота) переходят клеточные тяжи и из передней доли, которые состоят только из базофильных клеток<sup>1</sup> (по В е р б л и н г е р у). Из этих данных (1933) я вывожу, что присутствующий в задней доле гипофиза человека пролан образован внедрившимися базофильными клеточными тяжами передней доли, другими словами, что, как признают И в е с и С и м п с о н, а также и Е. С м и с, пролан образуют базофильные клетки.

<sup>1</sup> В базофильной инфильтрации задней доли Г. К е ш и н г усматривает мерило функциональной активности задней доли [Cushing, Amer. J. Path. 9, 539 (1933); 10, 145 (1934)]. Экссивная инфильтрация этих клеточных элементов дала бы гистологическую основу для эклампсии, эссенциальной юношеской гипертензии и может быть также для старческого склероза.

В 5 случаях опухолей гипофиза Фельс (5) не нашел, испытывая моей методикой, повышенного выделения пролана в мочу. При этом в одном случае имелась эозинофильная аденома, 4 раза аденома из главных клеток. Так как при подобного рода опухолях (из главных клеток и из эозинофильных) повышенного продуцирования гормона не наступает, то Фельс принимает также *per exclusionem*, что повышенное продуцирование пролана должно исходить от базофильных клеток. В результате детального изучения и Берблигер пришел к выводу, что пролан продуцируют базофильные клетки. К этому мнению пришли также Томсон и Кешинг (6) в своих опытах по экспериментальной гипофизарной базофилии. В отличие от них, Е. Я. Краус (Е. J. Kraus) (7) стоит на той точке зрения, что вне беременности пролан продуцируют эозинофильные клетки, но что, повидимому, для этого могут служить также и базофилы. Я указывал в первом издании этой книги, что не следует поспешно принимать клеточную локализацию гонадотропного гормона, образующегося в передней доле. На основе имеющегося в настоящее время экспериментального материала я полагаю, что мы вправе считать производителями пролана базофильные клетки<sup>1</sup>.

Мы видим, что очень сильно повышенное образование гонадотропного гормона с массовым переполнением тела и массовым выделением в мочу наступает:

1) во время беременности; в этот период выделение пролана в мочу повышается в 1 000—2 000 раз против нормы;

2) при кастрации, так же как при

3) карциноме гениталий выделение гормона повышено в 10 раз (см. гл. 44).

Во время беременности, после кастрации и при карциноме мы также находим анатомические изменения в передней доле гипофиза, характеризующиеся увеличением объема и относительными клеточными сдвигами. Если хотят привести в связь определенные виды клеток с продуцированием гормона, то при перечисленных состояниях, протекающих с повышением продуцирования гормона, должны были бы быть однородны и клеточные изменения в гипофизе.

Какого же рода эти клеточные изменения? Гипофиз беременности характеризуется увеличением объема и веса передней доли с увеличением числа главных клеток и превращением их в так называемые клетки беременности (Эрдгейм и Штумме)<sup>2</sup>. Эозинофильные клетки уменьшены.

У первородящих клетки беременности на 2 месяце беременности по численности равны базофильным<sup>3</sup>, на 4—6 месяце они уже отстают на второе место (теперь чаще, чем базофилы), на 8—9 месяце они достигают или даже превышают численность эозинофильных, оставаясь после этого по численности на первом месте до конца беременности. Дегенерация клеток следует примерно через две недели *post partum*, так что они через 3—4 недели после родов уже встречаются реже, чем эозинофильные. Достаточно упомянуть, что еще через 2 года клетки беременности, ставшие главными клетками, по числу увеличены и что только через несколько лет они по численности отстают на третье место, как это надлежит им физиологически. При второй беременности главные клетки, исходный материал для клеток беременности, имеются уже в значительно большем количестве, так что изменения, характерные для беременности, при второй беременности достигают более высокой степени, чем при первой. Так, Эрдгейм показал, что типичные клеточные процессы в гипофизе тем отчетливее, чем чаще наступает беременность.

Теперь о гормональных изменениях при беременности: повышенное продуцирование пролана и массовое выделение его в мочу начинается в тот момент, когда оплодотворенное яйцо имплантируется и входит в контакт с материнским кровообращением. Через 4—5 дней после ненаступления ожидаемых менструаций, т. е. приблизительно через 10—14 дней после оплодотворения, гормон передней доли обнаруживается в моче в тысячах единиц. Повышение продуцирования пролана, следовательно, происходит на несколько недель раньше, чем могут быть обнаружены клеточные изменения в передней доле. Это само по себе не было бы удивительным,

<sup>1</sup> Замечание при корректуре: из исследований Бергстранда [Bergstrand, Virchows Arch. 239. 413 (1934)] вытекает также, что базофильные клетки являются образовательницами пролана.

<sup>2</sup> Исследования Эрдгейма и Штумме [Erdheim и Stumme, Beit. path. Anat. 46 (1909)] были неоднократно проверены и полностью подтверждены, например, Краусом, Берблигером, Крейцфельдом, Негели и др.

<sup>3</sup> По численности физиологически эозинофильные клетки стоят на первом, базофильные — на втором, главные клетки — на третьем месте.

так как средства нашего атомического изучения примитивны в сравнении с биологической методикой. Поразительным является тот факт, что увеличение и превращение главных клеток все прогрессирует, достигая максимума к концу беременности. Но образование гормона во время всей беременности довольно равномерно, оно в последний месяц беременности скорей уменьшается, чем увеличивается. Если увязать изменения клеточного состава во время беременности с повышенным продуцированием гормона, то *нужно было бы считать главные клетки производителями гонадотропного гормона, в избытке образуемого во время беременности*. Так как базофильный эпителий передней доли, по Э р д г е й м у, К р а у с у и Б е р б л и н г е р у, возникает из главных клеток, то можно было бы сделать следующее заключение. Во время беременности в гипофизе сильно повышается продуцирование гормона, во время беременности главные клетки количественно увеличиваются. Так как базофильные клетки происходят из главных клеток, то в согласии с опытами И в е н с а — С и м п с о н а можно рассматривать производителями пролактина клеточную группу базофилов и главных клеток.

Это заключение будет верно только в том случае, если во время беременности повышенную выработку пролактина берет на себя гипофиз. Это еще твердо не установлено, поскольку в качестве образовательницы гормона может идти речь и о плаценте. Тот факт, что в гипофизе беременной женщины гормон не найден в опытах с имплантацией или найден только в незначительном количестве, не должен приводить нас к представлению (см. гл. 36), что гормон образуется не в гипофизе. Мы можем все же, несмотря на эти данные и наличие пролактина в плаценте, предположить, что, может быть, в первые дни беременности гормон образуется гипофизом, позднее же — плацентой. Если это так, то вообще изменения, происходящие во время беременности, ничего общего не имеют с непосредственной выработкой пролактина. За этот взгляд говорят следующие данные: сильное повышение выработки гормона, как мы видим, наступает у человека, обезьяны и лошади, но не у супоросной свиньи или стельной коровы. Клеточные же изменения в гипофизе и у коровы и у свиньи во время беременности в основном таковы же, как и у лошади и у человека! Содержание гормона в передней доле гипофиза беременной коровы, свиньи, как показывают мои количественные исследования (см. стр. 249), приблизительно то же, как и вне беременности. Это заставляет задуматься.

Изменения типа, характерного для гипофиза беременности, могут быть вызваны разнообразными способами экспериментально. Б е р б л и н г е р (8) наблюдал увеличение главных клеток после введения пептона. Б а н ь е ц к и й (Banicki) (9) описывает гипертрофию главных клеток и базофилов после 3-недельной инъекции сыворотки лошади. Длительной инъекцией фолликулина он экспериментально вызывал образование гипофиза беременности у самок (но не у самцов) морских свинок. Водными и спиртовыми вытяжками из плаценты кролика Б е р б л и н г е р мог вызвать не только увеличение объема и веса гипофиза, но также и преобразование главных хромофобных клеток в клетки беременности, причем действие у самок было более сильно выраженным, чем у самцов. Л е м а н (10) ученик Б е р б л и н г е р а, получал экстракт из плаценты другого вида животного по данному мной методу омыления (для фолликулина — см. стр. 57 и 58). Экстракт не содержал фолликулина, тем не менее этим экстрактом могла быть предотвращена кастрационная атрофия матки (то не удивительно, так как я показал в гл. 2, что рост может быть стимулирован и неспецифическими факторами). Этим экстрактом Л е м а н мог устранить не только кастрационные изменения в гипофизе, но даже вызвать изменения, характерные для гипофиза беременности. То же самое удается очень обильным и длительно проводимым скормливанием плаценты кастрированным самцам и самкам крыс. Новопротин (novoprotin), кристаллическим растительным белком, не может быть вызван этот эффект, но гипофиз кастрированных самок крыс обнаруживает явное увеличение базофильных клеток. У кастрированных самок крыс главные клетки несколько набухают. Это изменение Л е м а н сравнивает с данными Г е р р и н и (Guerrini) (11), который введением эндогенных и экзогенных ядов вызывал функциональное возбуждение гипофиза.

В гипофизах тиропривных животных Б е р б л и н г е р видел ту же картину, что и во время беременности. Соответственные изменения наступают также при тирооплазии [Ц у к е р м а н (12), Ш и л ь д е р (13), М а к - К о л л е м (Mc Collum) и др.].

Из этих наблюдений следует, что клеточные изменения в передней доле гипофиза имеют место при различных состояниях или могут быть вызваны экспериментально, давая морфологическую картину, сходную с характерной для беременности, причем эти процессы (недостаточность щитовидной железы, парептеральное введение белка и т. д.) ничего общего не имеют с беременностью.

Теперь о гипофизе кастрации. Он, как показывают исследования Ф и ш е р ы

(14) на кастрированных животных, характеризуется увеличением эозинофильных клеток<sup>1</sup> за счет базофильных.

К о н, К о л ь д е н Р е с с ь (цит. по К р а у с у) у кастрированных женщин находил также увеличение гипофиза, увеличение числа эозинофильных клеток с гетеротопией последних и часто сильное уменьшение базофилов. Замечательно, что Р е с с ь мог обнаружить типичные изменения уже спустя короткое время после кастрации, в то время как их часто не наблюдалось, если кастрация была проведена несколько лет тому назад.

Теперь о гормональном отношении у кастратов. Я мог показать, что у женщин после хирургической, а также после рентгеновской кастрации наступает перепроизводство пролана (точнее, прозилана), причем дело в основном сводится к повышенному выделению гормона созревания фолликулов (пролан А, см. стр. 283). То, что действительно имеет место усиление продукции в гипофизе, вытекает из исследований Х. М. И в е н с а, который нашел в гипофизе кастрированных животных более высокое содержание пролана (вернее, прозилана), чем в передней доле некастрированных животных. Об усиленной продукции гипофиза говорят также опыты с парабиозом (см. стр. 288). При соединении кастрированного животного с нормальным животным у последнего наступают изменения гениталий в смысле Н V R I—III, вызванные перепроизводством пролана (вернее, прозилана) в гипофизе кастратов.

Характерным для изменений в передней доле после кастрации людей и животных является увеличение числа эозинофильных клеток. Если хотя бы предположить причинную связь между пролиферацией клеток и выработкой гормона, то нужно было бы при кастрации возложить ответственность на эозинофильные клетки. При беременности мы должны были связать повышенное образование пролана с главными клетками, здесь же — с эозинофильными клетками. Мы видим, что и здесь имеется противоречие.

Дальше интересно следующее: К ю н (Kühn) (15) исследовал 70 гипофизов меринов и не мог при этом установить увеличения ни величины, ни веса, также не находил он какого-либо сдвига и в гистологическом составе передней доли. При изучении мочи кастратов животных (Б. Ц о н д е к, не опубликовано) я не мог найти у мышей, а иногда и у меринов увеличения выделения пролана (см. стр. 286). Здесь, следовательно, также налицо противоречие между гормональным и морфологическим исследованием!

При карциноме, особенно карциноме гениталий женщин (см. стр. 292), я находил повышенное выделение в мочу пролана А, которое по качеству и количеству (приблизительно 150 К. Е. на литр) равнялось перепроизводству после кастрации. Если клеточные изменения в передней доле стоят в причинной связи с повышением выработки гормона, то при кастрации и карциноме гениталий должны были бы происходить одинаковые эпителиальные изменения в передней доле. Это, однако, не имеет места. В гипофизе кастрированных женщин увеличение гипофиза идет вместе с увеличением эозинофильных клеток, гетеротопией последних и часто с сильным уменьшением базофилов. В противоположность этому в передней доле гипофиза карциноматозных [К а р л е ф о р с, В е р б л и н г е р, М у с (Muth)] наблюдается увеличение главных клеток. Следовательно, здесь также противоречие!

По моему мнению, до сих пор еще совсем не доказано, что клеточные изменения в передней доле гипофиза у беременных, кастратов и карциноматозных вообще стоят в связи с повышенным продуцированием гормона. Поэтому вполне возможно, что мы совсем не сможем по гипофизу установить повышенной функции, т. е. повышенной секреторно-химической деятельности эпителия передней доли. Я напоминаю о том, что Г. Ц о н д е к описал тяжелейшие случаи базедовой болезни,

<sup>1</sup> Здесь, повидимому, исключение представляют только крысы. В то время как Ц а х е р л ь, Б и д л ь и Ш л е й т вапли у крыс уменьшение эозинофильных клеток, В е р б л и н г е р и Д е м а н указывают на увеличение числа последних.

Базофильные клетки увеличены в кастрационном гипофизе у крыс, в отличие от других животных. Кроме того, выступают особые, необыкновенно большие, пузырчатые клетки с вакуолями, ядро которых часто отстепено к стенке, так что Ш л е й т [Schleidt, Zbl. Physiol. 27 (1914)] назвал их перстнеобразной формой. Эти указания были многократно подтверждены (Н у к а р и в а, Ш е н к, Ф е л ь с).

при которых повышенное продуцирование тироксина вело к токсическим симптомам, даже к летальному исходу, причем по щитовидной железе не могли быть установлены заслуживающие внимания морфологические изменения. Возможно, что передняя доля гипофиза при своем центральном положении и большом значении в эндокринной системе на изменения в внутрисекреторном аппарате и на общие изменения в организме отвечает клеточной реакцией и сдвигом своих эпителиальных элементов, причем это не связано с повышенным продуцированием гормона. За это мнение говорят целлюлярные изменения гипофиза, которые могут быть вызваны как неспецифическими средствами (сыростка, повонротин и т. д.), так и специфическими гормонами (фолликулин, плацента).

*Гонадотропный гормон образуется — это мнение мне представляется экспериментально наиболее обоснованным — в базофильных клетках.* Возможно, в этих клетках возникает, как я уже сообщал на стр. 228, общее гонадотропное активное вещество или его общее исходное начало.

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 38

1. Evans u. Simpson: J. Amer. med. Assoc. 91, 1337 (1928).
2. Bailay u. Davidoff: Amer. J. Path. I, 185 (1929).
3. Smith, P. E.: Anat. Rec. 25, 150 (1923).
4. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1933, Nr I, 22.
5. Fels: Klin. Wschr. 1933, Nr 13, 504.
6. Proc. roy. Soc. Lond. (B) 115, 88 (1934).
7. Kraus, E. J.: Klin. Wschr. 1932, Nr 24.
8. Berblinger: Verh. dtsh. path. Ges. München 1914 und Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 1921; Nr 33.
9. Baniecki: Arch. Gynäk. 134, 693 (1928).
10. Lehmann: Virchows Arch. 268: H. 2, 346 (1928).
11. Guerrini: Zbl. Gynäk. Path. 16, (1905).
12. Zuckermann: Frankf. Z. Path. 14 (1913).
13. Schilder: Virchows Arch. 203 (1911).
14. Fischer: Arch. ital. de Biol. (Pisa) 43 (1904).
15. Kühn: Veterinär-medizinische Dissertation. Bern, 1910.

### Глава 39

## ВЛИЯНИЕ ПРОЛАНА НА СТРУКТУРУ ПЕРЕДНЕЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА

### ВЛИЯНИЕ ПРОЛАНА НА ПЕРЕДНЮЮ ДОЛЮ КАСТРИРОВАННЫХ ПОЛОВОЗРЕЛЫХ ЖИВОТНЫХ

Как мы видели, передняя доля гипофиза в результате кастрации подвергается морфологическим изменениям в смысле превращения в гипофиз кастрации<sup>1</sup>. Можно ли как-нибудь подействовать проланом на эти морфологические изменения? Для решения этого вопроса мною совместно с В. Берлингером (1) были проведены следующие эксперименты.

Опыты начинались через 6 недель после кастрации. Каждая половозрелая крыса получала ежедневно в течение 15 дней 25 или 50 К. Е. пролана из мочи беременных, в общем, следовательно, 375 или 750 К. Е.

Морфологическое изучение сериальных срезов через гипофиз дало следующее:

КК. V. Введено 375 К. Е. пролана А и В. Задняя и средняя доли без изменений. В передней доле число эозинофилов меньше, чем главных клеток, однако больше, чем в гипофизе I ряда опытов. Число базофилов велико. Многие из них обнаруживают образование колец, некоторые — перстневидной формы.

КК. VI. Введено 375 К. Е. пролана А и В. Задняя доля без особых изменений. Средняя доля образована широким слоем слабо базофильного эпителия. В передней доле типичный эозинофильный эпителий, также многочисленный, как и главные клетки. Поразительно много базофилов и базофилов с образованием колец.

КК. VII. Введено 750 К. Е. пролана А и В. Задняя и средняя доли не изменены. Типичная эозинофилия в передней доле, также обильно представлены ее главные клетки. Число базофилов очень велико, среди них много с образованием колец, реже — перстневидная форма.

<sup>1</sup> Целлюлярные изменения, вызванные в передней доле гипофиза кастрацией, могут быть предотвращены фолликулином, если гормон дается животному парентерально непосредственно или спустя короткое время после кастрации (1—3 недели). Если кастрация проведена уже давно, можно лишь с трудом воздействовать на клеточную картину [B. Zondek u. Berblinger: Klin. Wschr. (1931) № 23; H. Baniecki: Zbl. Gynäk. 108, 1034 (1934)].



КК. VIII. Введено 750 К. Е. пролана А и В. Задняя и средняя доли не обнаруживают особых гистологических изменений. В передней доле эозинофилы по численности равны главным клеткам. Присутствует много базофилов, среди них множество крупных форм, количественно превосходящих эозинофилов. Базофилы с образованием кольца, так же как и перстевидные формы, не столь многочисленны, как в чистом гипофизе кастрадии.

Маточные трубки кастрированных животных, хронически обработанных проланом, малы, слизистая оболочка влагалища не развита, во влагалищном секрете постоянно находят слизь и отдельные лейкоциты. Пролан не может действовать на половой аппарат, если отсутствует яичник, так как действие пролана осуществляется только через половые железы. Морфологические изменения передней доли гипофиза, обусловленные отсутствием гипофиза, не подвергаются влиянию введенного пролана, поскольку мы наблюдаем базофильные клетки кастрации почти в том же числе случаев, как и при чистой кастрации.

Результаты: пролан А и В не оказывает влияния на морфологические изменения в передней доле гипофиза, обусловленные кастрацией.

### ВЛИЯНИЕ ПРОЛАНА НА ПЕРЕДНЮЮ ДОЛЮ ГИПОФИЗА ИНФАНТИЛЬНЫХ ГРЫЗУНОВ

После того как мы установили, что пролан не может оказать влияния на переднюю долю гипофиза кастрированных половозрелых животных, нас заинтересовал вопрос, как действует пролан на переднюю долю инфантильных животных, которые впервые и преждевременно приводятся проланом в состояние половой зрелости. Прежде мы испытывали влияние пролана А, который я получал из мочи женщин с карциномой гениталий (см. стр. 162).

#### а) Однократное воздействие проланом А на инфантильных крыс

Постановка опыта: введено в течение 48 часов 5—20 К. Е. пролана А.

Крыса 776. Инфантильная, 4-недельная крыса проланом впервые была приведена в течку. Матки: большие, стекловидно раздуты, наполнены секретом. Яичники: гиперемированы, с многочисленными крупными фолликулами. Слизистая оболочка влагалища: разросшаяся, с ороговеением поверхностных клеточных слоев. Влагалищный секрет: чистая стадия чешуек.

Задняя доля мозгового придатка без особых замечаний. Средняя доля образована уже слабо базофильным эпителием, в передней доле эозинофилы немногочисленны, преобладают хромофобные главные клетки. Типичный базофильный эпителий незаметен.

Крыса 777. У инфантильной крысы 4-недельного возраста проланом была вызвана первая течка. Убита через 100 часов после начала опыта. Данные относительно половой системы таковы же, как и для крысы 776.

Задняя доля без особых структурных отклонений. В средней доле несколько слоев в общем слабо базофильного эпителия. Передняя доля очень богата клетками. Преобладают бедные протоплазмой главные клетки. Только небольшое количество типичного эозинофильного эпителия, базофилов нет совершенно.

Крыса 778. Постановка опыта и данные относительно половой системы таковы же, как и для крысы 776 и 777.

В передней доле эозинофилы по численности превосходят главные клетки, совершенно нет базофильного эпителия. Клетки средней доли базофильны. Задняя доля не дает ничего особенного.

Крыса 781. Постановка опыта и данные относительно половой системы таковы же, как и у предыдущих.

Передняя доля гипофиза. По численности на первом месте стоят бедные протоплазмой главные клетки, затем следует эозинофильный эпителий типичного вида, имеются отдельные базофильные клетки. Средняя и задняя доли не обнаруживают ничего особенного.

Крыса 782. Постановка опыта такова же, как и у предыдущих.

В передней доле гипофиза имеется много бедных протоплазмой главных клеток, но присутствует также довольно богатый типичный эозинофильный эпителий; базофилы отсутствуют. Средняя доля включает умеренное количество сильно базофильно красящегося эпителия.

Во всех опытах мы могли гормоном созревания фолликулов возбудить во всем половом аппарате преждевременную половую зрелость. Проланом А можно было оказать известное действие в смысле созревания и на переднюю долю гипофиза. Это влияние сказывалось в умеренном увеличении ацидофилов, и может быть оценено как незначительное. Это, вероятно, объясняется тем, что изменения в гистологической картине гипофиза протекают медленно, в противовес быстро наступающим морфологическим и функциональным изменениям в половом аппарате, которые мы можем вызывать проланом в непродолжительных опытах (100 часов).

Результаты: разовым воздействием гормона, стимулирующего созревание фолликулов (пролан А), мы можем оказать на переднюю долю только незначительное действие в смысле созревания.

**б) Длительное введение пролана А и В инфантильным грызунам**

а) *Опыты на инфантильных крысах.* Инфантильные крысы получали ежедневно 5—10 К. Е. пролана А и В (из мочи беременных). Опыты длились 14 дней. В половом аппарате обнаруживаются очень значительные изменения. Яичники увеличены в 3—5 раз, сильно гиперемированы, содержат многочисленные желтые тела, а также и блотпункты. В матках изменения незначительны, отчасти они сильно увеличены, стекловидно раздуты и наполнены секретом. Влагалищные выделения непостоянны. Прежде всего наступает длительный эструс, который у некоторых животных прекращается. Наблюдается три типа реакции, которые я описал при хроническом введении пролана А и В (см. стр. 184).

Микроскопическое исследование гипофиза дает следующее:

**Крыса 690.** Относительно задней доли никаких особых замечаний. Базофильный эпителий в средней доле расположен широкими слоями. В передней доле типичные эозинофилы с резкими клеточными границами и ядром, богатым хроматином. Имеются отдельные базофилы и присутствует большое количество главных клеток. Число хромофилов несомненно выше, чем в кратковременных опытах (крысы 776—782).

**Крыса 692.** В передней доле гипофиза много типичного эозинофильного эпителия и большие базофилы, помимо того, богатые протоплазмой главные клетки. Хромофилы значительно более многочисленны, чем в кратковременных опытах почти созревший орган. Средняя доля неширокая, клетки ее базофильны.

**Крыса 693.** В передней доле довольно много типичных эозинофильных эпителиальных клеток. Много главных клеток, типичные базофильные клетки присутствуют в скудном количестве.

**Крыса 694.** Средняя и задняя доли имеют типичное строение ткани. В передней доле очень много эозинофилов, также много главных клеток, только небольшое количество базофилов. Созревший гипофиз с большим содержанием типичных эозинофилов.

б) *Опыты с инфантильными мышами.* 3—4-недельные мыши весом в 6—8 г получали ежедневно по 2—6 М. Е. пролана А и В. Длительность опыта 14—18 дней. В половом аппарате иногда невероятные изменения. В яичниках массовое образование лютеиновых тел, перемежающихся с блотпунктами (как земляничные яичники). В матке и влагалище нестойкая реакция в смысле вышеупомянутых трех реакций.

Изучение сериальных срезов через гипофиз дало следующий результат.

**Мышь 567.** Задняя доля без особых изменений, средняя доля образована широким слоем эозинофильного эпителия. Передняя доля содержит много типичного эпителия и богатых протоплазмой главных клеток, типичных базофилов нет совершенно. Гипофиз явно зрелый.

**Мышь 568.** Передняя доля содержит много типичных эозинофилов, так же как и главных клеток. Базофилов нет совершенно. Гипофиз созревший.

**Мышь 659.** В передней доле много типичных эозинофилов. Имеются богатые плазмой главные клетки, созревшая передняя доля.

**Мышь 570.** Передняя доля: на первом месте типичные эозинофилы, затем главные клетки, базофилов нет. Гипофиз мыши — в стадии созревания.

В то время как при кратковременном введении гормона созревания фолликулов, полученного из мочи карциноматозных (пролан А), может быть достигнуто лишь незначительное влияние на созревание передней доли гипофиза, при длительном введении пролана А и В это действие значительно сильнее. У инфантильных грызунов можно видеть морфологические изменения в смысле значительного вызревания аденогипофиза. Наши данные, полученные в 1931 г., были вкратце подтверждены И в е н с о м и его сотрудниками (2). После длившегося несколько недель введения гонадотропного гормона из мочи жеребых кобыл (прозилан) в увеличенной передней доле самок крыс было установлено исчезновение базофилов и увеличение эозинофильных и хромофобных клеток.

Результаты: длительное введение пролана из мочи беременных (А и В) влияет на переднюю долю гипофиза инфантильного организма в смысле вызывания созревания гипофиза.

Независимо от этих опытов Б е р б л и н г е р показал, что аденогипофиз инфантильных мышей, у которых были вызваны впрыскиванием мочи беременных реакции HVR II и III, отличается от вида передней доли инфантильных нормальных

мышей значительным увеличением эозинофильного эпителия. Значительное увеличение эозинофильных клеток можно рассматривать как выражение созревания передней доли и можно понимать как следствие преждевременно вызванного полового созревания.

Подводя итог постоянным исследованиям, получаем:

1. *Обусловленные кастрацией морфологические изменения передней доли гипофиза у половозрелых животных не подвергаются изменению даже при длительном введении пролана из мочи беременных (А и В).*

2. *Кратковременное введение пролана А, полученного из мочи карциноматозных, оказывает незначительное влияние на созревание передней доли гипофиза инфантильных животных.*

3. *Многokrатное введение пролана (А и В), изготовленного из мочи беременных женщин, так же как и полученного из крови жеребых кобыл (пролан + синпролан = прозилан) вызывает ясное созревание передней доли гипофиза у инфантильных животных.*

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 39

1. Zondek, B. u. Berblinger, W.: Klin. Wschr. 1931, Nr 23.
2. Evans, H. M., Simpson, M. E. a. Williams, M. Q.: Univ. California Publ. Anat. I Nr 5, 161 (1934).

### Глава 40

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ ПЕРЕДНЕЙ ДОЛЕЙ ГИПОФИЗА И ЯИЧНИКОМ ГОРМОНАЛЬНОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ОВАРИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

Передняя доля гипофиза является высшей гормональной половой железой, без передней доли нет фолликулина, нет прожестина. Исчерпывается ли этим взаимоотношение между передней долей и половыми железами? Оказывают ли последние (яичник, семенник) со своей стороны также влияние на гипофиз? Можно вполне себе представить, что образованные под влиянием гонадотропного гормона фолликулин (в фолликулярном аппарате) и прожестин (в желтом теле), раз возникнув, в состоянии оказывать обратное действие на гормон передней доли.

До сих пор имелись следующие наблюдения.

1. При одновременном введении обоих гормонов фолликулин тормозит действие пролана [Манерт и Зигмунд, Эрхардт, Дальберг (1)]. В этом прямом тормозящем действии я не мог убедиться в своих многочисленных исследованиях (2).

Я инъцировал инфантильным мышам пролан в возрастающих дозах (1—10 М. Е.) и одновременно по 10 М. Е. фолликулина. Мыши, получавшие комбинацию пролана с фолликулином, вели себя так же, как контрольные, которые получали только пролан. Так, например, в яичниках мышей, получивших 2 М. Е. пролана и 10 М. Е. фолликулина, были найдены полные HVR I—III. Следовательно, не было никакого тормозящего действия фолликулина на пролан.

На 40 инфантильных мышах я проделал следующие опыты:

а) 20 животных получили  $6 \times 0,3 = 1,8 \text{ см}^3$  мочи женщины на 4-м месяце беременности. HVR II и III наступили в 50% случаев (мы знаем, что не все животные одинаково реагируют).

б) 20 животных получили точно так же  $6 \times 0,3 = 1,8 \text{ см}^3$  той же мочи, смешанной с 10—30 М. Е. фолликулина. У этих животных HVR II и III наступили в 60% случаев. О каком-нибудь тормозящем действии никоим образом говорить не приходится.

Я взбалтывал мочу беременных с эфиром, чтобы удалить присутствующий в ней фолликулин и таким образом уравнивать условия опыта.

Если одновременным введением фолликулина и пролана нельзя достигнуть торможения действия пролана, все же опыты Каллас (Kallas) (3) по парабозу говорят в пользу тормозящего действия фолликулина. Если соединить кастрированного самца или самку с некастрированным животным, то через несколько дней в половом аппарате некастрированной особи наступают характерные изменения в матке и яичниках в смысле HVR (стр. 286). Но если инъцировать кастрату фолликулин, то изменение в гениталиях некастрированного партнера отсутствует. Так как мы теперь знаем, что изменения в половой системе в некастрированном организме должны быть отнесены за счет действия передней доли гипофиза в обоих

парабиотически связанных организмах и в особенности за счет гормонального перепроизводства в гипофизе кастрата, то на основании исследований К а л л а с а нужно допустить, что фолликулин оказывает тормозящее действие на гормон передней доли.

Интересен также факт, установленный К а л л а с о м, что при парабиозе кастрированного самца с некастрированной самочкой, реакции в матке и в яичнике наступают и в случае инъекции самцу фолликулина. Только гиперфункция женского, но не мужского, гипофиза кастрата будет тормозиться фолликулином.

На основе этих опытов нельзя отрицать тормозящего действия фолликулина на гонадотропный гормон передней доли.

2. Было уже сообщено (см. стр. 72), что фолликулином можно не только пустить в ход пребывающую в покое половую функцию старых животных, но и поддержать в дальнейшем эту функцию. Так как мы знаем, что фолликулин сам на яичник не действует, то этот опыт должен быть только так истолкован, что фолликулин оказывает стимулирующее действие на переднюю долю гипофиза старых животных.

Таким образом постоянные исследования показывают, что *фолликулин, повидимому, может действовать на гонадотропный гормон передней доли и как стимулятор и как тормоз*, так что возникающий в половой железе под влиянием передней доли гормон может действовать регулирующе на своего производителя. *Мотор половой функции может регулироваться веществами, им же продуцируемыми.*

### ФОЛЛИКУЛИН И ЛЮТЕИНИЗАЦИЯ

Можно ли фолликулином повлиять на образование желтых тел? Согласно только что упомянутым опытам К а л л а с а по парабиозу, фолликулин производит тормозящее действие на секрецию пролактана. Однако, при одновременном введении обоих гормонов я не мог установить подобного действия. Мне кажется необходимым проверить также и противоположный вопрос, можно ли усилить пролактановый эффект, в особенности лютеинизацию, фолликулином. Опыты были проведены следующим образом. Инфантильные крысы весом в 30 г получали в первые два дня опыта разделенный на 6 порций пролактан в количестве, безусловно не вызывающем лютеинизации (0,5—0,75 К. Е.). Вечером на 3-й день опыта, в период, когда уже имеются зрелые фолликулы, были даны в один прием 10 К. Е. фолликулина, — доза в 10 раз больше той, которая вызывает течку у взрослой крысы. Животных убивали на 6-й день опыта. Эта фолликулиновая встряска никакого влияния на лютеинизацию не оказала, т. е. животные, получившие фолликулин, показали так же мало желтых тел, как и контрольные животные, получившие лишь субпороговые дозы пролактана (см. стр. 144). Другие результаты получили М а г а т и Р о з е н ф е л ь д (Magath и Rosenfeld) (4), которые изучали этот же вопрос на инфантильных мышках. В то время как в моих, только что упомянутых опытах фолликулин был дан лишь однократно, М а г а т и Р о з е н ф е л ь д инъцировали гормон многократно. Животные предварительно на протяжении 3 дней получили 12—50 М. Е. фолликулина, затем на протяжении 2 дней получили субпороговую дозу пролактана 0,5 М. Е., а потом вновь обрабатывались фолликулином два дня. В то время как у контрольных животных, обработанных лишь пролактаном, желтые тела были обнаружены лишь в 15—20% случаев, у опытных животных желтые тела были во всех случаях (100%). Эти исследования, противоречащие наблюдениям К а л л а с а (см. стр. 262) и моим собственным, требуют еще подтверждения. Я мог бы попутно показать, что при подобных исследованиях нужно очень точно работать в отношении количеств, так как инфантильные мышки на пролактан реагируют весьма различно. Опыт постановки реакции по диагностике беременности достаточно нам показал, что одинаковой дозой мочи в одной опытной серии можно вызывать желтые тела у всех особей, а в другой серии — только у одного или двух животных. По исследованиям М а г а т и Р о з е н ф е л ь д, нужно предположить, что многодневное введение больших количеств фолликулина может возбудить секрецию пролактана в передней доле, так что при этом усиливается действие одновременно введенных субпороговых доз пролактана, что вызывает лютеи-

низацию. В этом направлении говорят и данные Гольвега (Holweg) (5), который смог большими дозами фолликулина (12 500 М. Е. прогипнонбензоата) вызвать образование желтых тел у ювенильных крыс (35—50 г весом). Гипофизы опытных животных были значительно увеличены, главные клетки были сильно изменены, ядра их были крайне бедны хроматином и обнаруживали поразительно много митозов. В опытах с имплантацией эти гипофизы проявили себя бедными проланом. В то время как имплантация двух гипофизов нормальных самок можно вызвать HVR I, т. е. эструс, имплантация пяти гипофизов животных, обработанных большими дозами фолликулина, давала отрицательный результат. Несмотря на то, что большими дозами фолликулина, действующего через гипофиз, была вызвана лютеинизация, а следовательно, и повышение гонадотропной секреции ювенильной передней доли гипофиза, сама передняя доля была лишена пролана. Я особенно отмечаю эти данные в связи с отсутствием гормона в гипофизе беременности (см. стр. 250). Гольвег указывает на то, что опыты дают положительный результат только на ювенильных крысах 35—50 г весом, что животные к концу опыта должны весить по меньшей мере 40 г.

Если большими дозами фолликулина можно возбудить секрецию пролана (верней провилана) из передней доли гипофиза инфантильных животных, если это представляет биологическую закономерность, то эта реакция должна вызываться не только у крыс, но и у других животных. Я провел поэтому аналогичные опыты с кроликами. Животные получали многократно большие количества фолликулина ( $\alpha$ -гормона) в масляном растворе, большей частью с промежутком в одну неделю, иногда также и с более короткими интервалами. Опыт длился от 12 до 21 дня. Перед первой инъекцией, путем лапаротомии, осматривались яичники. Результаты привожу в таблице 36.

Таблица 36

*Влияние больших доз фолликулина на образование желтых тел у кролика*

№	Вес (в г)	Доза фолликулина ( $\alpha$ -гормона) (в М. Е.)	Суммарная доза (в М. Е.)	Конек опыта	Длительность опыта (в днях)	Эффект образования желтых тел	Вес гипофиза (в мг)
1 МК 30	1 160	15/V = 20 000 22/V = 20 000	40 000	30/V	15	Отрицательный	23,7
2 МК 220	1 350	6/II = 25 000 10/II = 25 000	50 000	24/II	18	Отрицательный	—
3 МК 29	1 100	15/V = 70 000 22/V = 70 000	140 000	29/V	14	Отрицательный	18,3
4 МК 34	1 390	17/V = 30 000 22/V = 30 000 25/V = 30 000 31/V = 50 000	140 000	8/VI	21	Отрицательный	25
5 МК 33	1 290	17/V = 50 000 24/V = 50 000 31/V = 50 000	150 000	8/VI	21	Отрицательный	16
6 ГК 26	2 050	28/V = 70 000 2/VI = 70 000	140 000	8/VI	13	Отрицательный	23
7 МК 28	1 300	25/IV = 70 000 1/V = 70 000	140 000	7/V	12	Много желтых тел. 1 блютпункт. Децидуальное превращение слизистой матки	21
8 МК 223	1 450 мелкая порода	8 — 10/III ежедневно = 30 000 5 — 17/III ежедневно = 70 000	300 000	25/III	17	3 желтых тела, 1 блютпункт	—



Опыты показывают, что введением больших доз фолликулина молодым кроликам лишь изредка удается воздействовать на яичник. Из восьми опытов только два дали положительный результат (7, 8), у всех остальных, даже при суммарном количестве в 150 000 М. Е.  $\alpha$ -фолликулина (опыт 5), не удалось установить влияния на яичник. Опыт 6 был проведен на половозрелом животном. До опыта в яичнике были лишь крупные фолликулы. Был экстирпирован маленький кусочек матки. Слизистая показывала типичную пролиферацию, никакой децидуальной реакции. Животное получило дважды с промежутком в одну неделю по 70 000 М. Е., всего 140 000 М. Е.  $\alpha$ -фолликулина. Спустя 7 дней животное было убито. В яичниках нельзя было установить каких-либо изменений, слизистая матки не выказывала никакого децидуального превращения, таким образом и большими дозами фолликулина нельзя оказать функционального влияния на яичник и слизистую матки половозрелой крольчихи.

Гипофизы опытных животных иногда оказывались увеличенными, однако нельзя было установить экспрессивного роста, какое наблюдал Гольвег в своих опытах с крысами. Гипофизы могут быть иногда сильно отечны и казаться увеличенными без действительного прироста ткани, обусловленного гормонально. Показательными могут быть лишь определения веса, которые отсутствовали в опыте Гольвега. Когда в наших опытах (1, 3, 4, 5, 7) определяли средний вес гипофизов, то мы получали величину в 20,8 мг, у инфантильных контрольных особей средний вес равнялся 19,8 мг. Мы видим, следовательно, что большими дозами фолликулина нельзя вызвать заметного роста в гипофизе.

Подытоживая, мы приходим к выводу, что, как правило, большими дозами  $\alpha$ -фолликулина нельзя вызывать образования желтых тел у кролика, положительный результат наступает лишь редко (2 раза из 8 опытов). Все же иногда можно фолликулиновой встряской дать передней доле импульс к секреции пролана. Мои опыты, как выше было упомянуто, были проведены с  $\alpha$ -гормоном. Даже если бы эффект от бензоат-гормона был более постоянным, то при этом все же, как нашел Гольвег, необходимы очень большие дозы гормона. Если даже действительно удается воздействовать на переднюю долю гормоном или эфиром гормона (количеством далеко превышающим физиологическую дозу), то и эти результаты не могут быть использованы. Для развития воззрений на физиологию половой функции, для выяснения физиологических функций мы должны работать с такими количествами гормона, которые продуцируются в организме опытного животного. Такими «физиологическими» количествами фолликулина нельзя вызвать пролановой секреции в передней доле инфантильных животных, скорей, как указывают упомянутые ранее опыты (см. стр. 262), возможно торможение. Напротив, в гипофизе старых животных можно возбудить секрецию пролана физиологическими дозами фолликулина, так что яичник вновь начинает ритмично функционировать. Различие в действии, возможно, основывается на различном содержании синпролана в передней доле гипофиза инфантильного и сенильного животных. Когда мы резко увеличиваем количество гормона, мы получаем эффект, ничего не говорящий для физиологии половой функции, представляющий интерес лишь как фармакодинамический эффект и, возможно, имеющий значение для терапии (см. стр. 336).

Фолликулином удается стимулировать переднюю долю гипофиза (см. стр. 71—263) и таким путем снова возбудить деятельность пребывающей в покое овариальной функции старого животного; у инфантильного же организма, даже от очень больших количеств фолликулина, относительно редко дается импульс передней доле.

## ВЗАИМООТНОШЕНИЕ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

Чтобы пополнить картину взаимных функциональных связей между половыми гормонами, нужно упомянуть, что мне удавалось нарушать нормальный половой цикл введением пролана В. Это действие торможения эструса может быть вызвано двумя способами.

1) При длительном введении пролана В яичник превращается в лютеиновое тело (стр. 211). Вследствие этого созревание фолликулов больше вообще не может

наступать. Все фолликулярные клетки яичника превращаются в лютеиновые, почему в дальнейшем невозможно образование фолликулина. Здесь можно говорить не о прямом тормозящем гормональном действии, а скорее о вытеснении, потому что пролан В лишает фолликул возможности постепенного продуцирования фолликулина. Поскольку продуцирование фолликулина наступает под действием пролана А, мы должны заключить, что пролан В при длительном введении действует сильнее, чем пролан А, что в борьбе между А и В последний берет верх.

2) Посредством введения больших доз пролана В я мог оборвать до того нормальный течковый цикл (стр. 199). При этом в яичниках можно находить еще крупные фолликулы, так как после столь короткого времени введения пролана (например, в течение недели) только часть фолликулов превращается в лютеиновые тела.

В этих опытах я должен допустить тормозящее действие лютеинизирующего гормона (В) на образование фолликулов, что может происходить следующим образом:

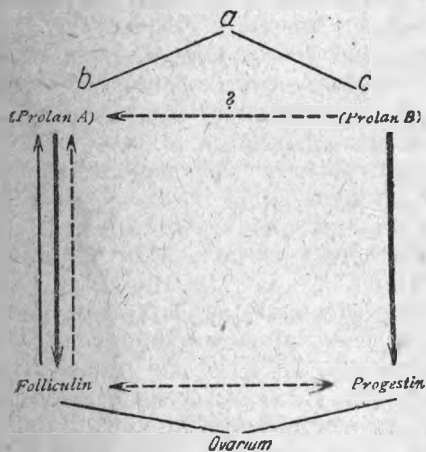


Рис. 136.

*a* — передняя доля гипофиза; *b* — гормон созревания фолликулов (пролан А); *c* — лютеинизирующий гормон (пролан В). — — — стимулирует; - - - - задерживает.

а) Лютеинизирующий гормон (В) может, вероятно, непосредственно тормозить гормон созревания фолликулов (А), вследствие чего вторично тормозится образование фолликулина (до сих пор еще точно не доказано).

б) Благодаря введению повышенных доз пролана В продуцируется в повышенном количестве гормон желтых тел (прожестин), который со своей стороны оказывает тормозящее действие на явления созревания фолликулов и эструс. Этим самым пролан В, используя находящиеся под его влиянием желтые тела, тормозит при помощи их гормональной силы образование фолликулина.

Когда мы подытоживаем здесь схематически обрисованные связи между передней долей гипофиза и половыми железами, то мы приходим к следующему:

1) Гормон созревания фолликулов является высшим половым гормоном для фолликулина. Без пролана А нет фолликулина.

2) Лютеинизирующий гормон является высшим половым гормоном для гормона желтого тела (прожестина). Без пролана В нет прожестина.

3) После своего возникновения фолликулин, повидимому, в состоянии возбуждать и тормозить гормон, вызывающий созревание фолликулов (пролан А).

4) Прожестин и фолликулин могут вероятно взаимно тормозить друг друга.

5) Пролан В может затормозить образование фолликулина и этим самым и течковый ритм. Это может произойти через посредство желтых тел, возможно, что пролан В непосредственно тормозит пролан А.

Эти взаимные связи изображены на рис. 136.

Возможно, эти заключения заходят слишком уже далеко, так как фактический материал в некоторых пунктах не лишен пробелов. При взаимной зависимости эндокринных желез, при требовании тонкого определения выделяемых этими железами химических продуктов, мы не должны удивляться, что взаимные связи их бывают очень различны и интимны.

Упомянутые опыты, однако, не меняют того факта, что передняя доля гипофиза оказывает выдающееся влияние на половые проявления, что гормон передней доли есть высший половой гормон. *Передняя доля управляет яичником, а не наоборот.* Это становится ясным из следующих фундаментальных данных: *если удалить переднюю долю гипофиза, то прекращается функциональная жизнь половых желез, при удалении же половых желез, передняя доля гипофиза продолжает функционально существовать, она даже еще больше продуцирует гонадотропный гормон* (см. гл. 43).

Если бы половая железа оказывала определенное влияние на половые процессы, то можно было бы предположить, что с кастрацией должна прекратиться гормональная функция передней доли гипофиза. На самом деле происходит обратное.

В связи с этим следует указать на то, что Хип (Heape) (5) еще в 1905 г., поздней Занд (6), Хэммонд и Маршал (7), как и Линнютц (8), пришли к выводу, что половые железы нуждаются для своего развития в веществе, постоянно циркулирующем в крови, которое обуславливает наступление зрелости и регулирует общую половую активность. Хип говорит о «генеративном ферменте», вызывающем образование полового гормона (гонадии), Занд — о «регулирующем факторе», Линнютц называет это гипотетическое вещество «Х-субстанцией». Эти гипотетические вещества теперь найдены; не может быть никакого сомнения, что мы имеем здесь дело с действием гормона, образующегося в передней доле гипофиза.

«Генеративный фермент», «Х-субстанция» являются гонадотропным гормоном передней доли гипофиза.

**Половой центр.** Гормональное регулирование овариальной функции зависит от гонадотропного гормона передней доли. Половой гормон, образующийся в яичнике под влиянием пролактинина, может в свою очередь действовать на переднюю долю, на этот мотор половой функции. Естественно допустить наличие особого центра для регулирования этого гормонального управления, к тому же ведь мы знаем, что многие процессы обмена веществ управляются церебрально. Гольвег и Юнкман (Junkmann) (9) думают, что из их опытов можно заключить, что импульсы к гипофизу и яичнику исходят из первого полового центра. Проллактинин вызывает гонадотропные реакции (HVR I—III) независимо от того, будет ли яичник *in situ* или будет трансплантирован; половые железы, следовательно, будут реагировать на пролактинин и после потери их нервных связей. Напротив, Гольвег и Юнкман не смогли вызвать в пересаженном гипофизе никаких гормональных изменений, из чего был сделан вывод, что гипофиз может подвергаться влиянию только при сохранении его естественных связей с нервной системой. Гипофизы были имплантированы в почки половозрелых животных (частью — самцам, частью самкам), после чего производилась кастрация. 4 недели спустя пересаженный гипофиз не показал никаких изменений в смысле кастрационного гипофиза, в то время как собственный гипофиз опытных животных обнаружил типичные кастрационные изменения. Правда, эти опыты не кажутся очень убедительными, и по поводу их авторы пишут: «все же мы смогли из каждых 10 животных у 3—4 найти удовлетворительно и хорошо прижившиеся имплантаты, которые никогда не обнаруживали признаков кастрации». На основании этих данных можно сомневаться в том, что здесь вообще имело место функциональное приживание. Мне кажется также смелым делать какие бы то ни было положительные заключения из отрицательных результатов, полученных у имплантатов. В дальнейших опытах хорошо выраженные кастрационные гипофизы имплантировались нормальным и кастрированным самцам и самкам крысы. Спустя 3 недели после имплантации гипофизы как у нормальных, так и у кастрированных животных, не проявили каких бы то ни было гистологических признаков кастрационного гипофиза. После лишения гипофиза кастрата нервных связей последовало обратное развитие морфологических изменений, обусловленных гиперфункцией передней доли в результате кастрации. В отношении этих опытов нужно сказать, что морфологические изменения в гипофизе можно вызвать всевозможными раздражениями. Так, например, впрыскиванием пептона можно вызвать увеличение числа главных клеток (Берблигер), например, посредством новопротина, кристаллического растительного белка, можно у кастрированной самки крысы воздействовать в направлении увеличения базофильных клеток. Наконец, Леман смог устранить кастрационные изменения в гипофизе экстрактами из плаценты, не содержащими гормонов (см. стр. 257). Если Юнкман и Гольвег наблюдали обратное развитие кастрационного гипофиза, вызывая, следовательно, одинаковый эффект с тем, который получил Леман в впрыскиванием неспецифических экстрактов, то разве не естественно дегенерацию в имплантате отнести за счет неспецифического раздра-

желния? Имплантат не может прижиться, не проявляя реакции, при этом должен происходить процесс обмена веществ. Вероятна возможность, что возникающие при этих процессах продукты расщепления белков и обуславливают дегенерацию кастрационного гипофиза. Юнкман и Гольвег делают из этих опытов заключение, что гипофиз получает импульсы не гормонально, а через нервную систему. Авторы предполагают существование полового центра, которому подчиняется внутренняя секреция половых желез и передней доли гипофиза. Обусловленная функцией передней доли внутренняя секреция половых желез действует прямо или посредственно на нервный половой центр, который на основании этого импульса регулирует секрецию гипофиза. Уменьшение или выделение фолликулярного гормона, воздействуя на центр, ведет к усиленной деятельности гипофиза; увеличенное же продуцирование фолликулина подобным же путем подавляет секрецию передней доли гипофиза. Шеллер (10) дополняет данные своего сотрудника тем, что допускает местоположение полового центра в гипоталамической области промежуточного мозга, не приводя, однако, данных, почему именно центр должен быть расположен в этой области. Ссылкой на половой центр Шеллер объясняет отсутствие пролана в гипофизе беременных (см. стр. 246). Увеличение концентрации гормона фолликула при беременности должно приводить к тому, что половой центр ослабляет свои импульсы, вследствие чего передняя доля гипофиза по линии пролановой секреции впадает в состояние покоя.

Я мог бы подчеркнуть, что регулирование половой функции через центр представляется вполне возможным, но я не могу считать его доказанным на основании только приведенных опытов. Гольвег и Юнкман свои исследования, приведшие их к предположению наличия полового центра, провели на крысах. Шеллер же наличием регулирующего полового центра объясняет отсутствие пролана в человеческом гипофизе при беременности. Вот почему следовало бы предположить наличие регулирования через половой центр как у людей, так и у всех млекопитающих. Тогда состояние покоя передней доли при беременности у человека, обусловленное повышенной выработкой фолликулина, должно иметь общую физиологическую значимость. В действительности, однако, этого нет, что видно из следующего (11):

1. У жеребой кобылы имеет место очень большое переизготовление фолликулина, — еще большее, чем у беременной женщины (см. стр. 55, 232 и 238). Если регулирование секреции пролана определяется уровнем фолликулина, то передняя доля гипофиза жеребой кобылы не должна была бы содержать пролана. В действительности же этого нет. Передняя доля гипофиза жеребой кобылы содержит обильное количество пролана (Х. Ивенс), которое при пересчете на сухое вещество даже больше, чем в гипофизе коровы и овцы вне беременности. С прогрессированием жеребости у кобылы повышается уровень фолликулина. Если благодаря повышению уровня фолликулина пролановая секреция через посредство полового центра будет подавлена, то содержание пролана в передней доле гипофиза к концу жеребости должно быть значительно меньше, чем в начале жеребости. Но этого не бывает. Содержание пролана у кобылы не снижается с прогрессированием жеребости, а даже увеличивается.

2. Точно так же, как и при беременности, передняя доля в случае злокачественного перерождения нормальных клеток, при хорионэпителиоме, пузырьном заносе, так и при злокачественных опухолях семенника, практически свободна от пролана (см. стр. 242 и 308). При хорионэпителиоме не происходит увеличения выработки фолликулина, тут, следовательно, передняя доля гипофиза впадает в состояние покоя не вследствие повышенного уровня фолликулина. Если Шеллер объясняет отсутствие гормона в гипофизе беременности повышенным фолликулиновым титром, то непонятно отсутствие гормона в гипофизах при хорионэпителиоме и опухолях семенника.

3. У жеребца мы находим продолжительное время высокое продуцирование фолликулина, связанное с половой зрелостью. Семенники жеребца представляют собою самые богатые фолликулином органы из тех, которые мы только знаем. Моча жеребца содержит фолликулина больше, чем в 10 раз, по сравнению с мочой беременной женщины и больше, чем моча жеребой кобылы, изобилующая фолликулином

(см. стр. 55 и гл. 15). Если регулирование полового центра обуславливается гормоном фолликула, то нужно предположить, что передняя доля гипофиза жеребца должна пребывать длительно в покое, что жеребец вообще не производит пролана и что у жеребца регулирование половой функции принципиально иное, чем у всех остальных млекопитающих. Нет никаких оснований для этих допущений.

Существование полового центра можно принять лишь как гипотезу. Доказательства, как мне кажется, еще не приведены. Это будет сделано лишь тогда, когда удалением определенного участка мозга будет показано прекращение оварикулярной функции. Против регулирования первого центра посредством фолликулина говорят только что приведенные данные. Если же, однако, регулирование через овариальный гормон совсем не происходит или происходит как исключение, то существование полового центра делается еще более гипотетическим. Исследования последних лет показали, что в передней доле образуется множество веществ, действующих гормонотропно на другие эндокринные железы. Если так, то нужно допустить не только один церебральный центр, регулирующий отношения между передней долей и яичником, не только гонадотропный центр, но и общий гормональный центр. Вопрос о том, нуждается ли гормонотропная передняя доля при своем действии на эндокринные железы в центральном первом регулировании, остается еще открытым. Но и без подобного первого регулирования можно понять взаимосвязь эндокринных функций.

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 40

1. Dahlberg: Klin. Wschr. 1930, Nr 28, 1298.
2. Kallas: Klin. Wschr. 1930. Nr 29, 1345.
3. Magath, M. A. u. Rosenfeld, R. M.: Klin. Wschr. 1933, Nr 33, 1288. Pflügers Arch. 233, 311 (1933).
4. Hohlweg, W.: Klin. Wschr. 1934, Nr 3, 92.
5. Heap: Proc. roy. Soc. Lond. 76, 260 (1905).
6. Sand, K.: Pflügers Arch. 173, I (1919).
7. Hammond u. Marshall: Proc. XI. Internat. Congr. 1923, 137.
8. Lipschütz: C. r. Soc. Biol. Paris 93, 1066 (1925). — Pflügers Arch. 211, 745 (1926); 208, 272 (1925).
9. Hohlweg, W. u. Junkmann, K.: Klin. Wschr. 1932, Nr 8, 321.
10. Schoeller, W.: Dtsch. Med. Wschr. 1934, Nr 1, 21.
11. Zondek, B.: Wien. med. Wschr. 1934, Nr 22.

### Глава 41

## КЛИНИЧЕСКИЕ ГОРМОНАЛЬНЫЕ АНАЛИЗЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ В КРОВИ И МОЧЕ Фолликулина И Пролана

Мы видели, что фолликулярный гормон и гонадотропный гормон передней доли гипофиза играют особую роль в человеческом организме, что при беременности у человека, в противоположность большинству животных, наступает обильное продуцирование фолликулина и пролана, так что оба вещества могут быть обнаружены в изобилии в крови и в моче. Позже (гл. 42—45) мы увидим, что оба гормона появляются в увеличенном количестве в крови и в моче и вне беременности — при функциональных расстройствах у женщины и при особых заболеваниях, — и что обнаружение увеличенного количества гормона может быть использовано как диагностически, так и прогностически. Прежде чем излагать эти данные, я опишу применяемые мною гормональные анализы крови и мочи.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ Фолликулина В КРОВИ

а) *Инъекция сыворотки или цитратной крови.* Если в литре крови присутствует больше чем 150 единиц фолликулина, то гормон можно обнаружить инъецированием сыворотки кастрированным мышам. 1 л крови дает около 450 см<sup>3</sup> сыворотки, 3 см<sup>3</sup> сыворотки содержат тогда (если в 1 л цельной крови имеется 150 единиц) 1 единицу фолликулина. Сыворотку инъецируют шестью порциями на протяжении 31 часа.

Если опыт начинается в понедельник, то животные получают в понедельник и вторник в 9, 12 и 16 часов по 0,5 см<sup>3</sup> сыворотки. Если будут найдены большие количества гормона, т. е. в литре будет



больше 150 единиц, то для количественного анализа инъцируют в возрастающих дозах сыворотку, начиная с  $6 \times 0,05$  до  $6 \times 0,5$  см<sup>3</sup>.

Эти количества фолликулина (150 единиц и больше в литре) появляются лишь при беременности и при особых полигормональных расстройств (гл. 42). Нормально кровь женщины содержит, по Р. Т. Ф р а н к у (1), в 35 см<sup>3</sup> крови (14 см<sup>3</sup> сыворотки) 1 единицу. Эти количества не могут быть обнаружены прямой инъекцией сыворотки или цитратной крови. Для этого нужно применить способ экстрагирования.

б) *Экстрагирование крови.* Для экстрагирования фолликулина из крови и раньше употреблял указанный для фолликулярного сока (см. стр. 57) метод омыления (2), который я модифицировал для крови. Теперь же я удовлетворяюсь экстрагированием. Привожу оба метода.

1. *Метод омыления.* В колбу с 300 см<sup>3</sup> абсолютного спирта вливают 100 см<sup>3</sup> крови, взятой из локтевой вены. При этом сейчас же выпадает беловатый осадок белков крови. Раствор оставляют стоять в течение 24 часов в термостате при 60°, затем его фильтруют. Фильтрат выпаривают почти досуха и остаток растворяют в 100 см<sup>3</sup> абсолютного спирта, т. е. используют лишь растворимую в алкоголе часть. К остающемуся на фильтре осадку (белок крови) прибавляют 200—300 см<sup>3</sup> эфира, после чего оставляют стоять на 24 часа. Эфир отгоняют. Получившийся остаток переводят в упомянутые выше 100 см<sup>3</sup> абсолютного спирта и спирт отфильтровывают от нерастворившейся части. Затем к спирту добавляют 20 см<sup>3</sup> 20% натрошной щелочи, и раствор омыляется в течение 24 часов в термостате при 60°. После добавления 70 см<sup>3</sup> воды алкоголь медленно выпаривается, так что к концу остается около 50 см<sup>3</sup> водного омыленного раствора. После охлаждения раствор дважды тщательно встряхивают с 250 см<sup>3</sup> эфира в течение 5—10 минут, причем гормон переходит в эфир. Эфир выпаривают. После добавления 10 см<sup>3</sup> *n*/20 уксусной кислоты гормон переходит в разбавленный раствор уксусной кислоты, который после нейтрализации щелочью готов к употреблению. В конце концов в 10 см<sup>3</sup> содержится гормон из 100 см<sup>3</sup> крови. Естественно, можно приготовить раствор с еще большей концентрацией гормона, например, гормон, бывший в 200 см<sup>3</sup> крови, можно в конце концов перевести в 10 см<sup>3</sup> разбавленного раствора уксусной кислоты и таким образом получить концентрирование гормона в 20 раз. Само собой разумеется, что при этом должно быть соответственно повышено количество необходимой для омыления натрошной щелочи. Водный раствор гормона, как уже было описано, инъцируют кастрированным мышам в шесть порций.

2. *Экстрагирование.* В колбу сливают 50—100 см<sup>3</sup> венозной крови, причем предварительно в нее добавляют 3—4-кратное количество абсолютного спирта или ацетона. Смесь или оставляют стоять при комнатной температуре в течение 24 часов или кипятят ее в течение  $\frac{1}{2}$ —1 часа с обратным холодильником. Смесь центрифугируют, отделяющуюся жидкость выпаривают и осадок многократно кипятят со спиртом, причем применяют лишь растворимую в алкоголе часть (А). Осадок (белок крови) растирают в порошок и последний нечerpывающе экстрагируют в сокелете спиртом или ацетоном. Растворитель выпаривают, осадок объединяют с А и переводят в масло, причем применяют лишь растворимую в масле часть. Масло титруется на кастрированной мыши. В качестве 1 М. Е. служит такая доза, которая, будучи инъцирована трижды в течение 24 часов, вызывает эструс спустя 80—96 часов.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФОЛЛИКУЛИНА В МОЧЕ

Кастрированным мышам можно инъцировать 6 раз по 1 см<sup>3</sup>, всего, следовательно, 6 см<sup>3</sup>. Если в литре мочи имеется по крайней мере 166 единиц фолликулина, то гормон можно обнаружить выпрыскиванием нативной мочи, так как в 6 см<sup>3</sup> присутствует 1 единица. Если, например, после инъекции  $6 \times 0,02$  см<sup>3</sup> наступит стадия чешуек, то 1,2 см<sup>3</sup> содержат 1 единицу; в литре, следовательно, имеется 833 единицы.

Выпрыскивания нативной мочи достаточно для установления содержания фолликулина в моче беременных, так как в ней концентрация гормона находится в пределах 300—20 000 единиц. Для диагностирования полигормональных расстройств (гл. 42 и 47) также можно пользоваться выпрыскиванием нативной мочи, потому что здесь часто в 5 см<sup>3</sup> мочи содержится 1 единица фолликулина.

Если в 3—5 см<sup>3</sup> содержится меньше 1 единицы и, следовательно, в литре меньше чем 200—333 М. Е., то фолликулин нужно экстрагировать из мочи. Раньше я применял метод омыления (3), теперь я экстрагирую мочу с растворителями, не смешивающимися с водой. Привожу оба метода:

а) *Метод омыления:* 1 л мочи в случае щелочной реакции слабо подкисляют уксусной кислотой до слабокислой реакции на лакмус. Чтобы сберечь экстрагирующие вещества, можно кипячением уменьшить объем мочи наполовину. Мочу тщательно встряхивают 2—3 раза с 4-кратным объемом эфира и наилучшим образом под конец экстрагируют, причем гормон переходит в эфир. Эфир выпаривают, в чашке остается желтовато-белая, пристающая ко дну масса. Последнюю обрабатывают 50 см<sup>3</sup> 20% натрошной щелочи NaOH. Омыление длится 24 часа при температуре в 60° (раствор должен

быть при пробе на лакмус или на щелочным). Этот водный омыленный раствор после охлаждения встряхивают с большими количествами эфира, причем гормон переходит в эфир. Эфир выпаривают, осадок переводят в  $n/10$  уксусную кислоту (количество зависит от желаемой концентрации гормона) и нейтрализуют. Раствор часто бывает еще немного мутным, но нет нужды производить дальнейшую очистку, так как вследствие этого может наступить потеря гормона. Этот не совсем чистый раствор может быть прямо инъцирован кастрированными мышам.

б) *Экстрагирование летучими растворителями.* Фильтрованную мочу подкисляют при помощи HCl до кислой реакции на конго или добавляют столько HCl, чтобы смесь соответствовала 3% раствору HCl (см. стр. 92), и кипятят 5—10 минут. Далее следует многократное экстрагирование большими дозами бензола. Все остатки после экстрагирования бензолом, лучше всего после предварительного растворения в небольшом количестве бензола, нужно перевести в масло; употребляют лишь часть, растворяющуюся в воде. Масло титруется на содержание фолликулина по кастрированной мышке (3-кратная инъекция в течение 24 часов).

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОЛАНА В КРОВИ

Определение гонадотропного гормона производят при помощи инфантильных мышей, в возрасте 3 недель, весом в 6—8 г, или крыс в возрасте 4 недель, весом в 30 г.

Гормон, вызывающий созревание фолликулов (пролан А), лучше всего обнаружить при помощи инфантильной крысы; лютеинизирующий гормон (пролан В) лучше всего обнаружить при помощи инфантильной мыши (см. гл. 24). При наличии больших количеств пролана (беременность, пузырьный запас, хорионэпителиома) для инъекции употребляется чистая или разбавленная физиологическим раствором NaCl сыворотка или цитратная кровь<sup>1</sup>.

Животным можно инъцировать лишь определенные количества сыворотки, так как иначе они гибнут при явлениях отравления. Я мог значительно повысить эти количества сыворотки, после того как установил (4), что сыворотка (это же справедливо и для мочи и ткани) обезвреживается при встряхивании с эфиром. При этом ядовитое вещество и фолликулин, но не гонадотропный гормон мочи, переходят в эфир.

*Пример.* Сыворотку тщательно встряхивают с 3—4-кратным количеством эфира для паркоза в течение 5—10 минут. Сыворотку нужно оставить на много часов у открытого окна для удаления эфира. Сыворотка изменяет при этом свою окраску в большинстве случаев лишь через 24 часа и приобретает несколько молочный вид, что не имеет значения для опыта. Целесообразно начать опыты лишь спустя 24 часа после обработки эфиrom.

Если сывороткой, обработанной эфиром, вызывается у инфантильной крысы реакция теки, то на основании этого можно констатировать наличие пролана, так как фолликулин был удален эфиром. Так как может случиться, что обработкой эфира не удалось полностью извлечь из сыворотки фолликулин, то для обнаружения фолликулина необходимо контрольное исследование сыворотки на взрослых кастрированных мышах или на кастрированной инфантильной крысе. Обезвреженную сыворотку можно инъцировать в больших количествах. Так, крыса весом в 30 г переносит, например,  $6 \times 2 = 12 \text{ см}^3$  сыворотки. Так как  $12 \text{ см}^3$  сыворотки соответствуют приблизительно  $30 \text{ см}^3$  крови, то инъекцией обезвреженной сыворотки можно обнаружить в  $30 \text{ см}^3$  крови 1 единицу пролана, следовательно, в литре крови 33 К. Е. пролана А.

Инфантильная мышь переносит обезвреженную сыворотку лишь в количестве  $3 \text{ см}^3$ , так как маленькое, весом в 6—8 г, животное погибает при введении больших количеств жидкости (даже дистиллированной воды).

Однако, в отношении исследования сыворотки должно быть сделано возражение, а именно, что в сыворотку, возможно, не переходит весь гормон, имеющийся в крови, что, может быть, при свертывании часть гормона задерживается в сгустке крови. Вот почему в последнее время я перешел к употреблению цельной цитратной крови, после того как она будет обезврежена встряхиванием с эфиром.

Инфантильная весом в 30 г крыса переносит  $6 \times 1 = 6 \text{ см}^3$  обезвреженной цитратной крови, так что можно обнаружить 166 К. Е. в литре.

<sup>1</sup> На каждые  $18 \text{ см}^3$  крови прибавляют  $2 \text{ см}^3$  5% *Natr. citricum* и кровь встряхивают.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОЛАНА В МОЧЕ

а) *Нативная моча.* Мочу, в том случае если она не имеет кислой реакции, подкисляют уксусной кислотой до слабокислой реакции на лакмус, фильтруют через большой фильтр и иницируют инфантильными мышам или крысам. Здесь я также воспользовался с хорошим результатом методом обезвреживания эфиром. Мочу тщательно встряхивают с 3—4-кратным объемом эфира для наркоза в течение 5 минут, затем отстаившуюся в делительной воронке мочу сливают. Моча должна быть оставлена на несколько часов у открытого окна, чтобы испарился эфир. Конечно, она может еще немного пахнуть эфиром. Для ускорения очищения ее можно осторожно нагревать на водяной бане до 40° (не выше!). Целесообразней все же выпарить эфир у открытого окна. Обезвреженную мочу хорошо переносят инфантильные мыши в дозах  $6 \times 0,5 = 3 \text{ см}^3$ , инфантильные крысы в дозах  $6 \times 2 = 12 \text{ см}^3$ . Если этих количеств мочи недостаточно, чтобы обнаружить у мышей и крыс действие пролана, т. е. если в этих количествах имеется меньше 1 единицы, то нужно применить мой метод осаждения. В главе 25 было сообщено, что пролан А и В осаждаются алкоголем. Если обработать мочу алкоголем, то мы, следовательно, сможем обнаружить в осадке одновременно А и В.

б) *Осаждение пролана из мочи* (см. стр. 159). Пример. 200 см<sup>3</sup> мочи, в случае если она не обладает кислой реакцией, подкисляют уксусной кислотой до слабокислой реакции на лакмус. После прибавления 800 см<sup>3</sup> 96% алкоголя сейчас же образуется осадок в виде мелких хлопьев беловато-желтого цвета. Раствор встряхивают несколько минут и затем оставляют стоять в течение 24 часов. После этого раствор центрифугируют, причем гормон остается в осадке. Последний встряхивают с 30 см<sup>3</sup> эфира для наркоза в течение 2—3 минут и раствор вновь центрифугируют. Эфир сливают. Затем осадок, содержащий гормон, растворяют в воде (соответственно желательной концентрации гормона) и встряхивают в течение 5 минут. Гормон переходит в воду. Раствор центрифугируют, и водный раствор гормона готов к употреблению. Осадок выбрасывают. При стоянии часто образуется дополнительно осадок, который можно иницировать, так как в опытах с животными нет нужды работать с особенно очищенным раствором гормона.

Этим методом мы можем получить любую концентрацию пролана.

Для обнаружения гормона, вызывающего созревание фолликулов (пролана А), при кастрации и опухолях (гл. 44), я пользовался концентрированным гормоном в 5 раз. Пролан я осаждал при помощи 300 см<sup>3</sup> 96% спирта из 60 см<sup>3</sup> утренней мочи и в заключение растворял в 12 см<sup>3</sup> воды. Исследования я проводил на 5 инфантильных мышах, причем каждое животное получало  $6 \times 0,3 \text{ см}^3$ . При положительном результате, мы к вечеру 4 дня опыта или утром 5 дня находим чистую стадию чешуек (реакция точки). Животных убивали на 5-й день опыта утром. Мы находили в положительном случае крупные стекловидные, заполненные секретом рога матки и гиперемированные яичники с пузырьчатыми крупными фолликулами (пролан А).

Если в яичнике будет обнаружено и желтое тело (HVR III), то это показывает на одновременное присутствие в исследуемой моче лютеинизирующего гормона (пролан В).

### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 41

1. Frank, R. T.: J. Amer. med. Assoc. 1926, Nr 87, 1719.
2. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1926, Nr 27, 1220.
3. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1928, Nr 11, 485.
4. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1930, Nr 21, 964/966.

## Глава 42

### КАРТИНЫ ПОЛИГОРМОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Гормональные анализы крови и мочи показали мне, что при функциональных нарушениях у женщины могут наступить сильные колебания в содержании гормона или перепроизводство его. Кроме того, я пришел к заключению, что эти гормональные изменения могут быть не следствием, а причиной функциональных нарушений. Это привело меня к тому особому представлению о сущности болезненного явления, по которому в центре внимания должен быть поставлен функциональный подход в рассмотрении гинекологических заболеваний. Я думаю, что для клиници не только заманчиво, но полезно проверить наши аналитические сведения с этой функционально-гормональной точки зрения, чем мы не только улучшили бы морфологический анализ, но сумели бы расширить и клиническое познание. Известными работами Гичмана и Адлера (Hitschmann), Роберта Мейера, Л. Фрепкеля, Зейца (Seitz), Шредера, Букеры

и др. точно выяснены морфологические процессы, протекающие в матке и яичниках, и исходя из анатомических данных, этими исследователями установлены важные функциональные связи между яичником и маткой. Находясь под впечатлением результатов этих исследований, мы в анатомическом анализе картины болезни зашли, пожалуй, уже слишком далеко. Мне кажется, что для оправдания до сих пор установленных анатомических данных мы часто пятаинуто объясняем некоторые состояния болезни.

Матка напоминает о себе в двух формах. В драме половой жизни она играет, если я могу так выразиться, две различные роли: 1) аменоррею и 2) кровотечение. Сначала в этих двух формах проявления склонны были усматривать нечто принципиально противоположное, однако мы увидим, что как аменоррея, так и кровотечение могут быть вызваны одним и тем же функциональным процессом. Мы наблюдали, что аменоррея может перейти в кровотечение, что матка последовательно испытывает оба эти функциональных состояния.

При гормональных нарушениях в гинекологии до сих пор обращалось внимание только на недостаточность или отсутствие гормонального действия, которое клинически выражалось в олиго- или аменоррее. При исследованиях мочи оказалось, что у некоторых аменоррейных женщин было обнаружено, вместо ожидаемого уменьшения фолликулина, увеличение его количества, так что женщины несмотря на аменоррею выделяли фолликулярный гормон в повышенных количествах. Это привело нас к представлению о полигормональной аменоррее. При дальнейшем занятии этими клиническими вопросами я нашел (1), что не только аменоррея, но и ее функциональная противоположность — кровотечение — могут быть обусловлены перепроизводством фолликулина и что и в климактерии может быть наблюдаена полигормональная <sup>1</sup> фаза.

### ПОЛИГОРМОНАЛЬНАЯ АМЕНОРРЕЯ

В качестве примера полигормональной аменорреи я бы мог сообщить детально наблюдавшийся случай, который диагностически был опознан уже перед операцией как особое функциональное нарушение.

Женщина Z. 29 лет до тех пор регулярно менструировала, с 13/XI 1927 г. — аменоррея. Принята в клинику в начале февраля 1928 г.

Данные. Слизистая влагалища заметно цианотична, разрыхлена. Матка в антефлексии, увеличена, тело мягкое. Справа от матки цистическая овариальная опухоль величиною с мандарин. Груды напряжены. Монтгомеровы железы выступают, молочива нет.

Кровяное давление —  $110/80$  мм Hg.

Скорость оседания — 5 часов.

При дифференциальном диагнозе возник вопрос, нет ли в данном случае внематочной беременности. Однако, с уверенностью мог быть поставлен диагноз «полигормональная аменоррея», ввиду того что реакция на беременность по моче была отрицательна. В моче был обнаружен фолликулин: в 4 см<sup>3</sup> утренней мочи была 1 единица фолликулина.

17/II 1928 г. около 8<sup>1</sup>/<sub>2</sub> часов появилось спонтанно кровотечение, причем цистическая опухоль справа около матки увеличилась. Пациентка спустя 3 часа после начала кровотечения была мною оперирована по случаю цистической овариальной опухоли. Матка увеличена, короче говоря, — картина ранней беременности. Левый яичник не проявил никаких особенностей, не было ни крупных фолликулов, ни желтого тела. На правом яичнике овариальная ткань без желтого тела. На яичнике находилась цистическая опухоль, величиною почти с куриное яйцо. Посредством пункции были выделены 60 см<sup>3</sup> прозрачной серозной жидкости, которая дала слабую реакцию Ривальта. Цистическая опухоль была удалена резекцией. Остаток яичника был зашит. Одновременно были взяты 100 см<sup>3</sup> венозной крови из локтевой вены.

Исследования дали следующее:

1. Из мочи, которая была собрана в течение 15—17/II, следовательно за 2 дня до наступления кровотечения, был изготовлен фолликулин по методу омыления, описанному на стр. 270. Выход достиг 250 единиц на литр мочи.

<sup>1</sup> Утреннюю мочу индицируют кастрированным мышам (5 × 0,8 и 1 × 1 см<sup>3</sup>). Если мы при повторном исследовании можем 5 см<sup>3</sup> вызвать реакцию точки (стадию чешуек), т. е., когда в литре мочи присутствуют 200 М.Е. фолликулина, то это говорит за полигормональную аменоррею (см. стр. 270). Чем выше выделение фолликулина, тем верней диагноз! При полигормональных кровотечениях и при климактерии находят 300—400 М.Е. фолликулина и больше в литре мочи (см. стр. 320).

2. Анализы крови и мочи в день операции (17/II 1928 г.) показали, что содержание гормона в 5 раз больше, чем в крови.

3. Цистическая жидкость, как оказалось, содержала фолликулин, именно в 1 см<sup>3</sup> находились 3 М.Е., т. е. то же количество, как при готовом лопнуть фолликуле.

4. Имплантация стенки кисты кастрированным и инфантильным животным вызвала смерть всех животных<sup>1</sup>, так что о содержании гормона в стенке кисты ничего сказать нельзя.

5. Исследование слизистой оболочки матки (кюретаж перед операцией) показало: большие количества слизистой, клетки стромы увеличены и напоминают децидуальные клетки. Сосуды сильно развиты, собраны в клубок, часть желез показывала секреторную стадию, но все же неразвитую максимально. Другие железы были сильно сжатые, напоминали железы дисменоррейной мембраны. В строме экстравазаты крови, равным образом, лейкоцитов и мелких круглых клеток. Диагноз — слизистая оболочка в начале менструации при еще не развитой полностью преградивной фазе (А ш г е й м).

6. Киста. Стенка кисты содержала клетки theca и granulosa.

7. Исследование мочи через 8 дней после операции. В моче фолликулина нет (при инъекции нативной мочи).

8. Последующее исследование через 4 месяца показало наличие нормального овариального ритма. моча свободна от фолликулина (при инъекции нативной мочи).

Мы нашли сильно повышенное выделение фолликулина в мочу. Осмотр яичников показал, что на правом имелась цистическая опухоль величиною с куриное яйцо, содержащая 60 см<sup>3</sup> (физиологически должно быть 3 см<sup>3</sup>) фолликулярной жидкости с гормоном. Таким образом количество фолликулина в яичнике по сравнению с нормой было повышено в 20 раз. Из этого фолликула исходило чрезмерное производство гормона, который не использовался полностью и вследствие этого выделялся в мочу. Желтое тело в обоих яичниках не было найдено. Матка выглядела как при ранней беременности, была напряжена, цианотична, гиперемирована. Предположить беременность нельзя было, как это ясно показало исследование слизистой матки. Реакция на беременность по моче была отрицательна. Замечательно состояние слизистой оболочки матки. Были найдены совместно растянутые, извитые, иногда зубчатые формы железы. В отдельных железах имела место отчетливая секреция, в других, напротив, ее не было; гликоген был только в небольшом количестве. Экстравазаты крови в строме иногда напоминали децидуальные клетки. Слизистая оболочка находилась отчасти в начале менструации, не испытывая полного развития преградивной фазы.

Переобразование фолликулина, следовательно, может вызвать некоторые проявления беременности, т. е. известные изменения во влагалище, в матке и грудных железах. Уже много лет тому назад Х а л ь б а и превосходным образом изучил эти обстоятельства, причем он указал на особую форму аменорреи, которую можно смешать с картиной беременности. При этом отсутствие менструаций обуславливалось кистой желтого тела, вследствие чего мягкая опухоль около матки, аменоррея, разрыхление матки и т. д. вызывали предположение о внематочной беременности. В а г н е р мог показать, что в одном случае, обусловленном гранулезолутиновой кистой, наступала полная перестройка, свойственная беременности, с преградивным преобразованием слизистой оболочки матки, при отсутствии беременности. П и ш ц е к (Pischcek) (из клиники Френкеля) описал случай аменорреи, обусловленной лютеиновой кистой, при которой слизистая оболочка матки проявила впрочем атипическое и гиперпластическое строение. Проланом В я мог (см. стр. 200) экспериментально, раздражением яичников, вызвать в матке и особенно хорошо во влагалище гистологическую перестройку слизистой оболочки, подобную той, которую обыкновенно можно найти только при беременности.

*Из приведенных наблюдений мы видим, что аменоррея может быть обусловлена персистенцией как фолликула, так и желтого тела, мы видим, и это кажется мне важным, что картина слизистой оболочки при этом может быть различной: гиперплазия, начинающаяся секреция, настоящая преградивная стадия.*

Как нужно себе объяснить эти различия? Фолликулин в состоянии лишь вызвать разрастание слизистой оболочки матки до начала преградивной фазы, секреторная же фаза производится гормоном желтого тела (прожестинном). Если только фолликулин продуцируется в избытке, то длительное раздражение фолликулином ведет к гиперплазии, иногда к glandулярно-цистической гиперплазии слизистой оболочки матки. Физиологическое разрастание слизистой оболочки матки до обра-

<sup>1</sup> Тогда я еще не пользовался методом обезвреживания эфиром.



зования преградивной фазы зависит от физиологического, т. е. от правильного соотношения в продуцировании и действии фолликулина и прожестина. При недостаточном производстве прожестина преградивное разрастание приостанавливается, не достигнув своего завершения, т. е. формирование желез, секреция слизи и образование гликогена не могут правильно выявиться. Я не сомневаюсь, что длительная сохраняемость (персистентность) желтого тела ведет к избыточному производству прожестина и что это полигормональное расстройство находит себе выражение в морфологической картине слизистой оболочки матки, т. е. в чрезмерном подстеживании преградивного разрастания.

*Для нормального разрастания слизистой оболочки матки, т. е. для подготовки к имплантации оплодотворенного яйца, необходимы физиологическое, качественно и количественно согласованное продуцирование пролана А и В и протекающие под их руководством образование и выделение фолликулина и прожестина.*

### ПОЛИГОРМОНАЛЬНОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ

Я только что отметил, что аменоррея и кровотечение, — это две роли, которые играет матка, две функциональные формы ее выражения. Несомненно, что полигормональная аменоррея может перейти в длительное кровотечение, т. е. что аменоррея и кровотечения могут иметь одинаковое происхождение. При проверке К. Шредер подтвердил мои данные и оценил в моем понимании полигормональную картину болезни. Я неоднократно наблюдал случаи, когда в яичнике находился персистентный фолликул, по величине и содержанию гормона превышающий норму в 3—5 раз, причем по утренней моче в этих случаях я мог установить повышенное выделение фолликулина в смысле полигормонального расстройства. После хирургического удаления фолликула кровотечение быстро приостанавливалось, овариальный цикл делался нормальным. В 14 дальнейших случаях я раздавил бимануально под хлорэтиловым наркозом увеличенный и прощупываемый фолликул; диагноз полигормонального нарушения был после подкреплен исследованиями мочи. Продолжающиеся неделями кровотечения, с которыми до сих пор безрезультатно боролись всеми средствами, имеющимися в клинике, прекращались через 2—3 дня. За счет чего нужно отнести эффект от раздавливания персистентного фолликула, я не могу сейчас указать с уверенностью. Я допускаю, что благодаря раздавливанию фолликула, прекращается стимул к дальнейшему производству фолликулина. Часто, однако, бывает достаточно пункции фолликула и отсасывания жидкости из дугласовского пространства. Во всяком случае клинические наблюдения настолько ясны и поразительны, что это сообщение кажется мне ценным. Мы видим отсюда, что в этой области еще много остается изучить и исследовать. Я полагаю также, что картина болезни, характеризующаяся как *metropathia haemorrhagica* с типичным состоянием слизистой матки (гиперплазия с образованием кист), представляет только одну форму полигормональных кровотечений. Я мог много раз наблюдать кровотечения полигормональной природы с атипическим состоянием яичника и слизистой оболочки матки.

Описанная мною в 1930 г. полигормональная картина болезни за этот промежуток времени получила всеобщее подтверждение. Однако, в наличии достаточных доказательств имеется еще до сих пор пробел. Я уже указывал, что при аменоррее картина слизистой оболочки матки может быть различна: гиперплазия, начинающаяся секреция, настоящая преградивная стадия. Нехватает еще доказательства, что как полигормональная аменоррея, так и полигормональное кровотечение могут быть обусловлены одним и тем же анатомическим субстратом, т. е. одними и теми же изменениями в слизистой оболочке матки. Этот пробел будет заполнен следующими наблюдениями (2).

Я лечил одну 20-летнюю девушку, которая никогда не менструировала (первичная аменоррея). Матка не была уменьшена, с хорошим тургором. Гормональный анализ мочи выявил 400 М. Е. в литре. Это количество для аменорреи очень высоко и подкрепляло диагноз полигормональной аменорреи. Пациентка была так жирна, что детальное прощупывание яичников было невозможно. Из гормонального анализа я заключил, что здесь должен присутствовать персистентный фолли-

кул без желтого тела. Я лапаратомировал пациентку, чтобы попробовать путем эксцизии фолликула восстановить нарушенную функцию. Лапаратомия подтвердила мои предположения. Правый яичник был совсем маленький, без фолликулов, без желтого тела, и в левом яичнике отсутствовало желтое тело, но здесь был найден цистический фолликул величиной больше сливы, содержащий полноценную фолликулярную жидкость.

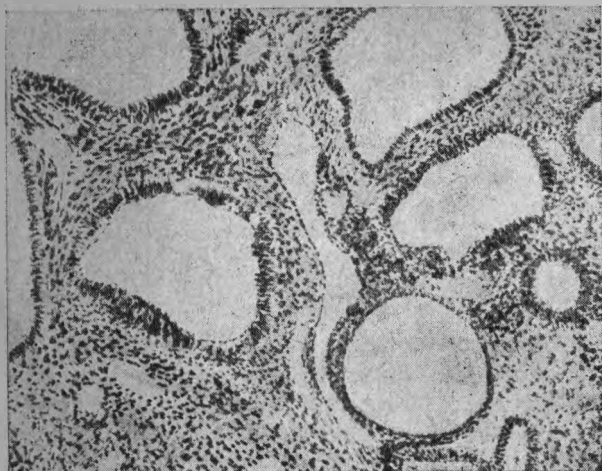


Рис. 137. Гландулярно-пузырчатая гиперплазированная слизистая оболочка матки при первичной аменоррее.

Вся фолликулярная жидкость содержала 120 М. Е. фолликулина, следовательно, гормона было в 10 раз больше, чем в готовом лопнуть фолликуле. Я взял при операции при помощи кюретажа слизистую оболочку матки, которая уже макроскопически удивляла своей толщиной. Гистологическое исследование показало glandулярно-цистически гиперплазированную слизистую оболочку (рис. 137). При этой первичной полигормональной аменоррее слизистая была, следовательно, такой, какую мы обыкновенно находим при тяжелых маточных кровотечениях, которые, как мы теперь знаем, в большинстве полигормонального происхождения (metrorrhagia haemorrhagica).

Я могу полагать, что благодаря этому наблюдению замыкается цепь доказательств моего представления о полигормональных картинах болезни.

### ПОЛИГОРМОНАЛЬНЫЙ КЛИМАКТЕРИЙ

Имеющиеся до настоящего времени представления о климактерии, как мне кажется, очень нуждаются в ревизии. Под понятием климактерий объединяются аномалии в менструациях, типичные явления выпадения вазомоторного и нервного характера, изменения в гениталиях и т. д. Мы слышим об очень противоречивых терапевтических результатах. В то время как одни получают хорошие результаты от применения овариального гормона при климактерии, другими авторами это оспаривается. Это основывается, по моему мнению, не на терапии, а на том обстоятельстве, что мы не различаем разных стадий климактерия, объединяя в картине заболевания климаксом весь симптомокомплекс, весь период изменений. Если анализировать затянувшуюся на многие годы картину климактерия с функциональной, т. е. с гормональной исходной точки, то можно разграничить несколько стадий. По проведенным мною до сих пор исследованиям<sup>1</sup> я мог бы различить (3) три фазы климакса, часто, но не всегда, следующие по времени одна за другой:

- а) полифолликулиновая — полигормональная стадия,
- б) олигофолликулиновая стадия,
- в) полипролановая стадия — полигормональная стадия.

В первой стадии мы находим матку несколько увеличенной, мягче, чем в норме, мюгиперпластичной, фолликулин продуцируется в избытке. В норме у женщины фолликулиновое зеркало в крови и в моче колеблется в довольно четких границах. При количественных исследованиях я нашел в пременструальной фазе, рассчитывая на литр утренней мочи, — 200—300 единиц фолликулина. Ритм выделения фолликулина в первой стадии климактерия претерпевает резкое изменение. Организм наводняется фолликулином, и дело доходит до выделения 500 и

<sup>1</sup> Эти данные были повторно подтверждены в последнее время Эетре (Saethre: Klin. Wschr. 1933, № 44, 1727).

1 000 М. Е. фолликулина на литр утренней мочи, следовательно, здесь налицо значительное повышение его по сравнению с пременопаузальной фазой. Полигормональная стадия климакса вследствие повышенного действия фолликулина постепенно сопровождается увеличением, размягчением матки и может таким путем вести как к полигормональной аменорее, так и к кровотечению. Эта стадия может длиться неделями или месяцами.

Вторая фаза климакса характеризуется резким снижением гормонального уровня. Фолликулин вообще больше не продуцируется или вырабатывается лишь в малых количествах. Во всяком случае его едва можно обнаружить даже при концентрировании мочи. В этой олигогормональной фазе появляются характерные явления выпадения вазомоторного порядка, анализ которых я опишу в заключении.

В третьей стадии прекращается овариальная функция, поскольку достигается физиологический предел жизни яичника. Матка стареет и сморщивается. Вещества, раздражающие матку, т. е. овариальный гормон, больше не продуцируются, так как отмершие зародышевые клетки не отвечают более на раздражение со стороны гормона передней доли. Фолликулин больше не обнаруживается в моче. Вазомоторные явления выпадения на пути к замиранию. В этой стадии я мог отметить,

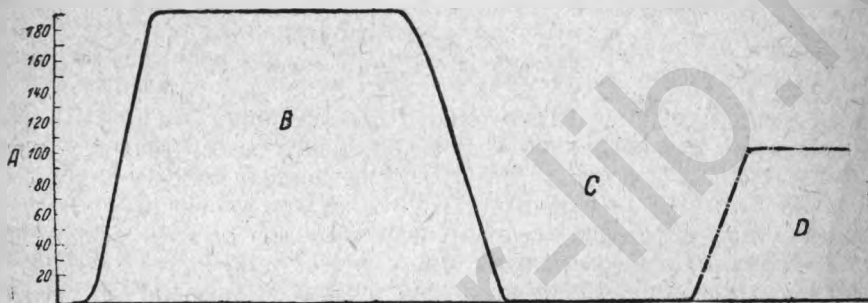


Рис. 138. Три гормональные фазы климактерия:

А — М. Е. на литр утренней мочи; В — I стадия климакса — полифолликулиновая стадия; С — II стадия климакса — олигофолликулиновая стадия; D — III стадия климакса — полипролановая стадия.

другое важное гормональное состояние. Устанавливается повышенная функция передней доли гипофиза, причем происходит сильное выделение гормона, вызывающего созревание фолликула (пролан А), так что в литре утренней мочи может быть обнаружено 110 М. Е. (полипролановая стадия). Повышенная выработка гормона А должна быть отнесена за счет прекращения овариальной функции. Это доказывается тем, что я мог отметить то же состояние и после хирургической кастрации. При кастрации наступает резкое переполнение организма проланом А, при климактерии это положение развивается медленно, так как яичник отмирает постепенно. Подробно я опишу это в следующей главе.

### АНАЛИЗ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ ПРИЛИВОВ

Во второй стадии климактерия, в олигогормональной фазе, появляются те своеобразные мучительные, названные приливами, вазомоторные явления, которые выражаются во внезапном, быстро исчезающем ощущении жара в голове, в выделении пота, сердцебиении, одышках и т. д. К этому же добавляются психические расстройства, быстрая перемена настроения, склонность к депрессии, повышенная раздражительность, беспокойство. Больные жалуются также и на ослабление памяти и быстро наступающую умственную утомляемость. Я (4) пробовал регистрировать эти нарушения при помощи плетисмографа, о чем будет коротко изложено<sup>1</sup>. Некоторые женщины во время исследования испытывали приливы, так что мне

<sup>1</sup> Опыты проводились при помощи усовершенствованного Лемапом ручного плетисмографа Моссо. Технику см. в моей оригинальной работе.

удалось на кривой выразить вазомоторные явления. На кривой можно прочесть начало и прекращение приливов, что точно согласовывалось с указаниями подопытного лица. Возбуждение начиналось обыкновенно (см. кривую на рис. 139 и 140) 1—2 усиленными вдохами. Лицо краснело и сейчас же снова бледнело. Часто следовало легкое выделение пота. Отдельные пульсовые объемы в своей частоте и высоте не испытывали никаких существенных изменений. Кривая поднималась, однако, далеко над исходной ординатой, возвращаясь к концу прилива снова к норме. На кривой видно, что тенденция к переходу к норме возникает неоднократно, но всегда, однако, снова появляется новый сосудистый импульс, который

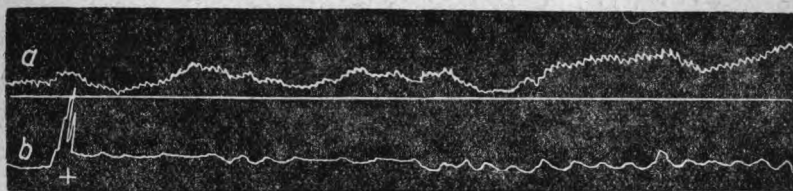


Рис. 139. Возбуждение с волнообразными движениями. При знаке + нарушение дыхательной ритмики:

*a* — кривая руки; *b* — кривая дыхания

ведет ко все усиливающимся вазомоторным проявлениям. Эти повышения объема (повышение кривой над начальной ординатой) зависят от сердечной деятельности, так как пульсовый объем в высоте и в частоте не претерпевает никаких существенных изменений. Они не могут быть также обусловлены первоначально усиленными инспирациями, так как, с одной стороны, вазомоторные явления значительно продолжительней, чем дыхательные изменения, с другой стороны, усиленная инспирация ведет к негативному значению кривой руки (уменьшение объема), так что иногда вазомоторный эффект, обусловленный приливом, в своем полном проявлении совсем не мог быть графически выражен. Следует отказаться от предположения, что имеют место нарушения в иннервации из вазомоторного центра; повидимому, это можно объяснить тем, что приливы сопровождаются раздражением висцерального нерва (*splanchnicus*) со стороны вазомоторного центра, вследствие чего

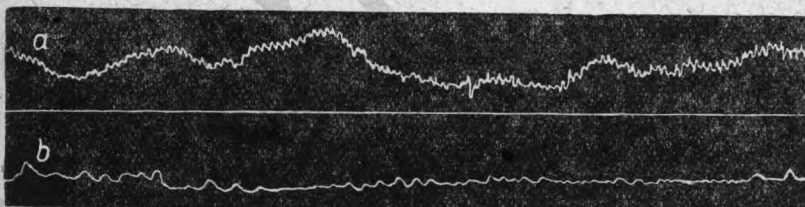


Рис. 140. Возбуждение с волнообразными движениями. Конец возбуждения с падением кривой и последующим уменьшением объема пульса не изображены:

*a* — кривая руки, *b* — кривая дыхания.

вся сосудистая область живота сокращается, а в периферические сосуды пассивно вгоняется большее количество крови. Естественно, здесь может возникнуть вопрос об активной вазодилатации периферических сосудов, как поддерживающем моменте. Как видно из кривой (рис. 139 и 140), импульсы могут быстро следовать один за другим, так что отдельные вазомоторные волны совсем не могут получить полного выявления. Так же внезапно, как они возникают, они сменяются иначе направленным раздражением. То, что после прекращения прилива следует уменьшение пульсового объема (на кривой не изображено), следовало бы объяснять тем, что вазомоторный центр потому может прекратить застой крови в периферических сосудах, что кровь благодаря активному расширению сосудов брюшной полости всасывается последними, причем это поддерживается существенным образом суживанием периферических сосудов. Физиологически понятно, что при подобного рода

передвижениях крови возникают чувство слабости, сердцебиение, состояние страха, выделение пота и т. д. Выраженные субъективные жалобы получают этим объективное объяснение.

*Приливы обусловлены гормональным раздражением вазомоторного центра. Они характеризуются пароксизмическим проявлением, благодаря передвижению крови из внутренних органов к периферическим сосудам и первоначальному изменению дыхательной ритмики. Пульс не испытывает никаких существенных изменений в отношении частоты и высоты.*

При климактерии существует, следовательно, лабильность сосудистого аппарата. При психических и физических раздражениях также появляются ненормальные реакции.

У здорового, неутомленного человека умственная работа производит специфическое раздражение вазомоторного центра, который передает свои импульсы таким образом, что объем крови мозга и брюшной полости увеличивается за счет кровенаполнения всех внешних частей тела (Е. В е б е р) (5). Эти, обусловленные центрально, вазомоторные передвижения крови имеют свою физиологическую целесообразность. Сосуды мозга активно расширяются, чем гарантируется лучший ток крови и снабжение кислородом мозга во время психической работы. Вазомоторные проявления облегчают, следовательно, психические процессы. У климактеричек, как я мог показать, положение другое. Кривая руки (см. рис. 141) положительна, т. е. кровь во время умственной работы устремляется часто не к мозгу, а к конечностям, вследствие чего мозг хуже питается. Подобного рода извращения встре-

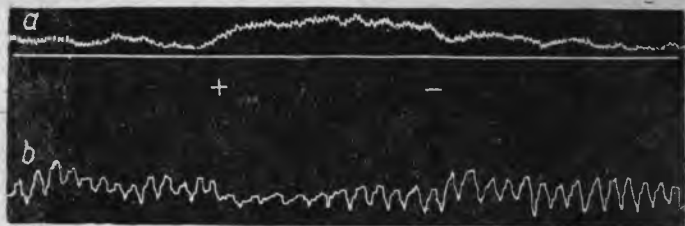


Рис. 141. В обозначении + до — производилась умственная работа: а — кривая руки, б — кривая дыхания.

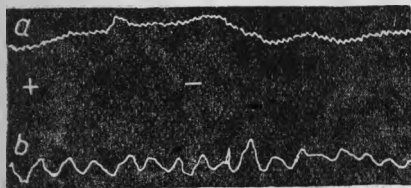


Рис. 142. В обозначении + до — тепловое воздействие: а — кривая руки, б — кривая дыхания.

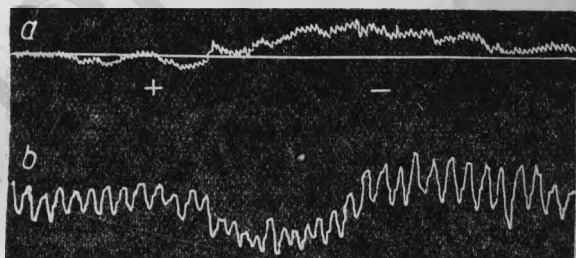


Рис. 143. В обозначении + до — воздействие холода. Объем крови повышается, несмотря на действие холода, в результате вазодилатации. Парадоксальное действие холода. а — кривая руки, б — кривая дыхания.

чаются и у здоровых, но только после сильного физического или умственного утомления. Во время климактерия существуют, следовательно, вазомоторные симптомы, которые затрудняют умственную восприимчивость и совпадают с отношениями, описанными для утомленных. Так находят себе объяснение субъективные жалобы на потерю, ослабление памяти, быструю умственную утомляемость.

В то время как вазомоторная реакция климактерички при представлении о передвижении и при активном движении нормальна, при термических раздражениях она часто изменена. При воздействии теплом «кривая объема» возрастает, как выражение физиологической дилатации сосудов (см. кривую на рис. 142), напротив, у климактеричек я часто мог установить парадоксальную реакцию холода, — т. е. вазодилатацию при периферическом воздействии холодом — признак ненормального состояния равновесия нервного сосудистого аппарата (см. кривую на рис. 143). Таким образом вазомоторный центр климактеричек часто устанавливается нефизиологически для регулирования тепла.



В данной главе мы видели, что избыточная выработка фолликулина может повести как к аменоррее, так и к кровотечению, и что гормон в начале климактерия некоторое время продуцируется в повышенном количестве. Мы узнали, что аменоррея может быть обусловлена как персистенцией фолликула, так и желтого тела, и что картина слизистой оболочки матки при гормональных нарушениях может быть совершенно различной (начинающаяся секреция, прегравидная, гиперпластическая, glandулярно-цистически-гиперпластическая), в зависимости от количественной и качественной выработки овариального гормона, в свою очередь регулируемой передней долей гипофиза. Мы видели, как последняя в момент окончательного истощения половой функции продуцирует в особенно большом количестве гормон созревания фолликула (пролап А), что будет подробно описано в следующей главе. Мы далее установили, что при переходе от полигормональной стадии в олиго-стадию климактерия появляется повышенная раздражимость вазомоторного центра, которая вызывает субъективно столь неприятные возбуждения, анализ которых был описан.

ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 42

1. Zondek, B.: Zbl. Gynäk. 1930, Nr 1, I.
2. Zondek, B.: Acta obstetr. scand. (Stockh.). 12, 309 (1934).
3. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1930, Nr 9, 393.
4. Zondek, B.: Z. Geburtsh. 82, 559—576.
5. Weber, E.: Der Einfluss psychischer Vorgänge auf den Körper, insbesondere auf die Blutverteilung. Berlin 1910.

Глава 43

**ГОРМОН СОЗРЕВАНИЯ Фолликулов и ОВАРИАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ**  
**ВЫДЕЛЕНИЕ ПРОЛАНА В МЕНСТРУАЛЬНОМ ЦИКЛЕ**

Гонадотропный гормон циркулирует в крови каждого человека и, как следует из нижеприводимых исследований, в незначительном количестве выделяется в мочу. Я собрал прежде всего мочу 30 здоровых женщин, независимо от их менструальной фазы (за исключением менструирующих), и получил из сборной мочи по методу, описанному на стр. 162, пролап А. При этом оказалось (1), что общее выделение во время менструального цикла составляет 743 К. Е. пролана А, дневное выделение, исходя из этого — 25 К. Е. Затем была анализирована моча в различные менструальные фазы, причем оказалось, что выделение пролана, как видно из табл. 37 и рис. 144, незначительно варьирует в различные фазы. Оно меньше всего в постменструуме (8 К. Е. за день), повышается в интерменструуме в 3 раза (25 К. Е. за день), достигая в прегравидной фазе высшей точки — 29,3 К. Е. за день. Во время менструаций выделение несколько падает и составляет 25 К. Е. за день.

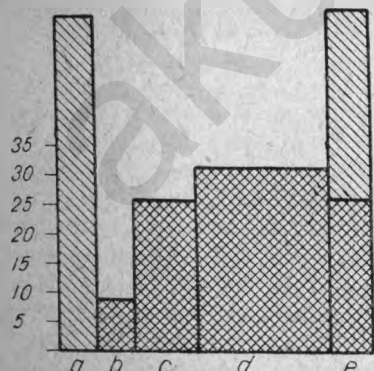


Рис. 144. Выделение пролана А в менструальном цикле:

a — менструации; b — постменструум, c — интерменструум, d — прегравидная фаза, e — менструации.

Таблица 37

Выделение фолликулостимулирующего гормона, пролана А на протяжении менструального цикла

Фаза	Пролан А (в К. Е.) за день	Пролан А (в К. Е.) на литр	Общее выделение (в К. Е.)
Постменструум . . . . .	8	5	32
Интерменструум . . . . .	25	25	175
Прегравидная фаза . . . . .	29,3	23,5	411
Менструации . . . . .	25	16,6	125

Общее выделение во время цикла — 743 К. Е. пролана А.

Прежде всего поражает то обстоятельство, что выделение гормона созревания фолликулов выше всего в прегравидной фазе цикла женщины. После разрыва фолликула начинает превалировать лютеинизирующий гормон, так что следовало бы знать, что гормон созревания фолликулов после разрыва фолликулов, т. е. в прегравидную фазу, выделяется в незначительном количестве. И все же значительное выделение гормона созревания фолликулов именно в прегравидной фазе согласуется с нашими ранними исследованиями вопроса о фолликулине. Гормон созревания фолликулов является высшим гормоном для фолликулина, возникающего в фолликулярном аппарате. Но он в яичнике женщины образуется и после разрыва фолликулов и даже в очень сильной концентрации (в желтом теле). Значительное выделение гормона созревания фолликулов (А) в прегравидной фазе является особенностью человеческого организма. В передней доле гипофиза человека гормон созревания фолликулов, повидимому, продуцируется непрерывно, т. е. во время всего менструального цикла. В отличие от этого в гипофизе животных образование пролана А происходит с перерывами, т. е. оно длится только до разрыва фолликула (см. стр. 146). Вследствие этого, в человеческом яичнике мы находим фолликулин во время всего менструального цикла (фолликул и желтое тело), тогда как в яичнике животных гормон присутствует в больших количествах только в фолликуле, но не в желтом теле.

Итак, количество пролана, выделяющееся в мочу женщин, относительно меньшее, содержание пролана колеблется в отдельные фазы между 5 и 25 К. Е. в литре. В дальнейших исследованиях нужно будет установить, происходит ли и при каких именно клинических нарушениях *повышенное выделение* гормона созревания фолликулов. Для этих опытов должны быть использованы не инфантильные крысы, а мыши. Мои результаты на мышах были надежнее, в то время я это объяснял тем, что мыши реагируют постояннее, чем крысы. Теперь мне кажется более пригодным объяснение Г а м б у р г е р а (см. стр. 156 и 174), что инфантильные мыши чувствительнее крыс к пролану + синпролан = прозилану. В то время как при пролане (из мочи беременных) 1 К. Е. равна  $\frac{1}{5}$  М. Е., при прозилане 1 К. Е. равна 2—3 М. Е. По этому расчету физиологическое выделение пролана А в отдельные менструальные фазы составило бы примерно 10—50 М. Е. на литр. К а ц м а п и Д о й з и (2), которые недавно подтвердили мои данные о незначительном выделении пролана в мочу небеременных, приводят в качестве среднего дневного выделения половозрелой женщины цифру в 10 М. Е. Это, будучи пересчитано на К. Е., составляет примерно 5 К. Е. (1 М. Е. равна  $\frac{1}{2}$  К. Е.), так как здесь мы имеем дело с прозиланом. Найденное мной среднее значение (25 К. Е. за день) в сравнении с этим в 4 раза выше, и я думаю, что данное Г а м б у р г е р о м отношение 1 К. Е. равна 2—3 М. Е., повидимому, слишком высоко. Но все же мышь должна быть чувствительнее, чем крыса к пролану + синпролан.

Чтобы установить повышенное выделение пролана, я в первых опытах инъецировал нативную мочу. Инфантильной мышью можно ввести максимум только  $6 \times 0,5 = 3 \text{ см}^3$  мочи, при более высоких дозах животные погибают. Реакция, следовательно, может быть положительна лишь тогда, когда  $3 \text{ см}^3 = 1 \text{ М. Е.}$ , т. е. когда в литре содержится по крайней мере 333 М. Е. гормона созревания фолликулов. Но это встречается так редко, что я должен был изменить методику. Поскольку повышенное выделение (что видно из последующего изложения) составляет в среднем приблизительно 100 М. Е. пролана А на литр, должен быть применен указанный на стр. 159 и 272 метод спиртового осаждения. При этом я постоянно поступал следующим образом.

Гормон осаждали из 60 см<sup>3</sup> утренней мочи 4-кратным количеством 96% спирта (или денатурированного спирта) и после очищения растворяли в 12 см<sup>3</sup> воды, чем достигалось 5-кратное концентрирование гормона. Из этого раствора каждая инфантильная мышь получала  $6 \times 0,3 = 1,8 \text{ см}^3$ , так что таким путем испытывали содержание гормона из 9 см<sup>3</sup> утренней мочи. Если в данном случае HVR 1 положительна, то это доказывает, что в литре утренней мочи имеется по крайней мере 111 М. Е. пролана А.

К а ц м а п и Д о й з и осаждали небольшие количества пролана вольфрамовой кислотой в соответствии с указанным нами методом осаждения мочи фосфорновольфрамовой кислотой (Ц о н д е к, Ш е й б л е р, К р а б б е, — см. стр. 160). Количество пролана, найденное К а ц м а п о м и Д о й з и в моче небеременных, ниже найденного мною методом спиртового осаждения, так что я не вижу преимуществ

осаждения вольфрамовой кислотой по сравнению с осаждением спиртом. Мой метод спиртового осаждения прост, выполним в каждой лаборатории с незначительными затратами и оправдал себя в течение ряда лет для клинической постановки вопроса.

При применении метода концентрации (спиртовое осаждение) с мочой здоровых женщин получали постоянно отрицательный результат, так как выделение пролана, как отмечено прежде, составляет максимум 25 К. Е. на литр. Далее была исследована моча 25 пациенток с гинекологическими заболеваниями (табл. 38).

Таблица 38

*Женщины с заболеваниями гениталий*

№ по порядку	Имя	Возраст	№ протокола	Д и а г н о з	Результат
1	В.	46	16	Tbc uteri, menses норм.	отрицат.
2	Н.	33	17	Bartolinitis; Go. pos.	»
3	Б.	25	24	Опухоль придатков	»
4	Ф.	23	44	Опухоль придатков без Go.	»
5	Ф.	26	54	Небольшая киста яичника	»
6	К.	22	58	Подострое воспаление придатка	»
7	Г.	32	69	Небольшая опухоль придатка, Go. pos.	»
8	К.	32	70	Опухоль придатка в кулак величиной после аборта, с лихорадкой.	»
9	Ш.	31	74	Воспалительная опухоль придатка в кулак величиной	»
10	В.	43	89	Descensus	»
11	К.	32	90	Опухоль придатка	»
12	Г.	21	91	Перитонеальное раздражение	»
13	К.	21	95	Опухоль придатка	»
14	В.	22	96	Опухоль придатка Go. pos.	»
15	Р.	20	98	Опухоль придатка	»
16	Д.	22	99	Pelveoperitonitis. Go. pos.	»
17	К.	21	101	Опухоль придатка Ikterus	»
18	П.	22	102	Опухоль придатка. Go. pos.	»
19	Д.	29	137	Эррозия	»
20	К.	56	158	Descensus	»
21	Л.	38	159	Правосторонняя опухоль придатка, кровотечение после раздражения рентгеновским облучением.	»
22	М.	29	181	Обоесторонняя опухоль придатков, subfebril.	»
23	Л.	28	184	Go. parametritis. Лихорадка	»
24	К.	42	231	Hypertonia	»
25	Г.	51	349	Postklimakterium	»

При воспалении придатков, при опухолях придатков воспалительного характера с пельвеоперитонеальным раздражением, гонорреей, бартолинитом, туберкулезом матки и т. д. никогда не мог быть получен положительный ответ. Однако, я могу отметить, что в двух случаях тяжелейшего гнойного воспаления придатков (дугласовский абсцесс), с сильной лихорадкой, гормон созревания фолликулов был обнаружен в моче в повышенном количестве (100 М. Е. в литре).

У акромегаличек, а равным образом и при микседеме я редко находил повышенное выделение пролана. У 5 женщин с тяжелой базедовой болезнью я только в одном случае (20%) нашел повышенную экскрецию пролана А (110 М. Е. в литре мочи).

У четырех женщин с шизофренией в возрасте 17—30 лет, к моему удивлению, я ни разу не нашел повышенного выделения пролана, хотя шизофрения чаще протекает с тяжелыми менструальными нарушениями и атрофией матки.

После этих предварительных исследований должен быть решен вопрос, обнаруживается ли гормон (А) в моче в повышенном количестве и при каких условиях.

О результатах я мог бы предупредить заранее. К повышенному образованию пролана А в передней доле гипофиза и к усиленному выделению его приводят два, несвязанных друг с другом, частью функциональных, частью органических, нарушений организма, причем моча содержит также — или может быть преимущественно — синпролан (см. гл. 26).

Повышенное выделение пролана наступает:  
 а) при выпадении половой функции, б) при опухоли.  
 Прежде всего я должен сообщить о группе «а».

### ГОРМОН СОЗРЕВАНИЯ Фолликулов и кастрация (3)

Гипофиз выделяет пролан А в тот момент, когда половые железы прекращают свою функцию. При моих исследованиях я в качестве гинеколога прежде всего был занят выпадением женской половой функции (данные о мужчинах см. в гл. 45).

У женщин я нашел следующее: передняя доля гипофиза продуцирует гормон созревания фолликулов в повышенном количестве в последней (III) стадии климактерия, ко времени, когда яичники прекращают свою функцию (см. стр. 276).

Было исследовано 20 женщин с климактерическими жалобами (табл. 39), без фиксации внимания на фазы климактерия, упомянутые в предыдущей главе. При этом у 5 женщин, т. е. у 25%, я нашел повышенное выделение пролана А.

Климактерий

Таблица 39

№ по порядку	Имя	Возраст	№ протокола	Диагноз	Результат
1	М.	45	34	Климактерич. кровотечения . . . . .	отрицат.
2	Ф.	50	93а	Прекращение явлений выпадения . . . . .	положит.
3	К.	48	115	Климактерич. кровотечения . . . . .	отрицат.
4	В.	44	116	Явления выпадения . . . . .	отрицат.
5	В.	46	157	Климактерий с descensus (опущение) . . . . .	отрицат.
6	О.	47	160	Климактерич. кровотечения . . . . .	отрицат.
7	Б.	48	180	Климактерий + опухоль придатков . . . . .	отрицат.
8	Г.	45	188	Климактерий + опущение . . . . .	отрицат.
9	В.	37	191	Климактерич. кровотечения (преждевременный климактерий) . . . . .	отрицат.
9а	В.	37	228	Преждевременный климактерий . . . . .	отрицат.
9б	В.	37	246	То же . . . . .	отрицат.
10	Б.	50	210	Климактерические жалобы; последние менструации 7 недель тому назад . . . . .	отрицат.
11	М.	47	213	Климактерич. жалобы . . . . .	отрицат.
12	Л.	45	222	Климактерич. жалобы . . . . .	отрицат.
13	Б.	47	223	Климактерич. жалобы . . . . .	положит.
14	М.	43	235	Климактерич. жалобы; последние менструации 3 недели тому назад . . . . .	отрицат.
15	К.	45	257	Аменоррея 9 месяцев . . . . .	положит.
16	Л.	54	261	Прекращение явлений выпадения . . . . .	положит.
17	Р.	42	264	Прекращение явлений выпадения . . . . .	положит.
18	М.	48	63	Климакс + туберкулез легких . . . . .	отрицат.
19	Ф.	45	190	Климакс . . . . .	отрицат.
20	К.	44	229	Климактерий + выпадение . . . . .	отрицат.

#### а) Хирургическая кастрация

Может быть сделано следующее возражение, почему появление в моче пролана А находится в связи с иссяканием овариальной функции. Нахождение гормона у ряда климактерических женщин еще не доказывает, что эти данные находятся в причинной связи с прекращением овариальной функции. Это возражение может быть совершенно устранено исследованиями кастратов. Если кастрировать женщин хирургически (мы, гинекологи, случайно бываем понуждаемы к этому вследствие болезненных изменений в яичнике), то в большинстве случаев в моче быстро появляется повышенное количество гормона созревания фолликулов (111 М. Е. на литр). У 15 кастрированных женщин в возрасте от 20 до 52 лет положительные данные были получены в 13 случаях, т. е. в 86,6%. Гормон созревания фолликулов появляется уже через 10 дней после кастрации и может быть найден в моче спустя многие годы после удаления яичников (табл. 40).

## Хирургическая кастрация

№ по порядку	Имя	Возраст	№ протокола	Способ кастрации	Результаты
1	Ф.	20	142	Кастрирована год тому назад (дермонды) . . . . .	положит.
2	Г.	47	168	Через 12 дней после общей абдоминальной экстирпации с обоими придатками . . . . .	положит.
3	Р.	43	169	Через 21 день после абдоминальной экстирпации с обоими придатками . . . . .	положит.
4	Р.	39	185	Оба придатка отсутствуют (вследствие предшествовавшей операции) . . . . .	положит.
5	Г.	52	216	Через 11 дней после общей абдоминальной экстирпации с обоими придатками . . . . .	положит.
6	Г.	43	218	Через 8 недель после абдоминальной общей экстирпации с обоими придатками . . . . .	положит.
7	Л.	44	219	Через 13 недель после абдоминальной общей экстирпации с обоими придатками (по случаю аденомы + опухоли придатка) . . . . .	положит.
8	Ш.	45	220	Через 10 недель после абдоминальной общей экстирпации с обоими придатками . . . . .	отрицат.
9	К.	44	226	Через 11 недель после надвлагалищной ампутации матки с обоими придатками . . . . .	положит.
10	Ш.	41	234	Через 10 дней после абдоминальной общей экстирпации с обоими придатками . . . . .	положит.
11	М.	49	240	Через 15 недель после абдоминальной общей экстирпации с обоими придатками . . . . .	отрицат.
12	Г.	44	244	Через 10 дней после абдоминальной общей экстирпации с обоими придатками . . . . .	положит.
13	У.	26	246	Через 10 дней после хирургической кастрации . . . . .	положит.
14	Л.	32	247	Через 18 месяцев после хирургической кастрации . . . . .	положит.
15	Г.	36	248	Через 26 месяцев после хирургической кастрации . . . . .	положит.

Мои данные были многократно подтверждены в последние годы, например, Джеффкоутом (Jeffcoate) (4), Г. Гамбургером (5), Даммом (6), Винтером (7) и др. Замечательно, что при повторном исследовании тех же случаев Лассен и Брандштруп (8), постоянно обнаруживая пролан, часто находили также, в отличие от других исследователей, положительную реакцию на пролан В. Быть может, это объясняется выбрашными животными, так как авторы находили желтые тела в 1—2% у контрольных животных!

Как можно объяснить появление в моче гормона созревания фолликулов при прекращении овариальной функции? Найденные факты важнее теории. Однако, очень заманчиво на основе найденных фактов построить теорию.

1. Гормон передней доли гипофиза является высшим половым гормоном. Пролан А приводит фолликул к созреванию и вызывает образование фолликулина. Если при климактерии или еще надежнее при кастрации овариальная ткань устраняется, и, следовательно, пролан не имеет применения для своего действия, то можно себе представить, что теперь бесцельно продуцируемый гормон А попадает в мочу.

2. Гормон передней доли гипофиза является высшим половым гормоном. Яичник или семенник могут (см. стр. 206) со своей стороны оказывать тормозящее влияние на переднюю долю гипофиза. Если половые железы удаляются, то можно себе представить, что передняя доля гипофиза, будучи избавлена от этого тормозящего аппарата, продуцирует в повышенном размере свой гормон, который теперь выделяется в мочу. В пользу этого представления говорит открытый Ивенсом (9) и подтвержденный Эммануэлем (10), а также Филиппом (11) факт, что гипофизы кастрированных животных (испытанные моей методикой) имеют повышенное содержание пролана<sup>1</sup>. Об этом говорят также опыты Гольвега

<sup>1</sup> Передняя доля кастрированных животных содержит тиреотропный гормон также в повышенном количестве. Содержание других гормонотропных активных веществ в гипофизе кастрации до сих пор еще не исследовалось.



и Дорна (Dohrn) (12). Если имплантировать *кастрированной* инфантильной самке крысы *через 3 недели после кастрации* в почку инфантильный яичник, то вагинальные мазки дают положительную реакцию (стадию чешуек) и имплантированный яичник содержит как крупные фолликулы, так и желтые тела. Одно-возрастные животные, которым был имплантирован в почку яичник *непосредственно после кастрации*, такой реакции не проявляют. Через трехнедельный промежуток времени, который прошел в опытах в первом случае между кастрацией и имплантацией, инфантильная передняя доля превращается в кастратную переднюю долю, которая и вызывает своим повышенным продуцированием пролана типичную реакцию в имплантированном яичнике.

*Возможно, что действуют обе причины вместе, т. е. отсутствие после кастрации применения для гормона созревания фолликулов и активная гиперфункция передней доли кастрата. Гиперфункция мне кажется наиболее существенной причиной.*

*Повышенное выделение гормона созревания фолликулов после кастрации должно быть у человека биологической закономерностью.* У 25-летнего мужчины, который должен был подвергнуться хирургической кастрации, через 14 дней после операции я мог установить повышенное выделение пролана (111 М. Е. на литр мочи), в то время как перед операцией это не имело места. Аналогичные данные получил Гамбургер (13). У 14 мужских кастратов в возрасте от 12 до 55 лет в 11 случаях (78,5%) в моче мог быть обнаружен пролан А в количестве 150—500 М. Е. на литр. Повышенное выделение могло быть установлено уже через 3 недели спустя после кастрации и еще через 13 лет после нее.

Мне кажется важным тот факт, что *выпадение половой функции побуждает к повышенному продуцированию пролана А, так что гормон обнаруживается в моче.* Выше мы видели, что уже через 10 дней после удаления яичника в моче появляется гормон созревания фолликулов. *В этом мы получаем объективный метод для диагностики выпадения половой функции по моче,* что важно как с точки зрения физиологии, так и патологии. Это можно проиллюстрировать примерами. Мы знаем, что аменоррея может возникнуть от разных причин. Если мы у страдающей аменорреей находим по методу, описанному на стр. 272 (спиртовое осаждение), при 5-кратном концентрировании мочи пролан А, то мы знаем, что здесь овариальная функция претерпевает угасание. В подобном случае надежда на излечение слабая. Наши терапевтические мероприятия должны быть очень интенсивными. Если при операции мы можем оставить только часть яичника, то по появлению или отсутствию в моче гормона созревания фолликулов можно заключить, функционирует еще остаток яичника или нет. Этот метод, изложенный мной в 1930 г., только в последнее время был принят для клинического суждения о функции яичника. Так, Дамм (6) мог подтвердить ценность этой биологической реакции особенно для решения клинически такого важного вопроса, как функционирование оставленной части яичника. Дамм, кроме того, рекомендует анализ мочи на фолликулин, так как при прекращении овариальной функции содержание пролана А повышается, а содержание фолликулина понижается. Отсутствие 8 М. Е. фолликулина в литре мочи служит симптомом выпадения овариальной функции. При этом следовало бы указать на то, что, как сообщено в главе 14, небольшие количества фолликулина находятся в каждой моче, так что я, например, в определении 20 М. Е. на литр не видел бы никакого доказательства функции яичника. Как у каждого человека, так и у кастрата, находят 8 М. Е. фолликулина в моче, поскольку присутствие фолликулина может зависеть не только от овариальной функции, но также и от других факторов (внегонадное происхождение, см. стр. 78). Если Дамм при аменоррее находил меньше 8 М. Е. фолликулина в литре мочи, то это могло быть только случайным результатом. Отсутствие фолликулина в моче во всяком случае не может быть использовано для диагностики.

Гормон созревания фолликулов побуждает к развитию половую функцию. Гормон образуется передней долей в повышенном количестве, следовательно, в начале половой деятельности. Мы уже видели, что он образуется в повышенном количестве также при прекращении половой функции (климакс, кастрация). Отсюда: *повышение выработки пролана А в начале и в конце половой функции!*

**Кастрированные животные.** Доказательство повышенного выделения гормона созревания фолликулов у кастрированной женщины побудило меня к исследованию кастрированных животных (Б. Ц о н д е к, сообщалось в 1 издании 1931 г.).

Мочу взрослых кастрированных мышей инъцировали инфантильным мышам, причем не наступала какая бы то ни было гонадотропная реакция. Опыты с более сильными концентрациями (осаждения пролана из сборной мочи кастрированных мышей, причем каждая инфантильная мышь получала искомый гормон из 6 см<sup>3</sup> мочи) также привели к отрицательному результату. Отрицательной была реакция и при инъекции гормона из 30 см<sup>3</sup> мочи мышам инфантильным крысам. Моча была собрана с 7—11, иногда с 15 дня после кастрации.

В противоположность этому, можно было обнаружить гормон в моче кастрированных крыс, правда, только в том случае, если была применена моча, взятая вскоре после кастрации. Если инъцировалась моча, взятая позже чем на 15-й день после кастрации, то результат был отрицателен. Количество гормона, присутствующее в моче, было очень непостоянно. Иногда 1 единица гормона созревания фолликулов была уже в 3 см<sup>3</sup> мочи, в других же случаях я должен был осаждать гормон из 30 см<sup>3</sup>, чтобы вызвать HVR I.

Опыты с волами были отрицательны (даже при инъекции гормона из 36 см<sup>3</sup> мочи).

**Мерины.** У 8 меринов можно было установить в 3 случаях повышенное выделение пролана А (50—300 М. Е. в литре). У 5 меринов гормон не был обнаружен, хотя искомый гормон осаждался и инъцировался из 40 см<sup>3</sup> мочи.

Следовательно, мы видим, что у кастрированных животных в основном господствуют те же гормональные отношения, что и у женщины, т. е. что у животных при удалении яичников также наступает перепроизводство пролана А. Правда, у животных выделение гормона в мочу значительно менее регулярно, чем у женщины, так что доказать его удается только в отдельных случаях. Количество гормона незначительно, и опыты были положительны только тогда, когда гормон получали осаждением из больших количеств мочи.

В то время как у мышей и волков пролан А не был обнаружен в моче, опыты на крысах и меринов дали положительный результат. Моча крыс, правда, должна быть применена вскоре после кастрации, потому что уже через 2 недели после операции гормона в ней больше нет. У лошади гормон созревания фолликулов мог быть обнаружен только в части случаев, но зато здесь уже спустя несколько лет (5—6) после кастрации.

## б) Рентгенокастрация

Наряду с хирургически кастрированными, я исследовал еще 10 женщин после рентгенокастрации (табл. 41) и здесь нашел положительную реакцию в 4 случаях (т. е. 40%). Я установил повышенное выделение через год после рентгенокастрации, Л а с с е н же и Б р а н д ш т р у ц, которые в остальном подтверждают мои данные, — уже в первую половину года после кастрации. При частом исследовании одних и тех же пациенток они нашли в 92% случаев выделение даже больше чем 400 М. Е. пролана в литре мочи. Б о р с т, Д е д е р л я й н и Г о с т м и р о в и ц (14) констатировали, что рентгеновское облучение как таковое также может воздействовать на повышение выделения гормона созревания фолликулов, что можно свести к последующему действию на переднюю долю гипофиза через появление в облученной ткани продуктов клеточного распада. На основе этих данных не может быть с уверенностью разрешен вопрос, насколько повышенное выделение пролана после кастрации обусловлено выпадением овариальной ткани и насколько — воздействием облучения как такового. Вероятно, оба фактора комбинируются в своем воздействии.

## в) HVN<sup>1</sup> и парабиоз

Перепроизводство гормона передней доли гипофиза у кастратов можно показать еще и другим путем, а именно — опытами с парабиозом. М а т с у я м а (Matsuyama) (15) первый нашел, что при соединении кастрированной самки крысы с нормальной у последней происходят сильные изменения в половых органах. Матка и молочные железы гипертрофируются, в яичниках обнаруживается обильное образование фолликулов и желтых тел как из свежелопнувших, так и из атретических фолликулов. Г о т о (Goto) (16) подтвердил и расширил эти данные. Он

<sup>1</sup> Hypophysenvorderlappen Hormone — гормоны передней доли гипофиза. (Перев.)

## Рентгенокастрация

№ по порядку	Имя	Возраст	№ протокола	Род рентгенокастрации	Результат
1	С.	46	189	Рентгенокастрация год тому назад по случаю климактерических кровотечений. Аменоррея 10 месяцев, никаких явлений выпадения . . . . .	Отрицат.
2	Б.	46	193	Аменоррея в течение 3 месяцев после рентгенокастрации . . . . .	Отрицат.
3	Ш.	39	214	Рентгенокастрация 1½ года тому назад. Тяжелые явления выпадения . . . . .	Положит.
4	К.	40	236	Рентгенокастрация 3 недели тому назад; начинающиеся приливы . . . . .	Отрицат.
5	Б.	37	246	4 недели после рентгенокастрации . . . . .	Отрицат.
6	Ф.	44	247	Рентгенокастрация 2½ года тому назад; с тех пор аменоррея . . . . .	Положит.
7	Ш.	53	248	Рентгенокастрация 22 месяца тому назад; с тех пор аменоррея . . . . .	Положит.
8	А.	43	251	Рентгенокастрация 3 года тому назад по случаю кровотечений. С тех пор аменоррея, повышение веса на 6 кг; больше никаких явлений выпадения . . . . .	Отрицат.
9	Г.	47	258	Рентгенокастрация 3½ года тому назад по случаю миомы. С тех пор аменоррея; незначительные явления выпадения . . . . .	Отрицат.
10	М.	46	256	Рентгенокастрация 2 года тому назад по случаю миомы. С тех пор 1½ года аменоррея. Прибавка веса на 7,5 кг . . . . .	Положит.

инъцировал в течение нескольких дней и недель кровь кастрированной крысы некастрированному животному и мог вызвать в половых органах последнего те же изменения, что и при парабютических опытах. К сожалению, эти опыты не убедительны, так как использовавшиеся животные были половозрелые, так что неизвестно, насколько результат можно объяснить действием инъцированной крови. На основе своих данных Г о т о пришел к предположению, что в крови кастрированных животных находится кастрогормон (Ф е л ь с основательно возражает против термина «кастрогормон»; удаленная из тела эндокринная железа не может доставлять гормон), который прямо или косвенно возбуждает яичник и вызывает гипертрофию и гистологические изменения. О сущности и происхождении этого вещества Г о т о не мог дать никаких указаний.

В настоящее время мы знаем, что так называемый кастрогормон возникает из передней доли гипофиза. *Изменения гениталий, появляющиеся при парабютиозе некастрированного животного с кастрированным партнером точно соответствуют реакциям, которые были описаны как HVR I—III.* Изменения парабютиоза объясняются тем, что гормон передней доли переходит от кастрированного животного к нормальному, так что в последнем действует не только гормон из двух организмов, к этому еще присовокупляется в избытке продуцируемый в гипофизе кастрата пролан А.

Ф е л ь с (17) и К а л л а с (18) приходят на основе своих опытов с парабютиозом к мнению, что так называемое действие кастрогормона есть не что иное, как реакция передней доли гипофиза. Из 7 опытов с парабютиозом у инфантильных крыс К а л л а с мог обнаружить в 5 опытах только реакцию I, в 2 опытах—HVR I и III. Эти опыты совпадают с моими результатами (стр. 283), что у кастрированной женщины в основном в избытке продуцируется и выделяется в мочу гормон созревания фолликулов. Так что теперь, следовательно, мы с определенностью можем сказать: «кастрогормон возникает в передней доле гипофиза, гормон созревания фолликулов — в меньшей степени лютеинизирующий гормон — есть кастрогормон».

## ВЛИЯНИЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЯИЧНИКА И ОВАРИАЛЬНЫХ ГОРМОНОВ НА ВЫДЕЛЕНИЕ ГОРМОНА СОЗРЕВАНИЯ Фолликулов ПОСЛЕ КАСТРАЦИИ

Может ли гиперфункция передней доли, обусловленная кастрацией и проявляющаяся в повышенном выделении гормона созревания фолликулов, подвергнуться влиянию овариальных гормонов? Прежде мы видели (см. гл. 38 и 39), что обусловленные кастрацией морфологические изменения в передней доле у животных при известных условиях могут быть устранены фолликулином.

Я (19) прежде всего попытался воздействовать на выделение гормона созревания фолликулов пересадкой яичника, но опыт прошел неудачно. Мы знаем, что трансплантированный яичник не обязательно приживляется функционально, так что отрицательный результат моего опыта не убедителен. Поэтому я инъцировал пациентке фолликулин, прежде всего в течение 14 дней 8 000 М. Е. подкожно, затем 10 дней по 500 М. Е. интравенозно и в заключение еще раз однократно 2 000 М. Е. интравенозно. Повышенное выделение пролана не изменяется. 8-дневная инъекция гормона желтого тела также не оказывает действия. Может быть инъцируемая доза гормона еще слишком низка. Чтобы можно было с уверенностью сказать, что овариальные гормоны не оказывают влияния на повышенное выделение гормона созревания фолликулов, нужно было бы раздражать физиологическим условиям. Следовало бы кастрированной или первично аменоррейной женщине инъцировать в течение 3 недель от 200 000 до 300 000 М. Е. фолликулина и после того 8 дней давать прожестин по 5 К. Е. Это — способ воздействия, который может у кастрированной женщины привести к прегравидному развитию слизистой оболочки матки и менструациям (см. стр. 327). До сих пор я не имел возможности осуществить такое воздействие<sup>1</sup>.

Опишем подробнее вышеупомянутые случаи.

Большая Г. Возраст 31 год. Левый придаток был удален в 1921 г. по случаю внематочной беременности. В конце октября 1930 г. была принята в мое отделение. Слева, рядом с маткой, находилась большая, внизу заполняющая дугласовское пространство, вверху — достигающая пупка — цистическая опухоль яичника. Менструации до сих пор нормальны. Гормональный анализ мочи: фолликулин не вышен, гормон передней доли гипофиза посредством метода концентрации не обнаружен.

При операции (9/IX 1930) я должен был удалить всю опухоль, сросшуюся с кишечником и маткой, причем мне не удалось сохранить части яичника.

После операции мочу ежедневно исследовали на содержание гормонов. Через 18 дней после операции (27/IX 1930) впервые был обнаружен в моче гормон созревания фолликулов (пролан А) в количестве 110 М. Е. на литр.

Через 27 дней после операции (6/X 1930) то же самое содержание гормона в моче. Мочу анализировали через промежутки в 3 недели, она регулярно содержала на литр 110 М. Е. гормона созревания фолликулов.

17/XII 1930 г. была предпринята *гомoplastическая пересадка яичника* (яичник был разрезан на пластинки и имплантирован в *vacuo Retzii*). Трансплантация не повлияла на выделение гормона. Анализ мочи, произведенный на 7-й и 26-й день после трансплантации, дал неизменное выделение гормона созревания фолликулов.

*Воздействие фолликулином.* Пациентка получала ежедневно подкожно по 300 М. Е. фолликулина менформона. Начало воздействия 13/I 1931 г.

Во время воздействия фолликулином (пациентка получала 11 дней по 300 М. Е., в общем, следовательно, 3 300 М. Е. фолликулина) анализировали мочу. Повышенное выделение в мочу гормона созревания фолликулов продолжалось. Тот же результат был и после введения 5 000 М. Е. фолликулина. Следовательно, введение свыше 8 000 М. Е. фолликулина не влияет на повышенное выделение пролана А.

*Воздействие гормоном желтого тела.* С 31/I до 8/II 1931 г. пациентка получала ежедневно интравенозно гормон желтого тела (был применен лютеоган фирмы Henning, содержащий в кубическом сантиметре 2 единицы Кнауса). Анализ на гормон 9/II дал опять выделение 110 М. Е. гормона созревания фолликулов.

С 11 по 13/II ежедневно 2 ампулы лютеогана.

Анализ мочи на гормон 15/II дал неизменное выделение гормона созревания фолликулов.

*Интравенозное воздействие фолликулином.* Чтобы достигнуть более интенсивного действия, было предпринято интравенозное воздействие фолликулином. За время с 16 по 26/II пациентка получила всего 5 000 М. Е. фолликулина интравенозно. Анализ мочи 27/II опять показал повышенное выделение гормона созревания фолликулов (110 М. Е. на литр).

<sup>1</sup> Замечание при корректуре: я мог провести подобный курс в Иерусалиме. У одной 26-летней женщины с первичной аменорреей были вызваны менструации введением 300 000 М. Е. фолликулина и 40 К. Е. прожестина. Влияния на повышенное выделение пролана не было. Я исследую, можно ли снизить гиперфункцию передней доли повторным лечением.

Теперь была предпринята однократная гормональная встряска. Пациентка получила пивравепозно 8/III 2 000 М. Е. фолликулина. 9 и 10/III моча была анализирована методом осаждения: она теперь содержала на литр 200 М. Е. гормона созревания фолликулов. Не могло быть и речи о том, что гормон мог быть спутан с выделяющимся фолликулином. Перед осаждением спиртом моча энергично встряхивалась с эфиром и этим экстрагировался фолликулин. При методе концентрации пролан осаждался спиртом, а фолликулин в осадок не переходит.

### ВЫДЕЛЕНИЕ ПРОЛАНА В СТАРОСТИ

После того как было установлено, что гормон созревания фолликулов появляется в моче в повышенном количестве при физиологическом истощении овариальной функции в 3-й стадии климактерия, следовало испытать, как долго держится это повышенное выделение гормона. Этим вопросом особенно занимался Эстеррайхер (Österreicher). По моему методу он исследовал 44 женщин в возрасте 52—91 года и в 39 случаях, т. е. почти в 90%, нашел повышенное выделение пролана А. Количество его лежало между 80 и 330 М. Е. на литр утренней мочи.

Мною (20) была испытана моча 70 женщин в возрасте 50—95 лет, причем моча была испробована методом спиртового осаждения на содержание 111 М. Е. в литре пролана А (см. табл. 42).

Таблица 42 показывает действительно, что у старых женщин пролан А выделяется с мочой. У 70 женщин я 11 раз мог показать высокое выделение гормона (111 М. Е. на литр мочи, т. е. в 15,7% случаев).

Таблица 42

#### Выделение пролана в моче старых

Возраст женщин (в годах)	Число исследованных случаев	Результат	
		110 М. Е. на литр мочи	
		положительный	отрицательный
50—55	7	1	6
55—60	7	0	7
60—65	6	1	5
65—70	6	0	6
70—75	7	1	6
75—80	5	2	3
80—85	10	2	8
85—90	15	2	13
90—95	7	2	5
	70	11 = 15,7%	59 = 84,3%

В следующих опытах я концентрировал мочу старых женщин, т. е. я осаждал спиртом пролан из 100 см<sup>3</sup> утренней мочи и растворял гормон в 10 см<sup>3</sup> воды. Из этого раствора каждая из 5 инфантильных мышей получала  $6 \times 0,3 = 1,8$  см<sup>3</sup>, благодаря чему была возможность определения 55,5 М. Е. пролана в литре. Я исследовал мочу 30 женщин в возрасте от 65 до 86 лет. В 18 случаях, т. е. в 58%, я достиг положительного результата.

У старых женщин было найдено выделение 111 М. Е. пролана в 15,7% случаев, выделение 55,5 М. Е. — в 58% случаев. Повышенное выделение пролана, обусловленное прекращением овариальной функции, может, следовательно, продолжаться до глубокой старости.

Сетре (21) исследовал мочу 25 престарелых женщин и нашел при однократном анализе гормона в 68%, при повторном исследовании в 92% случаев повышенное выделение пролана (111 М. Е. в литре). В отличие от этого в крови он не мог найти увеличения гормона, здесь было обнаружено не раз 16—33 М. Е. гормона созревания фолликулов в литре, причем были установлены случаи, когда количество гормона в моче составляло 330—66 М. Е. на литр.



Возможно, что различие между данными моими и Эстеррайхера и Сетре объясняется тем, что названные авторы чаще анализировали мочу одной и той же женщины, в то время как я проводил только одно-два исследования мочи в каждом случае. Так, Эстеррайхер указывает, что при повторном анализе той же самой мочи во всех случаях было найдено повышенное выделение. Это быть может указывает на то, что повышенная экскреция в старости не постоянна, так что гормон только иногда появляется в моче. Само по себе мне кажется не столь важным, появляется ли пролан А в моче старых женщин в том или ином проценте. Наиболее существенным мне кажется тот факт, что наступающее с угасанием овариальной функции повышенное выделение пролана может сохраняться до глубокой старости. Также важно то, что здесь дело идет о специфическом гормональном состоянии женского пола, потому что у старых мужчин пролан А крайне редко появляется в моче. С этим половым различием мы познакомились уже при действии пролана на гонады (см. гл. 27). В этой связи следует указать, что Коллип с сотрудниками (22) при хроническом введении пролана беременных мог вызвать значительное увеличение гипофиза не самок, а самцов подопытных животных. Такой же эффект получал Ивенс с сотрудниками (23) гонадотропным гормоном из крови жеребых кобыл (пролан + синпролан = прозилан). После двухмесячной инъекции ежедневно по 50 К. Е. гипофиз самцов крыс не обнаружил никаких изменений, в то время как у инфантильных и половозрелых самок животных наступало чрезмерное увеличение передней доли. Тогда как гипофизы контрольных животных (инфантильных крыс) весили 9—16 мг, вес гипофизов подопытных животных составлял 17—61 мг. У половозрелых крыс вес поднимался с 9—15 до 22—60 мг. В опытах с имплантацией выяснилось, что увеличенные гипофизы бедны гормоном! Гистологически передняя доля обработанных животных демонстрирует почти полное отсутствие базофилов, но увеличение и числа и размера эозинофильных и хромофилов клеток. Тот факт, что эффект достигается у женских (но не у мужских) особей как проланом, так и прозиланом, указывает на то, что разнородное действие основано не на разнородности гонадотропных гормонов, а на специфической реакции, обусловленной полом. Почему не мужская, а женская передняя доля отвечает качественной и количественной клеточной реакцией на парентеральное введение гонадотропного гормона, сказать нельзя.

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 43

1. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1931, Nr 46, 2121.
2. Katzmann, P. A. a Doisy, E. A.: Proc. Soc. exper. Biol. a Med. 30, 1188 (1933).
3. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1930, Nr 9, 393—396. Dtsch. med. Wschr. 1930, Nr 8.
4. Jeffcoate, T. N. A.: Lancet 222, 662 (1932).
5. Hamburger, Ch.: C. r. Soc. Biol. Paris 112, 99 (1933).
6. Damm, P.: Acta obstetr. scand. (Stockh.) 14, 115 (1934).
7. Winter, E. H.: Arch. Gynäk. 151, 201 (1932).
8. Lassen, H. C. A. u. Brandstrup, E.: Arch. Gynäk. 156, 336 (1933). Acta obstetr. scand. (Stockh.). 14, 89 (1934).
9. Evans, H. M.: Amer. Journ. Physiol. 89, 37 (1929).
10. Emanuel, S. Ugeskt. Loeg. (dän). 93, 535 (1911).
11. Philipp, E.: Dtsch. Med. Wschr. 58, 217 (1932).
12. Hohlweg u. Dorn: Klin. Wschr. Nr 6, 233.
13. Hamburger, Ch.: Ugeskr. Loeg (dän). 93, 27 (1931).
14. Borst, Döderlein u. Gostimirovic: Münch. med. Wschr. 1031, Nr 50, 2108; 1932, Nr 28, 1103.
15. Matsuyama, R.: Frankf. Z. Path. 25, 436 (1921).
16. Goto: Arch. Gynäk. 123, 387 (1924).
17. Fels: Arch. Gynäk: 138, 16 (1929).
18. Kallas: Pflügers Arch. 223, 222 (1929).
19. Zondek B.: Klin. Wschr. 1931, Nr 46, 2121.
20. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1932, Nr 44, 1839.
21. Saethre, H.: Klin. Wschr. 1933, Nr 44, 1727.
22. Collip J. B., Seley, H., Thompson D. L. a. Williamson J. E.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 30, 590 (1933). Virchows Arch. 23, 290 (1933).
23. Evans, H. M., Simpson, M. E. a. McQueen-Williams, M.: Univ. California Publ. Anat. I, Nr 5, 161 (1934).

## ВЫДЕЛЕНИЕ ПРОЛАНА (ПРЕИМУЩЕСТВЕННО А) ПРИ ОПУХОЛЯХ

Известно, что в крови беременных женщин могут появиться такие же вещества, как и при злокачественных опухолях, так что некоторые реакции на карциному получаются положительными и в крови беременных. Учитывая это обстоятельство, я в свое время совместно с А ш г е й м о м проверял гормональную реакцию на беременность и с мочой больных раком. Мы нашли 2 раза положительную реакцию на беременность (т. е. HVR II и III) у женщин с карциномой шейки матки. Зато при карциноме гениталий у женщины мы HVR I нашли положительной в 20%, в то время как при экстрагенитальной карциноме (10 случаев) эта реакция никогда не была обнаружена.

В моем (1) изучении опухолей я продвинулся вперед благодаря познанию того, что здесь мы имеем дело с количественной гормональной проблемой, что выделение пролана у больных опухолями является промежуточным между физиологическим выделением, с одной стороны, и сильно повышенной экскрецией при беременности, с другой стороны. В то время как физиологическое выделение пролана у здоровой женщины в среднем достигает едва 20 М. Е. на литр мочи, при беременности оно повышено по сравнению с нормой в 1 000 раз, у больных же опухолями — лишь в 5—10 раз. Больные опухолями выделяют в среднем 100—150 М. Е., часто, однако, до 400 М. Е.<sup>1</sup> пролана на литр мочи. Для обнаружения такого рода количеств гормона может служить мой метод концентрации (метод осаждения спиртом, см. стр. 159 и 272). При этом я всегда исходил из 60 см<sup>3</sup> утренней мочи и осажденный пролан растворял в 12 см<sup>3</sup> воды. Каждая из 5 инфантильных мышей получала  $6 \times 0,3 = 1,8 \text{ см}^3$ , так что этим можно было обнаружить 111 М. Е. пролана в литре мочи.

Я опишу подробно мои результаты при различного рода опухолях, однако, уже заранее я могу сообщить следующее. *Нельзя ставить диагноз на карциному по обнаружению в моче гормона созревания фолликулов, так как эта реакция может быть положительной и при доброкачественных опухолях.*

### ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

а) *Опухоли яичника.* При помощи метода осаждения я исследовал 6 случаев доброкачественной овариальной опухоли. Реакция никогда не была положительной. При этом дело касалось *cystoma serosum simplex*, *cystadenoma pseudomucinosum* и дермоидных кист различной величины (одна киста заполнила всю полость живота). Возраст женщин колебался между 22 и 47 годами. В одном случае капиллярной кисты была раньше найдена положительная реакция при выпрыскивании нативной мочи.

б) *Миома.* Иные отношения при миоме. Я исследовал 14 случаев миомы. Возраст женщин колебался между 39 и 50 годами. У 9 женщин реакция была отрицательной, у 5, т. е. в 35% случаев, — положительная. Величина миомы при этом не играет решающей роли.

Так, я нашел у одной 43-летней женщины с миомой, достигающей выше пупка, отрицательную реакцию, при субмукозной, не очень большой миоме, напротив, положительную реакцию пролана А. Анамнез положительных случаев показал, что миома в последнее время быстро росла. В 3 случаях можно было обнаружить большое размягчение. Возможно (положение это, конечно, еще недостаточно ясно), что реакция при миоме получается положительной тогда, когда опухоль начинает быстро расти или проявляет дегенеративные изменения.

В то время как при доброкачественных опухолях гениталий мы находим лишь совсем редко (доброкачественные овариальные опухоли) или в одной трети случаев (миомы) выход гормона созревания фолликулов в мочу, положение дела при женской карциноме гениталий совершенно иное. *При карциноме гениталий у женщины я находил в преобладающем количестве случаев положительную реакцию пролана А.*

<sup>1</sup> Так как в выделенном в мочу больных опухолями гонадотропном гормоне содержится и синергический фактор, то мы имеем дело поэтому с проланом + синпролан.

## КАРЦИНОМА ГЕНИТАЛИЙ ЖЕНЩИНЫ

а) *Карцинома вульвы и клитора*. Всего было исследовано 55 случаев карциномы гениталий. У 4 женщин с *карциномой вульвы* или *клитора* в возрасте 52, 58, 67 и 72 года реакция была постоянно положительной (реакция возраста<sup>2</sup>).

б) *Карцинома шейки матки*. При карциноме шейки матки (табл. 43) реакция была положительной 33 раза, т. е. в 78,6% исследованных случаев. Всего было исследовано 49 проб мочи женщин с карциномой шейки матки, из которых 7 проб мочи были дважды или много раз взяты от одних и тех же пациенток. 49 исследований были, следовательно, проведены у 42 женщин с карциномой гениталий. Исследования были проделаны как на оперируемых, так и на неоперируемых случаях, т. е. карциному исследовали во всех клинических стадиях. *Уже при начинающейся карциноме, когда диагноз может быть поставлен с уверенностью лишь путем пробной эксцизии* (табл. 43, случаи 30 и 33), реакция была положительной. После радикальной операции Вертгейма (Wertheim) реакция остается положительной, становясь иногда отрицательной спустя несколько месяцев после операции. Это мы могли установить в тех случаях, когда при операции оставался яичник или он был реимплантирован. Если при радикальной операции удалить яичники, то реакция может потому остаться положительной, что теперь налицо уже кастрация, которая, как было раньше сообщено (см. стр. 283), может вызвать длительную А-реакцию.

И при рецидиве карциномы после операции Вертгейма реакция положительна (из 8 случаев 6 = 75%). Быть может можно диагностировать рецидив по наступлению положительной реакции А после операции Вертгейма. Конечно, положительные данные лишь тогда могут быть использованы, когда реакция после операции Вертгейма снова сделалась *отрицательной*. Я бы приветствовал, если бы в этом направлении были бы предприняты исследования. При настоящем состоянии вопроса я не рискнул бы во всяком случае сделать диагностическое заключение относительно рецидива.

Если резко ухудшается общее состояние женщин, больных карциномой, когда они находятся при смерти, то, как я установил, пролан большей частью исчезает из мочи (что подтвердили Борст, Дедерлейн (Doederlein) и Гостимирович (Gostimirovic) (2). Эти данные представляются мне достойными внимания, поскольку мы отсюда должны заключить, что *тело, при иссякании жизненной силы, не в состоянии продуцировать гормон созревания фолликулов*.

При частом появлении пролана А при карциноме гениталий у женщины, можно было бы сделать возражение, что оно имеет место большей частью у женщин в состоянии климакса или после него, при котором реакция А сама по себе положительна. Я поэтому мой материал подытожил таким образом.

Случаи были разделены на 2 группы: в первой группе находились женщины до климактерия (42 года и ниже), во второй группе были женщины в период климакса или после него (43—67 лет). При этом получилось следующее:

1. 42 года и ниже: 16 больных карциномой, из них 11 случаев положительных — 68,7%.
2. Свыше 42 лет: 26 больных карциномой, из них 22 случая положительных — 84,6%.

Сопоставление показывает, что при карциноме шейки повышенное выделение гормона созревания фолликулов в среднем встречается в 78,6% случаев. Это состояние у карциноматозных женщин бывает еще чаще (84,6%) в период климакса или после него. Так как, однако, при климаксе и после него само собой имеется повышенное выделение в 1—25% случаев, из расчета 111 гормона созревания фолликулов на литр мочи, то мы должны использовать случаи карциномы только до начала климактерия, когда мы можем с уверенностью установить влияние карциномы шейки на повышенное выделение пролана (68,7%).

Мои данные были подтверждены Е. В. Винтером (3). Если мы из его маленького материала примем во внимание только 4 случая карциномы шейки в половозрелом возрасте, то получится, что повышенное выделение гормона созревания фолликулов происходит в 75% случаев.

## Карцинома шейки матки (и рецидивы)

№	Имя	Воз- рас	№ про- токола	Вид карциномы	Результат	Примечание
1	В	43	6	Прогрес., раньше облучалась радием	Полож.	
2	М	38	2	Карцинома шейки оперир. . . . .	Полож.	
3	Ш	35	8	» » неоперир. . . . .	Полож.	
4	С	55	10	» » оперир. . . . .	Полож.	
5	Б	43	13	Portio-Са., неоперир., раньше была облучена радием . . . . .	Полож.	
6	Б	65	15	Portio-Са., неоперир. . . . .	Полож.	
7	В	32	18	Карцинома шейки оперир. . . . .	Отриц.	
8	Г	57	19	» » рецидив. . . . .	Полож.	Рецидив!
9	К	40	20	» » оперир. . . . .	Полож.	
10	Б	45	22	Рецидив после операции Вертгейма.	Отриц.	Рецидив!
11	К	33	23	Прогрес. рецид. после операции Вертгейма . . . . .	Полож.	Рецидив!
12	Б	64	26	Са. portio оперир. . . . .	Полож.	
13	М	47	28	» » . . . . .	Отриц.	
14	К	31	31	Рецид. прогрес. после операции Вертгейма . . . . .	Полож.	Рецидив (сравн. 23)!
15	К	40	33	24 дня после операции Вертгейма, оперирована не радикально . . . . .	Полож.	
16	К	40	37	Карцинома шейки, оперир. . . . .	Полож.	
17	К	45	45	Рецид. прогрес. после операции Вертгейма . . . . .	Полож.	Рецидив (сравн. 23)!
18	Р	52	47	Рецид. после операции Вертгейма . . . . .	Полож.	Рецидив!
19	Н	50	48	Карцинома шейки неоперир. . . . .	Полож.	
20	Н	45	49	» » оперир. . . . .	Полож.	
21	М	42	61	4 мес. после операции Вертгейма; яичник реимплантирован! . . . . .	Полож.	4 мес. после операции Вертгейма
22	В	58	62	Карцинома шейки, рецидив. . . . .	Полож.	Рецидив!
23	В	50	72	22 дня после операции Вертгейма . . . . .	Полож.	22 дня после операции Вертгейма
24	Г	54	83	Portio-Са. оперир. . . . .	Полож.	
25	Ш	55	90 <sup>а</sup>	» » . . . . .	Полож.	
26	Х	67	96	» » . . . . .	Полож.	
27	М	56	100	» неопериров. 8 дней после облучения радием . . . . .	Полож.	8 дней после облучения радием
28	Ш	38	103	Portio-Са. оперир. . . . .	Полож.	
29	Б	35	109	8 мес. после операции Вертгейма. 1 яичник реимплантирован! . . . . .	Отриц.	8 мес. после операции Вертгейма
31	Х	43	110	Только что начинающаяся карцинома	Полож.	
	Г		117	32 дня после операции Вертгейма . . . . .	Полож.	1 мес. после операции Вертгейма (ср. 83)
32	К	43	135	Карцинома шейки, 3 дня после операции Вертгейма . . . . .	Отриц.	3 дня после операции Вертгейма
33	М	40	136	Начинающ. карцинома шейки, смерть от эмболии . . . . .	Полож.	
34	А	57	162	Рецид. после опер. Шаута . . . . .	Полож.	Рецидив!
35	В	52	164	Рецид. после вагин. опер., 6 дней после облучения радием . . . . .	Полож.	Рецидив! радий!
36	Г	—	171	2½ мес. после операции Вертгейма . . . . .	Полож.	2½ мес. после операции Вертгейма (срав. 83, 117)
37	Р	43	183	Большой рецидив (помимо операции)	Отриц.	Рецидив!
38	К	—	195	Карцинома шейки со множеств. метастазами. . . . .	Отриц.	Рецидив! (срав. 23, 45, 51)
39	Ш	37	209	Карцинома шейки . . . . .	Полож.	
40	Е	48	211	» » . . . . .	Полож.	
41	Н	55	212	» » и желез. . . . .	Полож.	

№	Имя	Возраст	№ протокола	Вид карциномы	Результат	Примечание
42	Н	29	215	9 недель после операции Вертгейма.	Отриц.	(ср. 209) (ср. 83, 117, 171)
43	Б	49	217	9 недель после операции Вертгейма.	Полож.	
44	М	—	237	2 недели после операции Вертгейма с сохр. прав. яичника . . . . .	Полож.	
45	Г	—	238	13 недель после операции Вертгейма	Отриц.	
46	Б	37	252	Карцинома шейки . . . . .	Отриц.	Рентген
47	Г	49	255	» » после облучения рентгеном . . . . .	Полож.	
48	Г	34	259	Карцинома шейки . . . . .	Отриц.	
49	Ш	39	239	» » . . . . .	Полож.	

При карциноме вульвы и клитора я во всех случаях находил повышенное выделение пролана. Эту локализацию гормона находят почти только у женщин после климакса, так что здесь абсолютное количество не может быть дано с уверенностью. Близкие данные получаются с карциномой яичника и тела матки.

С моей точки зрения дело не в том, чтобы найти на пару процентов больше или меньше, существенным мне кажется факт, что карцинома гениталий женщины обуславливает повышенное выделение гормона созревания фолликулов (111 на литр мочи). В то время как у здоровой женщины в половозрелом возрасте никогда не происходит повышенного выделения гормона, у женщин с карциномой шейки наступает оно в 68,7% случаев!

в) Карцинома тела матки и яичников. У 9 женщин с карциномой тела матки в возрасте 39—75 лет я 6 раз нашел положительную реакцию (66,6%). В 12 случаях карциномы яичников я 8 раз нашел положительную реакцию — А (66,6%). Возраст женщин колебался между 34 и 67 годами (табл. 44). В 5-м случае у находящейся при смерти женщины с карциномой яичников реакция была отрицательная. Я уже указывал на то, что при иссякании жизненных сил пролан А больше не продуцируется.

Таблица 44

*Карцинома яичников*

№	Имя	Возраст	№ протокола	Диагноз	Результат
1	В.	43	9	Карцинома яичника с метастазой в паху . . . . .	Полож.
2	И.	65	50	Гигантская карцинома яичника неоперир. . . . .	Полож.
3	Ш.	60	55	То же; после облучения 9 лет тому назад, дегенерировала . . . . .	Отриц.
4	И.	47	60	Карцинома яичников + прямой кишки . . . . .	Полож.
5	Б.	53	77	Карцинома яичников, при смерти . . . . .	Отриц.
6	С.	58	82	Большая карцинома яичников, карцинома брюшины . . . . .	Полож.
7	Ф.	51	84	2 величиной с голову карциномы яичников с метаст. в сальнике и кишечнике . . . . .	Полож.
8	М.	41	187	Карцинома яичников с метаст. в сальнике (вероятно, первичн. карцинома желудка). . . . .	Отриц.
9	Д.	48	—	Карцинома яичников с метастазами в брюшине . . . . .	Отриц.
10	В.	34	—	Карцинома яичников . . . . .	Отриц.
11	К.	53	—	То же с метаст. в легких . . . . .	Полож.
12	М.	67	—	Распавшаяся карцинома яичников . . . . .	Полож.

**ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНЫЕ КАРЦИНОМЫ У ЖЕНЩИНЫ**

Следующий вопрос должен гласить так: является ли выделение гормона созревания фолликулов характерным вообще для карциномы или только для карциномы гениталий? Для решения этого вопроса должны быть проведены исследования на женщинах с экстрагенитальной карциномой (табл. 45). Я исследовал 15 женщин с карциномой губ, грудных желез, желудка и брюшины (в возрасте 32—70 лет).



В этих 15 случаях реакция 5 раз была положительна, т. е. в 33,3% случаев. Возраст и локализация гормона не играют никакой роли. Из этих данных мы видим, что карцинома гениталий у женщины занимает исключительное место.

Таблица 45

Экстрагенитальные карциномы женщины

№	Имя	Возраст	№ протокола	Диагноз	Результат
1	К.	49	56	Карцинома грудной железы, метастазы	Полож.
2	Н.	63	148	Карцинома губ и нижней челюсти	Отриц.
3	В.	40	149	Карцинома грудной железы	Отриц.
4	П.	60	150	» » »	Отриц.
5	М.	39	154	Карцинома верхней губы	Полож.
6	Б.	63	155	Карцинома щек	Полож.
7	С.	46	174	Карцинома грудной железы	Отриц.
8	Л.	32	175	» » » метастазы	Отриц.
9	Х.	70	176	Карцинома желудка	Отриц.
10	Б.	46	177	Карцинома желудка (климактер. явления выпадения)	Полож.
11	Б.	39	203	Карцинома грудной железы	Отриц.
12	Х.	70	204	Карцинома желудка	Отриц.
13	Б.	49	205	Карцинома желудка	Отриц.
14	Х.	65	182	Карцинома брюшины	Полож.
15	М.	48	—	Хондросаркома таза	Отриц.

При помощи мочи карциномных женщин мы вызывали у инфантильных грызунов увеличение фолликулов, созревание фолликулов и эструс (HVR I), в трех случаях мы наблюдали также и блютпункты (HVR II) и желтые тела (HVR III). В этих случаях присутствовал и пролан В, следовательно, нативной мочой карциноматозных можно вызвать те же реакции, что и мочой беременных. Моча в двух случаях была от женщин с карциномой шейки матки, в третьем случае — с карциномой бронхов. *Повышенное выделение гормона лютеинизации (пролан В) у карциноматозных женщин появляется, следовательно, лишь очень редко.*

**НАЛИЧИЕ ГОРМОНА СОЗРЕВАНИЯ ФОЛЛИКУЛОВ В КРОВИ ПРИ ОВАРИАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВАХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ**

После того как было установлено, что пролан А выделяется в повышенном количестве как при прекращении овариальной функции (климактерий и кастрация), так и при карциноме генитальных органов, меня интересовал вопрос, можно ли обнаружить увеличение количества гормона и в крови<sup>1</sup>.

Метод, применяемый для обнаружения в моче маленьких количеств пролана (осаждение алкоголем), не пригоден для крови, так как под влиянием спирта выпадает и белок крови, причем извлечь гормон из белкового осадка удастся лишь неполностью.

Вот почему я исследовал нативную кровь, причем инъцировал большие количества сыворотки. Инфантильные животные это переносят, при условии, если сыворотка обезврежена при помощи эфирного метода (4). После того можно инъцировать инфантильным крысам, весом в 30 г,  $6 \times 2 = 12 \text{ см}^3$  сыворотки на протяжении 48 часов (для опытов с сывороткой я употреблял не мышей, а крыс, так как последние переносят большие количества сыворотки).  $12 \text{ см}^3$  сыворотки соот-

<sup>1</sup> В крови карциноматозных мужчин и женщин Дингеманс, Фрейд, Ионг (Jongh), Лакер (Laqueur) [Arch. Gynäk. 141, 225 (1930)] иногда находили высокое содержание фолликулина (до 10 000 М. Е. вместо физиологических 50—500 М. Е. в литре). Сообразно этому можно было бы уже  $0,1 \text{ см}^3$  крови карциноматозных вызвать реакцию течки. Я исследовал кровь мужчин с клинически точно установленной карциномой. Я употреблял цельную кровь, добавляя к ней *Natr. citricum*. При этом кастрированные мыши получали возрастающие дозы от  $6 \times 0,1$  до  $6 \times 0,4 \text{ см}^3$  крови. Даже путем таких больших количеств мне никогда не удавалось вызвать реакции течки. Так как в  $2,4 \text{ см}^3$  крови нет 1 единицы, то в литре цельной крови карциноматозных фолликулина меньше, чем 440 М. Е. Таким образом я не могу подтвердить указание о высоком содержании фолликулина в крови карциноматозных.

ветствуют приблизительно 30 см<sup>3</sup> крови. Если 12 см<sup>3</sup> сыворотки вызывается НV-реакция, то это указывает, что в литре крови имеется 33 К. Е. пролана или прозилана.

**Методика:** исследуемой крови дается постоять в широкой посуде в течение 24 часов, дабы сыворотка могла хорошо отделиться. Центрифугированием можно извлечь последние количества сыворотки. В делительной воронке сыворотка тщательно взбалтывается в течение 5—10 минут с 4—5-кратным количеством эфира pro parcosi. После этого отстоявшуюся в делительной воронке сыворотку сливают и ставят в широкой посуде на открытое окно на несколько часов, чтобы испарился эфир. Целесообразно начать опыт лишь спустя 24 часа после обработки эфиром.

После обработки эфиром сыворотка имеет часто несколько молочного цвета муть, что, однако, не оказывает никакого влияния на опыт.

Для каждого опыта я употреблял инфантильных крыс весом от 25 до 33 г, причем каждое животное получало на протяжении 48 часов  $6 \times 2 = 12$  см<sup>3</sup> сыворотки. Начиная с 3-го дня опыта контролируется состояние влагалищного секрета. При положительной реакции к вечеру 4-го дня опыта или утром 5-го дня опыта должна иметь место во влагалищном мазке чистая стадия чешуек (реакция течки). На 5-й день опыта утром животных убивают и исследуют их генитальные органы. Для контроля необходимы исследования на кастрированных мышах, чтобы различить гормон созревания фолликулов от фолликулина, который несмотря на обработку эфиром иногда неполностью удаляется.

Этой методикой я (5) в свое время при содействии моего ассистента д-ра Г р у н с ф е л ь д а (Grunsfeld) исследовал кровь 56 человек. Результаты суммированы в таблице 46.

Таблица 46

*Исследование крови для определения гормона созревания фолликулов (пролан А)*

№	Диагноз	Количество случаев	Положительных	Положительных (в %)
1	Контроль у женщин (здоровых и больных) . . . . .	13	0	0
2	Овариальные функциональные нарушения . . . . .	10	2	20
3	Многа (+ полипы) . . . . .	9	1	11,1
4	Карцинома гениталий у женщины	16	10	62,5
5	Карцинома у мужчины . . . . .	4	0	0

Все контрольные исследования приводили к отрицательным результатам. При этом мы имели дело со здоровыми женщинами или с пациентками с легкими воспалительными процессами органов таза, 2 раза с абсцессом Дугласа, дважды с эндометритом.

У тех, у кого были овариальные функциональные нарушения, реакция была положительной, один раз — у 23-летней, хирургически кастрированной год тому назад пациентки, во 2-м случае — у 31-летней повторно оперированной женщины, которая хотя еще обладала кусочком яичника, но страдала очень тяжелыми явлениями выпадения функции. У трех климактеричек я нашел повышение содержания пролана в крови. Инъекцией 3—5 см<sup>3</sup> сыворотки от хирургически кастрированных женщин Ф л ю м а н (Fluhmann) (6) мог в 12 случаях из 19 (= 63,1%) вызвать НV R I, 3 раза НV R II и один раз НV R III.

Далее я нашел положительную НV R I в крови при опухолях, именно при доброкачественных и злокачественных опухолях гениталий. Несомненно, что реакция в моче была чаще положительной, чем в крови. Так, я нашел положительную реакцию — А при миоме в крови в 11,1%, в моче же — в 35%, при генитальной карциноме в крови в 62,5%, в моче, однако, — в 76,1%.

*Моча, следовательно, богаче проланом, чем кровь.* Из этого вывода мы должны заключить, что женский организм стремится выделить по возможности скорей из тела в мочу продуцированный в повышенном количестве, но и не использованный пролан А. (То же самое происходит, как мы уже видели, при беременности, только тут чрезмерно продуцируются и выделяются проланы А и В.)

**Вывод.** Повышенное выделение гормона созревания фолликулов находят случайно и при других заболеваниях (эндокринные нарушения), но это явление, по сравнению с кастрацией и опухолью, не играет никакой роли. *При опухолях обра-*

щает на себя внимание частое появление гормона созревания фолликулов при карциноме гениталий женщины и мужчины; карцинома гениталий, следовательно, занимает в гормональном отношении особое место.

Вполне возможно, что процент случаев повышенного выделения гормона созревания фолликулов — при исследовании еще большего материала — быть может будет немного изменен. Однако, дело не в этом, а только принципиально в факте, что выделение гормона при выпадении половой функции и у больных опухолями действительно повышено.

Мой материал суммирован в таблице 47.

Таблица 47

Суммарный материал (анализ мочи на пролан А)

№	Диагноз	Число случаев	Из них положительных	Процент положительных
1	Здоровые и больные мужчины . . . . .	45	0	0
2	Климактерий . . . . .	20	5	25
3	Хирургическая кастрация . . . . .	15	13	86,6
4	Кастрация рентгеном . . . . .	10	4	40
5	Доброкачественные овариальные опухоли	6	0	0
6	Миомы . . . . .	14	5	35
7	Карцинома вульвы . . . . .	4	4	100
8	Карцинома шейки матки и рецидив . . . . .	42	33	78,6
9	Карцинома тела матки . . . . .	9	6	66,6
10	Карцинома яичников . . . . .	12	8	66,6
	Карцинома генитальная (суммарно)	67	51	76,1
11	Экстрагенитальная карцинома у женщин	15	5	33,1
12	Экстрагенитальная карцинома у мужчин (см. табл. 49) . . . . .	28	4	14,3
13	Злокачественные опухоли семенников (см. гл. 45) . . . . .	12	5	41,7

Должно быть особенно отмечено следующее. В каждом организме циркулирует гормон созревания фолликулов и гормон лютеинизации (А и В), продуцируемые передней долей гипофиза. Кровь содержит оба гормона, оба выделяются в очень малых количествах в каждую женскую мочу (5—25 К. Е. на литр). Подобное имеет место у кастрированной или карциноматозной женщины, так что оба гормона А и В могут быть выделены в мочу. Характерным для кастрации и карциномы гениталий является *перепроизводство* гормона созревания фолликулов, так что отношение гормонов А и В сдвинуто далеко в пользу А. При приготовлении пролана А из мочи женщины с карциномой гениталий я (7) нашел при 5-кратном концентрировании гормона (путем осаждения спиртом) положительной лишь реакцию А, при 50-кратном концентрировании также и реакцию В. Отношение же А и В не у всех кастратов и карциноматозных одно и то же. Так, в нескольких случаях даже при 50-кратном концентрировании мочи я находил лишь пролан А (см. стр. 142 и 162).

**ГОРМОН СОЗРЕВАНИЯ Фолликулов в ткани карциномы**

В то время как мы в моче карциноматозных больных часто находим в повышенном количестве гормон созревания фолликулов, исследование асцитной жидкости дает отрицательный результат. Я исследовал асцитную жидкость у мужчины и женщины при карциноматозах желудка и брюшины, опухолях печени с метастазами, а также и при карциноме яичников. Хотя каждая инфантильная крыса получила  $6 \times 3 = 18 \text{ см}^3$  обезвреженной эфиром асцитной жидкости, HVR I не могла быть вызвана. Таким образом в литре было меньше, чем 55,5 К. Е. пролана.

Как было раньше упомянуто (см. стр. 295), в нативной моче женщины с карциномой бронхов я мог показать как гормон созревания фолликулов, так и гор-

моп лютеинизации, исследование же плеврального экссудата дало отрицательный результат. В этом случае карцинома бронхов обусловила увеличение количества пролана в организме. Гормон выделялся в мочу, но он не диффундировал через легкое в плевральное пространство!

Что означает повышенное продуцирование гормона созревания фолликулов при карциноме? Тут возможно лишь одно допущение. Можно было бы думать, что карцинома сама по себе продуцирует вещества. Действительно, имплантацией ткани карциномы, обезвреженной эфиром, я мог вызвать у инфантильной крысы реакцию течки с увеличением овариальных фолликулов, но это бывало лишь очень редко. Я имплантировал много раз инфантильным мышам и крысам свежую ткань карциномы — всего до 1 г — и ткань также экстрагировал (метод экстрагирования см. на стр. 367). Были исследованы: карцинома шейки матки и яичника, карцинома желудка, метастазы печени, карцинома почек и т. д. Из 12 исследованных случаев только в 3, следовательно, в 25% случаев, можно было обнаружить гормон созревания фолликулов, но никогда, однако, — гормон лютеинизации. Исключением являются лишь хориоэпителиомы и злокачественные опухоли семенников (см. стр. 242 и 306). Тут имплантацией 0,05—0,1 г ткани уже можно вызвать HVR I—III, в то время как при других злокачественных опухолях даже при 10-кратном количестве ткани можно лишь в отдельных случаях вызвать HVR I, но не HVR II и III.

Появление пролана в карциноме не доказывает, конечно, что образование гормона происходит в клетках опухоли, поскольку тут находят гормон лишь редко и в небольшом количестве. Более вероятным представляется, что гонадотропный гормон в избытке продуцируется в передней доле гипофиза и что в клетках карциномы он только накапливается. Или нужно представить, что повышенная выработка пролана А — вторичной природы, т. е. что передняя доля лишь отвечает на периферические процессы роста повышенной выработки гормона созревания фолликулов, — в смысле периферической эндокринной теории Г. Ц о н д е к а. За это говорит также факт, что, как уже было выше упомянуто, я не мог найти пролана в асцитной жидкости при карциноме яичников, следовательно, в жидкости, находящейся в самом тесном контакте с злокачественной опухолью и ею обусловленной, в то время как гормон можно обнаружить в крови и в моче. При этом инфильтрированная жидкость бралась даже в 2—3 раза большем количестве, чем моча или кровь. Я мог бы, следовательно, полагать, что при карциноме, в особенности при карциноме гениталий, существует истинная гиперфункция передней доли, причем особенно интересно, что в основном гормон созревания фолликулов продуцируется гипофизом, во всяком случае, во много раз большей концентрации, чем гормон лютеинизации. За гипофизарное происхождение говорит также факт, что в мочу карциноматозных выделяется синпролан (см. гл. 26).

Возможно, что повышенная выработка гормона созревания фолликулов есть специфическая защитная реакция тела на карциному. За это говорит мое наблюдение, что выделение в мочу пролана А прекращается при иссякании жизненных сил (см. стр. 292).

Во всяком случае мои исследования карцином гениталий указывают на особые взаимоотношения между гипофизом и генитальным аппаратом. При этом нужно отметить, что Г и р ш и Г о ф б а у э р уже много лет тому назад пытались терапевтически воздействовать на маточные опухоли рентгеновским облучением гипофиза.

Настоящие исследования ведут нас снова к общей патологии. Не только при беременности и кастрации, но и при злокачественных опухолях были показаны анатомические изменения в передней доле гипофиза.

Так, Карлефоре, Берблингер и Мус описали увеличение количества главных клеток при карциноме и саркоме. Особенно интересно, что Берблингер мог показать при карциноме гениталий сильное увеличение количества главных клеток и превращение в клетки беременности. Берблингер допустил, что продукты расщепления белков распадающихся клеток опухоли вызывают гематогенным путем, как чуждые плазме вещества, изменения в передней доле гипофиза, тем более, что он мог неспецифическими экстрактами возбудить у кролика изменения в смысле клеток беременности. Это предствление находится в согласии с ранее упомянутой периферической теорией, т. е. что увеличенную выработку гормона созревания фолликулов при карциноме следовало бы рассматривать, как вторичную реакцию передней доли гипофиза в ответ на раздражение процессами роста и распада, происходящими в карциноматозном организме.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ВЫДЕЛЕНИЕ ПРОЛАНА У БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ

Гормоны передней доли гипофиза циркулируют в каждом организме, как свойственные телу вещества. Мы находим увеличение количества гормона при определенных биологических изменениях: при беременности человека, периодически также у лошади (см. стр. 239 и 380), у больных с опухолями, после кастрации. Ошибочно говорить, как это иногда в литературе встречается, о «гормонах беременности», так как этим может создаться впечатление, что увеличение количества пролана есть как будто бы особое свойство беременности и *только* беременности. Сильное увеличение количества гормона наступает только у определенных организмов (человек, обезьяна, лошадь) после оплодотворения яйца, у большинства же млекопитающих оно отсутствует, следовательно, изменение содержания пролана не является ни предварительным условием, ни следствием *всякой* беременности. Однако, и с точки зрения количественного выделения гормона, беременность, рассматриваемая биологически, не представляет ничего особенного, поскольку одинаковые количества пролана мы можем найти как в моче женщины с гранулезоклеточными опухолями, так и в моче мужчины с злокачественной опухолью семенников (см. гл. 45). Так же точно ошибочно говорить о «положительной реакции на беременность» у больных опухолями: нужно говорить лишь о повышенном выделении пролана.

При доброкачественных опухолях находят в моче, как уже было ранее разъяснено, только лишь увеличенные количества гормона созревания фолликулов (А), но не гормона лютеинизации (В), независимо от того, была ли произведена инъекция нативной мочи или концентрированной в 5 раз при помощи осаждения. В этом отношении я (8) до сих пор наблюдал только одно исключение. У годовалого грудного младенца (девочки) с опухолью, величиной почти с голову, в правой верхней области живота я в литре мочи, сконцентрированной осаждением в 5 раз, нашел 150 М. Е. гормона созревания фолликулов и лютеинизации. Когда жизненные силы младенца начали ослабевать, выделение гормона прекратилось, следовательно, здесь имели место те же явления, что и у карциноматозных взрослых, где я мог по прекращении выделения пролана установить приближающуюся смерть пациентов (см. стр. 292). Анатомическое исследование опухоли (проф. Ф р о б е з е) (9) показало у младенца наличие врожденной инкапсулированной ретроперитонеальной тератомы (polycysticum triphylicum adultum). Ткань была сама по себе целиком доброкачественной. Гипофиз не показывал никаких гистологических изменений (В е р б л и н г е р). Мне кажется важным, что как раз в случае тератомы мы находим, хотя и не сильно увеличенное, выделение пролана А и В. *Тератома представляется мне в отношении измененного содержания пролана переходной ступенью от доброкачественных к злокачественным опухолям.* Если тератома содержит хорионэпителиномподобные включения (ср. случай Зигмунда, стр. 300), то выделение гормона повышается, и мы находим в моче такое же количество пролана, как и при беременности или еще значительно большее.

Подытоживая, мы получаем, по моим исследованиям, следующие количества пролана (на литр мочи):

- 1) у здоровых женщин<sup>1</sup> в половозрелом возрасте — 5—25 К. Е.;
- 2) при беременности 5 000—15 000 М. Е. гормона созревания фолликулов и лютеинизации (А и В), следовательно, почти в 1 000-кратной концентрации;
- 3) у женщины с карциномой половых органов<sup>1</sup> 110—400 М. Е. пролана А;
- 4) при опухолях клеток гранулезы у женщины 300—600 М. Е. (А и В);
- 5) при хорионэпителиоме у женщины 5 000—200 000 М. Е. (А и В);
- 6) при злокачественных опухолях семенников (см. ниже следующую главу) — 500 М. Е. пролана А и 111 М. Е. пролана В, иногда до 150 000 М. Е. (А и В);
- 7) при тератоме иногда 150 М. Е. А и В (переход в гормональном отношении от доброкачественных опухолей к злокачественным).

<sup>1</sup> Здесь речь идет о прозилане.



## ГОРМОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ТКАНИ ПУТЕМ ОБНАРУЖЕНИЯ ПРИСУТСТВИЯ ПРОЛАНА

Настоящие исследования показали, что мы никогда не находим гормона созревания фолликулов и гормона лютеинизации в ткани доброкачественных опухолей, но иногда находим в ткани злокачественных опухолей и *то лишь при определенных видах опухолей!* При этом существенно определение наличия гормона лютеинизации, т. е. вызывание HVR II и III путем имплантации кусочка ткани. Мы можем, следовательно, установить гормональным анализом не только злокачественность исследуемой ткани, но и *вид* ткани. До сих пор принималось, что только ткани трех видов опухолей имеют повышенное содержание пролана (А и В) и одновременно ведут к сильному увеличению выделения гормона в мочу, именно: 1) хорионэпителиома (см. стр. 239), 2) злокачественные опухоли семенников (см. стр. 301), 3) гранулезно-клеточные опухоли.

Положение при гранулезно-клеточной опухоли еще мало изучено. Анатомический диагноз этого вида опухоли стал возможен лишь с момента, когда мы благодаря исследованиям Роберта Мейера и его школы изучили гистогенез этого разрастания. Хотя мы сейчас обладаем твердыми правилами распознавания этого вида опухоли, иногда все же бывает трудно идентифицировать с абсолютной уверенностью овариальную опухоль как гранулезно-клеточную опухоль. Тут, по моему мнению, можно продвинуться вперед, если объединить анатомическую и биологическую методики. Практически невозможно при каждом случае овариальной опухоли произвести гормональный анализ мочи перед операцией. Но когда осмотр экстирпированной овариальной опухоли в момент операции наводит на подозрение на гранулезно-клеточную опухоль, то нужно сейчас же произвести гормональный анализ. В подобных случаях необходимо сейчас же после операции извлечь катетером мочу из пузыря, или заложить катетер на более длительный срок, чтобы в ближайшие часы получить мочу. Заподозренная часть овариальной опухоли должна быть разделена на 2 половинки, одну для гистологического, другую для гормонального исследования. Ткань в целях обезвреживания должна быть положена в эфир, а после этого имплантирована инфантильным мышам. Если мы сможем имплантацией маленьких кусочков (0,05—0,1 г) вызвать HVR II или III, то это будет указывать на присутствие гранулезно-клеточной опухоли. Мочу после взбалтывания с эфиром также инъцируют инфантильным мышам (6 × 0,3 или 0,4 см<sup>3</sup>). Появление блотпунктов или желтых тел гарантирует точность диагноза.

У одной 10-летней девочки с гранулезно-клеточной опухолью, поведшей к развитию вторичных половых признаков, Паль (10) нашел в моче пролан в сильно повышенном количестве, так что можно было нативной мочой вызвать HVR III. Сама ткань опухоли, к сожалению, не была исследована. Нейман мог обнаружить в моче 46- и 61-летних женщин с гранулезно-клеточной опухолью лишь пролан А, но не пролан В. Следовательно, только положительное выявление пролана В в нативной мочу (HVR II или III) может быть диагностически исследовано. Исследования, сделанные до сих пор, еще слишком немногочисленны, чтобы с уверенностью можно было высказаться о гормональных отношениях гранулезно-клеточной опухоли.

Помимо метода имплантации в нашем распоряжении имеется также метод экстрагирования ткани опухоли для качественного и количественного анализа (методику см. на стр. 366).

Несколько лет тому назад д-р Зигмунд переслал мне из университетской женской клиники в Граце кусочек ткани для гормонального исследования. При этом мог быть поставлен не только диагноз «злокачественная опухоль», но и могли быть найдены, как таковые, рассеянные в смешанной опухоли части злокачественной опухоли. Как я позже узнал (11), я имел дело с тератомой яичника с хорионэпителиоподобными включениями, которая привела у 6-летней девочки к полной преждевременной половой зрелости и менструациям.

*Эти исследования закладывают первые кирпичи в основу методики, которую я мог бы обозначить как «гормональная диагностика тканей». На основе вызванных в животном организме жизненных процессов, созревания фолликулов и точки (HVR I), кровоизлияния в фолликулы (HVR II) и образования желтого тела (HVR III), мы можем при определенных условиях заключить о характере роста имплантированной ткани человеческой опухоли, т. е. судить о ее злокачественности!*

Определяя гормон в ткани, мы можем тем самым судить и о биологии опухоли.

### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 44

1. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1930, Nr 15.
2. Borst, Doederlein u. Gostimirovic: Münch. med. Wschr. 1932, Nr 28, 1104.
3. Winter, E. W.: Arch. Gynäk. 151, 201 (1932).
4. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1930, Nr 21, 994/64.
5. Zondek, B.: Arch. Gynäk. 144, 133 (1930).
6. Fluhrmann, C. F.: J. Amer. Med. Assoc. 93, 672 (1929).

7. Zondek, B.: Klin. Wschr. 26, 1207 (1930).
8. Zondek, B.: Z. Geburtsh. 101, 235 (1931).
9. Froboese, C.: Frankf. Z. Path. 43, 222 (1932).
10. Pahl, J.: Arch. Gynäk.: 147, 736 (1931).
11. Siegmund: Arch. Gynäk 149, 498 (1932).

Глава 45

**ПРОЛАН И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ СЕМЕННИКОВ**

**Гормональная диагностика по моче, гидроцефальной жидкости и ткани опухоли**

Установление факта повышенного выделения пролана при злокачественных опухолях, в особенности при карциноме женских половых органов, привело меня естественно к вопросу, встречается ли это особенное гормональное состояние лишь при карциноме женских половых органов или вообще при карциноме половых органов. Для решения этого вопроса должны быть поставлены исследования на мужчинах. Методически их следовало бы провести так же, как и в отношении женской мочи. Помимо нативной мочи, анализировали и мочу концентрированную в 5 раз осаждением спиртом и таким образом испытывали, происходит ли выделение 333—111 М. Е. пролана на литр мужской мочи. Раньше всего нужны были контрольные исследования, чтобы вообще иметь представление о выделении пролана у мужчины.

**КОНТРОЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ МУЖЧИНАХ, С ПОЛОВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, СЕКСУАЛЬНЫМИ РАСТРОЙСТВАМИ И ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ КАРЦИНОМОЙ**

У здоровых и больных мужчин (внутренние болезни) я никогда не мог установить повышенного выделения пролана. Точно так же и при сопровождающихся лихорадкой инфекционных заболеваниях, как при туберкулезе легких, других пневмониях и одном случае эндокардита у мужчин результаты были постоянно отрицательные, т. е. никогда нельзя было обнаружить выделение 111 М. Е. пролана А или В на литр мочи (табл. 48).

Таблица 48

*Исследование мочи мужчин на пролан*

№	Имя	Возраст	№ протокола	Диагноз	111 М. Е. пролана на литр мочи
Здоровые мужчины					
1	Х.	32	68	—	Отриц. »
2	М.	31	76	—	
Больные мужчины					
1	Е.	36	78	Декомпенсация сердца . . . . .	»
2	М.	27	79	Туберкулез легких . . . . .	»
3	И.	24	80	» . . . . .	»
4	К.	56	104	» . . . . .	»
5	Ш.	54	105	Катаральная желтуха . . . . .	»
6	П.	23	111	Малярия, 2 дня после приступа . . . . .	»
7	К.	50	113	Пневмония истекшая . . . . .	»
8	В.	46	114	Спинальная сухотка . . . . .	»
9	В.	39	120	Пневмония нижней доли . . . . .	»
10	К.	20	121	Эндокардит и полнартрит (t° 39°) . . . . .	»
11	О.	78	—	Гипертрофия простаты . . . . .	»

При специальных исследованиях я установил, что здоровый мужчина в среднем выделяет на литр мочи 10 М. Е. пролана. Количество в 111 М. Е. превосходит, следовательно, в 10 раз физиологическую величину.

Следующим вопросом был, *вызывают ли половые заболевания, разыгрывающиеся в генитальном аппарате, нормальные гормональные реакции.* Я исследовал (1) мочу мужчин с простой и осложненной гонореей (epididymitis и др.), мочу люэтиков, как и мужчин с паховой лимфогранулемой. Все опыты дали отрицательный результат.

Мне казалось важным установить, вызывают ли HV-реакции *туберкулезные процессы, появляющиеся в семенниках и их придатках.* Из 11 случаев в 10 реакция была отрицательной, в 1 случае HVR I была положительной, но не при инъекции нативной мочи, а лишь в случае мочи, концентрированной в 5 раз осаднением. Следует особенно отметить, что должна быть исследуема как нативная, так и в 5 раз концентрированная моча мужчин с туберкулезом гениталий, поскольку клинически особенно важно диагностическое отграничение их от опухолей семенников. Испробовано было, содержится ли в 1 л мочи 333—111 М. Е. пролана А. Из 11 случаев, как уже было только что сказано, 10 реагировали полностью отрицательно, и только в 1 случае были 333 М. Е. пролана А, но не 111 М. Е. в литре мочи (см. также стр. 309).

Как было ранее разъяснено (см. гл. 43), выпадение половой функции у женщины (тяжелые овариальные нарушения, климакс, postklimakterium, кастрация) ведет к повышенному выделению пролана А. Я исследовал поэтому также *мочу мужчин с сексуальными нарушениями*, как импотенция, истинная гомосексуальность<sup>1</sup>, случай евнухоидизма и гипергенитализма. Все опыты дали отрицательный результат. При этом исследовалась как нативная моча, так и моча концентрированная осаднением в 5 раз.

Таблица 49

*Экстрагенитальная карцинома у мужчины*

№	Имя	Возраст	№ протокола	Диагноз	111 М. Е. пролана в литре мочи
1	В.	—	59	Карцинома пищевода . . . . .	Полож.
2	С.	61	65	Карцинома челюсти . . . . .	Полож.
3	С.	—	66	Карцинома желудка . . . . .	Полож.
4	Н.	41	67	Карцинома желудка неоперирован. . . . .	Отриц.
5	В.	43	87	Карцинома желудка 9 дней <i>после</i> операции (резекции)	»
6	Ш.	53	106	Карцинома прямой кишки . . . . .	»
7	В.	49	107	Карцинома желудка . . . . .	»
8	К.	—	108	Карцинома желудка с гастрозвентеростомией . . . . .	»
9	Н.	59	119	Карцинома желудка 8 дн. пос. опер. . . . .	»
10	Н.	53	125	Карцинома желудка 10 дн. посл. опер. . . . .	»
11	Т.	69	126	Карцинома желудка . . . . .	»
12	Г.	29	127	Карцинома голени . . . . .	»
13	Б.	54	128	Карцинома прямой кишки . . . . .	»
14	Н.	66	129	Карцинома пищевода . . . . .	»
15	В.	61	130	Карцинома прямой кишки . . . . .	»
16	И.	31	132	Саркома пр. верхней части руки . . . . .	»
			(ср. 144)		
17	Н.	71	133	Карцинома висков . . . . .	»
18	Т.	63	134	Карцинома желудка . . . . .	»
19	Б.	52	138	Карцинома прямой кишки . . . . .	»
20	Л.	52	139	Карцинома бронха . . . . .	»
21	У.	59	140	Карцинома желудка . . . . .	»
22	А.	45	141	Карцинома желудка . . . . .	»
23	Н.	66	143	Карцинома пищевода . . . . .	»
24	В.	61	145	Карцинома прямой кишки . . . . .	»
25	Б.	77	146	Карцинома щеки . . . . .	»
26	Д.	72	147	Карцинома губы и желез . . . . .	Полож.
			(ср. 131)		
27	М.	46	199	Прогресс. карц. прямой кишки и простаты . . . . .	Отриц.
28	М.	58	200	Генерал. карцинома языка . . . . .	»

<sup>1</sup> Содержание *фолликулина* в моче гомосексуалистов мужчин не повышено [В. Brahn.: Klin. Wschg. 1, 504 (1931)].

*Настоящие опыты показали мне, что появление гормона созревания фолликулов (т. е. положительная HVR I) у мужчины крайне редко и что HVR I у мужчин много специфичней, чем у женщин.*

Каково же положение при экстрагенитальной карциноме у мужчины? Исследовались карцинома лица, языка, бронха, пищевода, желудка, прямой кишки и саркома плеча. Из 28 больных карциномой мужчин реакция была положительной 4 раза, т. е. в 14,3% случаев экстрагенитальной карциномы может быть показано повышенное выделение пролана, более 111 М. Е. (табл. 49). При этом возраст и локализация карциномы не играют никакой роли. Исследования показывают, что карцинома, как таковая, обуславливает и у мужчины повышенное выделение пролана. В то время как другие заболевания у мужчин крайне редко вызывают повышенные выделения пролана, при карциноме, как это мы только что видели, оно имеет место в 14,3% случаев.

#### **ИССЛЕДОВАНИЯ МУЖЧИН С КАРЦИНОМОЙ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ, В ОСОБЕННОСТИ С ОПУХОЛЯМИ СЕМЕННИКОВ**

В 4 случаях карциномы простаты я не нашел никакого увеличения выделения гормона в мочу. Совершенно иное положение при злокачественных опухолях семенников. Уже в первом случае, который я исследовал (2) в мае 1929 г., я нашел резкое изменение в пролановом балансе.

Дело касалось 30-летнего мужчины с опухолью семенника, величиной с гусиное яйцо, ретроперитонеальной опухолью, величиной почти с голову, и множественными легочными метастазами. Кожа имела своеобразную темную, подобную бронзе окраску, что, повидимому, указывало на изменения в надпочечниках. Нативной мочой этого мужчины я мог у инфантильных мышей дозами  $6 \times 0,4 \text{ см}^3$  вызвать триаду реакций передней доли, т. е. созревание фолликулов, течку, блютпункты и желтые тела. *Эта мужская моча проявляла, следовательно, те же гормональные реакции, что и моча беременных<sup>1</sup>. Этим наблюдением было принципиально показано, что и при опухолях половых органов у мужчины имеет место особое гормональное состояние.*

Дальнейшими исследованиями было выявлено, что опухоли семенника данного случая, по сравнению с положением дела при карциноме половых органов женщины, представляют следующие различия.

1. В то время как при карциноме половых органов женщин в мочу в повышенном количестве выделяется только гормон созревания фолликулов, при опухолях семенника в данном случае в моче можно было обнаружить в повышенном количестве как гормон созревания фолликулов, так и гормон лютеинизации (пролан А и В). Выделение гормона созревания фолликулов (А) при опухолях семенника данного случая было по меньшей мере в 5 раз сильнее, чем при карциноме половых органов женщины.

2. В то время как в ткани карциномы женщины методами имплантации и экстрагирования я или не находил пролана или обнаруживал только маленькие его количества (см. стр. 297 и 299), имплантация совсем маленьких кусочков (0,05—0,1 г) ткани злокачественной опухоли семенника давала положительные HVR I до III. Ткань опухоли, следовательно, содержит в 1 г по меньшей мере 20 М. Е. пролана А и В.

3. В то время как содержание пролана в передней доле гипофиза женщин с карциномой половых органов хотя и уменьшено (см. стр. 122), но каждый раз может быть показано имплантационной методикой, в передней доле гипофиза мужчины, умершего от злокачественной опухоли семенника, я не мог обнаружить присутствия пролана, хотя были имплантированы большие куски ткани.

После этого первого случая<sup>2</sup>, когда мною было показано, что при злокачественных опухолях семенников имеют место особенно интересные гормональные отно-

<sup>1</sup> Нельзя говорить о положительной реакции на беременность у больных опухолями, хотя мочой таких больных можно вызвать такие же гормональные реакции, что и с мочой беременных. Общее для обоих случаев — сильно повышенное выделение пролана. Целесообразнее говорить о пролановой реакции при опухолях.

<sup>2</sup> Этот случай был дан в мое распоряжение С. Г. Цондеком.

шения, я обратился к хирургам с просьбой о предоставлении мне этих редких самих по себе случаев.

До сих пор я исследовал 16 случаев. В 4 случаях диагноз клинически не был бесспорен (эти случаи не оперировались), так что я мог бы их оставить вне моего рассмотрения. В 12 случаях я имел бесспорные клинические указания. Диагноз злокачественных опухолей семенников был подкреплён в 10 случаях анатомически, в 11-м и 12-м случаях могли быть бесспорно обнаружены клинически и рентгенологически метастазы (2-й и 4-й случаи моих материалов).

Я не описываю эти случаи в порядке наблюдения, а располагаю их по их гормональным реакциям. Помимо регулярного исследования мочи на пролан, иногда исследовалась на пролан также кровь и гидроцефальная жидкость, затем моча на содержание фолликулина.

### **Злокачественные опухоли семенников с положительными HVR I—III в нативной моче**

*Случай 1. М., 30-летний мужчина с опухолью семенника величиной с гусиное яйцо, с ретроперитонеальной опухолью величиной с голову и множественными легочными метастазами. Пациент уже находился под клиническим наблюдением по случаю метастазов (С. Г. Ц о н д е к). Гормональный анализ:* а) моча: при инъекции нативной мочи ( $6 \times 0,2$  и  $6 \times 0,4$  см<sup>3</sup>) у инфантильных мышей наступила HVR I до III; многократные исследования давали тот же результат (следовательно, в 1 л мочи по меньшей мере было 833 М. Е. пролана А и В); б) *ткань опухоли:* при имплантации ткани опухоли семенника погибли все мыши; после обезвреживания эфиром (см. стр. 363) имплантацией маленьких кусочков (0,05—0,1 г) ткани опухоли были вызваны HVR I—III; в) *гистофиз:* имплантация передней доли (даже больших кусочков) не дала никаких гормональных реакций. *Гистологическое исследование.* Сильно распавшаяся опухоль семенника обнаружила в исследованных кусочках альвеолярное строение с крупными клетками (А ш г е й м). Картина легочных метастазов вынудила заподозрить хорионэпителиому. Проф. П и к (Pick), которому был предложен этот препарат, высказался против диагноза хорионэпителиомы. В последующих срезах опухоли семенника через блоки А ш г е й м провел анатомическое исследование и нашел хорионэпителиоматозные составные части!

*Случай 2. К., возраст 33 лет. Опухоль семенника величиной с гусиное яйцо, рентгенологически показаны метастазы в легком. Секция не была разрешена. Случай был клинически наблюден проф. У н г е р о м (больница Вирхова). Гормональный анализ:* а) моча: при инъекции нативной мочи—положительные HVR I—III; б) *жидкость водянки яичка:* за 3 недели до смерти была предпринята пункция в водяночно-кровяную грыжу возле опухоли семенника, при инъекции этого пунктата мыши погибли. После применения метода обезвреживания эфиром животные остались живыми и проявили после впрыскивания  $6 \times 0,2$  см<sup>3</sup> положительные HVR I—III (следовательно, в литре — 830 М. Е. пролана А и В). В этом случае я не мог произвести анатомического исследования. Что здесь имела место злокачественная опухоль семенника с множественными метастазами, это вне сомнения.

*Случай 3. Х., 40 лет. В 1930 г. опухание левого семенника. 12/III 1931 г. был помещен в больницу Вирхова (отд. проф. У н г е р а). Была левосторонняя опухоль семенника величиной с кулак. Легкие не затронуты. 16/III пункция семенника (водяночно-кровяной грыжи). О биологическом результате исследования этого пунктата см. ниже. Пациент подвергался вначале обработке рентгеновскими лучами, после чего 4/VI 1931 г. опухоль была удалена. 1/X 1931 г. — летальный исход. Гормональные анализы:* а) моча: при инъекции нативной мочи — положительные HVR I—III (330 М. Е. пролана А и В в литре); б) *жидкость водянки яичка:* при инъекции обезвреженной эфиром этой жидкости ( $6 \times 0,15$  см<sup>3</sup>) — положительные HVR I—III (1110 М. Е. пролана А и В в литре). *Гистологическое исследование* (проф. А н д е р с): хорионэпителиома; тератойд.

### **Злокачественные опухоли с отрицательными HVR I—III в нативной моче и положительными HVR I—III в моче, концентрированной осаждением в 5 раз**

*Случай 4. Х., 44 лет. Клинически бесспорный диагноз злокачественной опухоли семенника с множественными метастазами. Гормональные анализы:* Моча. Нативная моча, при инъекции  $6 \times 0,4$  см<sup>3</sup> HVR I—III полностью отрицательные. *Осаждение гормона из мочи:* при инъекции  $6 \times 0,3$  см<sup>3</sup> мочи, концентрированной в 5 раз осаждением, — положительные HVR I, II и III (следовательно 111 М. Е. пролана А и В в литре мочи).

Анатомически исследовать опухоль, к сожалению, не было возможности.

### **Злокачественные опухоли семенников с положительной HVR I в нативной моче и положительными HVR I—III в моче, концентрированной осаждением в 5 раз**

*Случай 5. К., 43 года. В 1922 г. экстирпован правый семенник (д-р Г е й в а р д) по случаю безболезненной опухоли величиной в вишню. Гистологическое исследование, проведенное проф. Максом К о х о м, выявило крупно-круглоклеточную саркому. В сентябре 1931 г. помещен в больницу Моабит (Борхардта), где была установлена большая опухоль в верхней части живота. При лапоротомии была констатирована ретроперитонеальная опухоль, так что возможна была лишь пробная экцизия из опухоли. *Гистологическая картина* (проф. Я ф ф е): клетки опухоли соответствовали крупно-круглоклеточной саркоме, первичным очагом которой мог быть семенник. *Гормональный анализ.* Моча: нативная моча, при инъекции  $6 \times 0,4$  см<sup>3</sup> — HVR I положительная, HVR II и III, напротив, отрицательные. *Осаждение гормона из мочи:* при инъекции  $6 \times 0,3$  см<sup>3</sup> мочи, концентрированной в 5 раз осаждением, положительные HVR I—III у инфантильной мыши (следовательно, 110 М. Е. пролана А и В в литре мочи).*



Гормональные анализы возобновлены спустя 3 месяца при сильном развитии болезни и ухудшении общего состояния. На этот раз при инъекции нативной мочи — отрицательные реакции; при инъекции мочи, концентрированной осаждением в 5 раз, положительная HVR I, но отрицательные HVR II и III. Эти исследования показывают, что с прогрессированием болезни и ослаблением жизненных сил выделение гормонов количественно понижается. Такое же состояние я мог отметить и при карциноме половых органов женщины (см. стр. 292). В то время как в приведенном случае при первом анализе мочи можно было обнаружить 250 М. Е. гормона созревания фолликулов и 110 М. Е. гормона лютеинизации, второй анализ, проведенный спустя 3 месяца, показал в моче наличие 110 М. Е. пролана А и не обнаружил более пролана В.

### Злокачественные опухоли семенников с положительной HVR I в нативной моче, но с отрицательными HVR II и III в моче, концентрированной осаждением в 5 раз

Случай 6. Т., 34 года. 21/XI 1929 г. проф. Розенштейном (Еврейская больница) была удалена свободно передвигающаяся в полости живота опухоль величиной со страховое яйцо (злокачественная опухоль семенника в животе). Быстрые метастазы, в июне 1930 г. вследствие ретроперитонеальных опухолей появилось правостороннее закрытие уретры и гидронефроз. Гормональные анализы мочи были проведены через 16 дней после операции. На основе клинического течения этого случая трудно допустить, что уже при операции существовали ретроперитонеальные метастазы. Гормональные анализы. Моча<sup>1</sup> как при инъекции нативной, так и концентрированной осаждением в 5 раз мочи — HVR I положительная, HVR II и III при обоих методах — отрицательные, следовательно, обнаруживается лишь пролан А. Гистологическое исследование (опухоль была предоставлена в наше распоряжение): дело касалось крупноклеточной эпителиальной опухоли с многочисленными некрозами. Disgerminom (seminom) — по Роберту Мейеру.

Случай 7. С., 48 лет. 29/IX 1931 г. (проф. А. В. Мейер, Вестэнд) операция, экстирпация семенника по случаю опухоли последнего. За день до операции исследована моча. — Гормональные анализы: при инъекции нативной и концентрированной осаждением в 5 раз мочи — положительная HVR I, но HVR II и III — отрицательные, следовательно, обнаруживался лишь пролан А. (Примечание: было найдено яйцо по пути в трубу, именно в фимбриях). Гистологическое исследование: крупноклеточная эпителиальная опухоль (карцинома, seminom) с распространенными некрозами (не вполне типичный disgerminom по Роб. Мейеру).

### Злокачественные опухоли с отрицательными HVR I—III

Случай 8. Г., 51 год. Экстирпация семенника по случаю опухоли семенника (больница диаконисс, Данциг). Моча перед операцией была мною изучена гормонально. Опухоль семенника была мне переслана в свежем состоянии, так что исследование ткани опухоли было возможно. а) моча: все реакции отрицательны (с нативной мочой и мочой, концентрированной осаждением в 5 раз); моча поэтому содержит меньше чем 111 М. Е. пролана. Ткань опухоли: ткань опухоли после обезвреживания эфиром имплантирована из различных частей опухоли. При пересадке возрастающих количеств ткани (0,05—0,5 г) инфантильным мышам и крысам — отрицательные HV-реакции. Гистологическое исследование: крупноклеточная эпителиальная опухоль (карцинома, seminom).

Случай 9. Г., 30 лет. Экстирпация семенника по случаю опухоли размером в два кулака (проф. Г о р б а н д т, Городская больница). Анализы мочи перед операцией. И в этом случае в мое распоряжение была предоставлена свежая опухоль. Гормональные анализы: а) моча: инъекция нативной мочи (до  $6 \times 0,5 \text{ см}^3$ ) у 11 мышей без результата. Отрицательный результат получен и с мочой, концентрированной в 5 раз осаждением; б) сыворотка: в этом случае была также испытана на пролан сыворотка (до  $6 \times 0,2 \text{ см}^3$ ); результат — отрицательный; в) ткань опухоли: после обезвреживания ткани опухоли посредством эфира инфантильным мышам (8 животных) была имплантирована в возрастающих количествах ткань из различных частей опухоли: результат — отрицательный. Гистологическое исследование: крупноклеточная эпителиальная опухоль, карцинома (seminom, disgerminom).

Случай 10. Ш., 66 лет. Осенью 1929 г. экстирпирована правосторонняя опухоль семенника. Быстро наступил рецидив. 19/VII 1930 г. помещен в больницу Вирхова (отд. проф. Унгера), где была установлена пагноившаяся опухоль, достигающая заднего прохода и покрывающая правую часть мошонки. Пробная экцизия выявила рецидив карциномы семенника. За 14 дней до летального исхода была анализирована моча. При секции были установлены метастазы в бедре и в легких. Гормональные анализы: а) моча: исследование нативной мочи на пролан дало отрицательный результат; в этом случае моча была испытана на инфантильных крысах; при инъекции до  $6 \times 1 = 6 \text{ см}^3$  (после обезвреживания эфиром) — отрицательный результат. Фолликулин: инъекция нативной мочи (до  $4 \text{ см}^3$ ) кастрированной взрослой мыши; результат отрицательный; б) кровь: инъекция до  $6 \times 1 = 6 \text{ см}^3$  сыворотки инфантильным мышам; результат на пролан отрицательный. В этом опыте сыворотку испытывали также на крысах. Инъекция до  $5 \times 2 = 10 \text{ см}^3$  сыворотки (взболтанной с эфиром) дала результат отрицательный (кровь содержала меньше чем 100 К. Е. пролана). Фолликулин: инъекция до  $3 \text{ см}^3$  сыворотки кастрированным инфантильным мышам; результат — отрицательный.

Случай 11. В., 62 года. 3 года тому назад, как утверждает больной, была травма левого семенника. Уже  $1\frac{1}{2}$  года опухание семенника, в последнее время стремительно увеличивающееся. Операция 6/XI (Б о р х а р д т, больница Моабит), односторонняя кастрация. Очень мягкая опухоль, величиной с гусиное яйцо, в которую погружен весь левый семенник. Нормальной ткани семенника нет. Гормональные анализы в этом случае начаты были лишь через 12 дней после операции. Моча: при инъекции нативной мочи и мочи, концентрированной в 5 раз осаждением, — отрицательный результат. У одной мыши на

<sup>1</sup> В этом случае мочу исследовали на фолликулин. Инъекция  $6 \times 1,0 = 6 \text{ см}^3$  кастрированной мыши дала отрицательный результат.

сериальных средах были обнаружены увеличенные фолликулы, в то время как влагаллициный мазок не указывал на какую-нибудь стадию разрастания. Здесь, следовательно, было лишь раздражение (Reiz), которое еще не привело к освобождению фолликулина из увеличенных фолликулов. Опыт поэтому нужно рассматривать, как отрицательный. Нужно отметить, что и при инъекции инфантильным крысам  $3 \text{ см}^3$  мочи пролановая реакция не могла быть вызвана. *Фолликулин*: инъекция (до  $5 \text{ см}^3$ ) взрослым кастрированным мышам дала отрицательный результат. Возобновленное исследование мочи спустя 14 дней показало те же результаты.

*Случай 12.* К., 49 лет. Опухоль величиной с кулак правого семенника. а) моча: все реакции отрицательны (нативной мочи и мочи, концентрированной осаждением в 5 раз); моча содержала поэтому меньше чем 111 М. Е. пролана; б) *ткань опухоли*: имплантация ткани, взятой из различных частей опухоли после обезвреживания эфиром. Даже после пересадки больших кусков ткани — отрицательная пролановая реакция. *Гистологическое исследование*: крупноклеточная эпителиальная опухоль (карцинома, disgerminom).

Таблица 50 дает обзор гормональных реакций описанных 12 случаев. В дальнейшем считаем необходимым изложить выводы, которые я в свое время сделал из приведенных наблюдений.

#### Гормональный диагноз злокачественных опухолей по моче

1. Можем ли мы гормонально по моче диагностировать злокачественную опухоль семенника? На этот вопрос, как общепринято, нужно ответить отрицательно, так как есть злокачественные опухоли семенников (случаи 8—12), при которых все пролановые реакции отрицательны.

2. Может ли быть использовано диагностически обнаружение HVR II и III в моче? На этот вопрос нужно ответить утвердительно. Если бы мы могли инъекцией нативной мочи мужчины (до  $6 \times 0,5 \text{ см}^3$  мочи, взболтанной с эфиром) у инфантильной мыши вызвать блютункты или желтые тела, то при наличии *определенного поражения в семеннике можно ставить диагноз «злокачественная опухоль семенника»*. Если получим эти реакции не с нативной мочой, а лишь с мочой, концентрированной в 5 раз осаждением, то мы могли бы и эти данные использовать диагностически, т. е. наличие 333 и даже 111 М. Е. пролана в литре мочи будет указывать на присутствие злокачественной опухоли семенника. *Конечно, только положительные реакции (HVR II и III) могут быть использованы диагностически.*

3. Может ли быть использована диагностически также HVR I? Мы уже выше изложили, что HVR I у мужчины немного специфичней, чем у женщины, так что до сих пор эта реакция мною была установлена в нативной моче только при злокачественной опухоли семенника. В моче, концентрированной осаждением гормона, я нашел HVR I один раз у одного мужчины с туберкулезом придатка семенника. *Я мог бы осторожно сказать, что обнаружение HVR I в нативной моче (следовательно 333 М. Е. пролана А на литр) наводит на подозрение о наличии злокачественной опухоли семенника.* Положительная HVR I в концентрированной в 5 раз моче (111 М. Е. пролана А) не должна быть диагностически использована (о дальнейшем см. стр. 310).

#### Гормональный диагноз злокачественных опухолей семенника по жидкости водянки яичка

В двух случаях я мог исследовать жидкость водянки яичка (симптоматическая водяночно-кровяная грыжа) (случаи 2 и 3). Инъекцией обезвреженного эфиром пунктата можно было вызвать в обоих случаях HVR I—III и показать наличие 1 000 М. Е. пролана А и В на литр. Эти данные могут быть учтены для диагноза «злокачественная опухоль семенника». Как мне любезно сообщил проф. А н д е р с (патологический институт больницы Вирхова), он не мог при применении обычной цитологической методики найти основание для признания злокачественной опухоли, так как клетки опухоли не были обнаружены в пунктате. Следовательно, в этих обоих случаях *описанная гормонально-биологическая методика превосходит до сих пор употребляемую в патологической цитологической методике для обнаружения опухоли по жидкости из тела.*

*Положительное выпадение HVR II и III с пунктатом семенника может быть использовано диагностически. Я не могу еще сказать, может ли быть использована также и положительная HVR I пунктата семенника.*

*Из отрицательных реакций не следует делать никаких диагностических заключений.*

## Гормональные исследования на злокачественные опухоли

№	Имя	Возраст	Анатомический диагноз	Анализ нативной мочи /333 прозана на литр)			Анализ мочи концентрирован. в 5 раз путем осаждения гормона (111 М. Е. пролана на литр)			Анализ крови	Анализ пунктата водянки яичка	Анализ ткани опухоли	Анализ передн. доли гипофиза	Другие исследования
				I	II	III	I	II	III					
1	М.	30	Крупноклеточная опухоль (seminom) с хорионэпителиоматозными частями . . . . .	Полож.	Полож.	Полож.	—	—	—	—	—	HVR I—III полож.	Отриц.	—
2	К.	33	Анатомически не исследована . . . . .	Полож.	Полож.	Полож.	—	—	—	—	HVR I—III полож.	—	—	—
3	Х.	39	Хорионэпителиома . . . . .	Полож.	Полож.	Полож.	—	—	—	—	HVR I—III полож.	—	—	—
4	Х.	44	Анатомически не исследована . . . . .	Отриц.	Отриц.	Отриц.	Полож.	Полож.	Полож.	—	—	—	—	—
5	К.	43	Крупноклеточная опухоль 1	Полож.	Отриц.	Отриц.	Полож.	Полож.	Полож.	—	—	—	—	—
6	Т.	34	Крупноклеточная эпителиальная опухоль Карцинома. Disgerminom . . .	Отриц.	Отриц.	Отриц.	Полож.	Отриц.	Отриц.	—	—	—	—	—
7	С.	48	Крупноклеточная эпителиальная опухоль. Карцинома. Как disgerminom не вполне типична . . .	Полож.	Отриц.	Отриц.	Полож.	Отриц.	Отриц.	—	—	—	—	Фолликули в моче отриц.
8	Г.	51	Крупноклеточная эпителиальная опухоль. Карцинома. Disgerminom . . . .	Полож.	Отриц.	Отриц.	Полож.	Отриц.	Отриц.	—	—	—	—	Яйцовфимбрияз
9	Г.	30	Крупноклеточная эпителиальная опухоль. Карцинома. Disgerminom . . . .	Отриц.	Отриц.	Отриц.	Отриц.	Отриц.	Отриц.	—	—	—	—	—
10	Ш.	66	Карцинома . . . . .	Отриц.	Отриц.	Отриц.	Отриц.	Отриц.	Отриц.	Отриц.	—	—	—	Фолликули в моче отриц.
11	В.	52	Крупноклеточная эпителиальная опухоль. Карцинома. Disgerminom . . . .	Отриц.	Отриц.	Отриц.	Отриц.	Отриц.	Отриц.	—	—	—	—	Фолликули в моче отриц.
12	К.	49	Крупноклеточная опухоль. Disgerminom . . . . .	Отриц.	Отриц.	Отриц.	Отриц.	Отриц.	Отриц.	—	—	—	—	—

Повторные гормональные анализы мочи через 3 месца.

## Гормональный диагноз злокачественных опухолей семенника по ткани опухоли

В то время как путем имплантации и экстрагирования ткани злокачественной опухоли я не мог обнаружить пролан или находил его только в ничтожных количествах (см. стр. 297 и 367), при злокачественной опухоли семенника мы имеем другое положение. Здесь уже в первом случае я мог (13/VII 1929 г.) путем имплантации совсем маленьких кусочков опухоли (0,05 и 0,1 г) после обезвреживания эфиром вызвать HVR I—III, следовательно, показать наличие в грамме ткани по меньшей мере 20 М. Е. пролана А и В. Такое же состояние могли отметить и Гайдрих, Фельс и Маттис (Matthias) (3) при очень детально изученном случае тестикулярной хорионэпителиомы. Отрицательная же пролановая реакция при испытании вещества опухоли (disgerminom) не говорит против наличия злокачественной опухоли семенника (см. случаи 8, 9 и 12).

## Пролан в передней доле гипофиза при злокачественной опухоли семенника

До сих пор я мог регулярно обнаруживать наличие пролана в гипофизах мужчин (даже старше 80 лет) при имплантации 5—50 мг (см. стр. 122). Первый отрицательный результат в отношении содержания гормона в гипофизе мужчины я получил в том первом случае злокачественной опухоли семенника. Здесь и пересадка больших кусочков ткани прошла полностью отрицательно. Эти данные находятся в полном согласии с наблюдением Фельса, Гайдриха и Маттиса при их случае тестикулярной хорионэпителиомы. Здесь, следовательно, имеют место отношения, аналогичные тем, что и у беременных женщин, гипофиз которых также оказывается лишенным пролана (Филипп, Цондек, Фельс). В литературе часто дискутируется вопрос, гипофизарного или плацентарного происхождения сильное увеличение количества гормона, наступающее при беременности. Трудно себе представить, почему функция передней доли гипофиза должна быть при беременности выключена. Еще трудней это представить при злокачественной опухоли семенника. Уменьшение содержания пролана в гормональной железе само по себе не говорит о потере ею функции (подробнее см. в гл. 36).

## Проплаповая реакция и вид опухоли при злокачественной опухоли семенника

Какие опухоли семенника дают исключительно пролановую реакцию? Суждение об опухоли семенника затруднительно даже и для опытных патологов, в особенности, когда опухоли семенника не исследуются в различных своих частях. Так, Кауфман мог при хорионэпителиоме семенника (которую он вначале считал за чистую хорионэпителиому) обнаружить в конце концов путем тщательного исследования всей опухоли тератоматозные составные части. Вполне возможно, что и в нашем материале при тщательном исследовании не только первичной опухоли, но и всех метастазов, можно было бы обнаружить еще тератоидные или хорионэпителиомоподобные части, в то время как в первичной опухоли в ее главных кусках могли быть опознаны лишь крупноклеточные эпителиальные части.

Как и в моих случаях хорионэпителиомы (случай 1 и 3), так и в случае <sup>1</sup> Гайдриха, Фельса и Маттиса (хорионэпителиома с тератоматозными долями) могли быть выявлены HVR I—III путем инъекции нативной мочи. Отсюда уже можно заключить, что хорионэпителиома семенника ведет к повышенному выделению пролана А и В. В докладе (4) на заседании Биологического общества в Вене (15/IV 1929), обращая внимание на сильно повышенное выделение пролана при хорионэпителиоме у женщины, я сказал: «Было бы очень интересно испытать мочу мужчин больших хорионэпителиомой, чтобы таким образом можно было показать биологическую идентичность этих эпителиом». Несколькими неделями позже я мог исследовать первый случай злокачественной опухоли семенника с сильно повышенным выделением пролана (А и В) (май 1929 г.), последующее анатомическое исследование которой (см. стр. 304) показало хорионэпителиоматозные части опухоли. Мы можем теперь с уверенностью допустить биологическую идентичность этой эпителиомы у мужчины и женщины. Однако мы должны при этом сделать одно ограни-

<sup>1</sup> Опубликованные за это время многочисленными авторами случаи будут описаны в следующей главе.

чение, что массовое выделение пролана, так характерное для хорионэпителиомы, может возникнуть и при других злокачественных опухолях семенников.

Я имел возможность исследовать экспериментальную опухоль семенника у кролика Брауна и Пирса (Braun a Pearce) из Рокфеллеровского института. Эта опухоль как в своем клиническом течении (метастазирование), так и по анатомической структуре (крупноклеточная карцинома), подобна человеческой опухоли семенника, если вообще можно сравнивать между собою опухоли животных и человека. Благодаря помощи института Роберта Коха я мог изучить мочу кроликов больных опухолью и анализировать гормонально первичную опухоль и метастазы. Все опыты дали отрицательный результат. Так как животные в гормональном отношении, как я уже разъяснил в гл. 37, ведут себя существенно иначе, чем человек, я не могу из этих отрицательных данных вывести каких-либо заключений для рассматриваемой проблемы.

### СРАВНЕНИЕ С НАБЛЮДЕНИЯМИ О ВЫДЕЛЕНИИ ГОРМОНА ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ СЕМЕННИКА, ИМЕЮЩИМИСЯ В ЛИТЕРАТУРЕ

Через журнал «Der Chirurg» (1930 г., Н. 23) я обратился к хирургам с просьбой исследовать при каждой злокачественной опухоли семенника вопрос о выделении гормона, так как всякий из исследователей не имеет в своем распоряжении достаточно материала по этим, к счастью, редким заболеваниям. В истекшие годы этому вопросу уделяли, отрадно отметить, большое внимание. В литературе разными авторами уже описаны 142 случая, так что я на основе этих наблюдений мог расширить или скорректировать свои прежние заключения.

Выделяется ли пролан в повышенном количестве также у здоровых мужчин при доброкачественных заболеваниях семенников? Фергюзон (5), исследуя 100 случаев со всеми, какие только возможны, доброкачественными заболеваниями семенников, не нашел ни разу выделения 100 М. Е. пролана А на литр мочи. (Фергюзон при своем большом материале, в основном, занимался выделением пролана А.) Кегель (Johns Hopkins)<sup>1</sup> у 85 здоровых мужчин также не нашел никакой положительной HVR I. Бранч (Branch)<sup>1</sup> (городской госпиталь в Бостоне) у 500 мужчин видел лишь 2 раза повышенное выделение пролана, именно при злокачественных опухолях семенников. В противоположность этому стоят наблюдения Брюль (Brühl) (6), который в 6 случаях туберкулеза семенников и их придатков 3 раза мог вызвать HVR I путем инъекции пативной мочи и 4 раза инъекцией мочи, концентрированной осаждением спиртом в 6 раз. В то время как американские авторы в их столь большом материале никогда не находили повышенного выделения пролана А при доброкачественных заболеваниях семенника, Брюль наблюдал, следовательно, из 6 случаев 3 раза выделение 330 М. Е. пролана А на литр мочи. Данные Брюля мне не совсем понятны. Все же они призывают к осторожности, тем более, что я сам, как это было раньше указано (см. стр. 302), из 11 случаев туберкулеза семенника и его придатков один раз мог выявить наличие 111 М. Е. пролана А в литре.

*Вид опухоли и выделение пролана.* Приводимые ниже наблюдения из литературы я суммировал в таблице 51. Фергюзон свой большой материал (117 злокачественных опухолей семенника) представил только суммарно, так что этот материал не может быть приведен в виде таблицы. Моя идея, что путем обнаружения пролана можно не только ускорить диагностику злокачественной опухоли семенника, но и выяснить взаимоотношения между видом опухоли и выработкой гормона, кажется оправданной после исследований Фергюзона (см. стр. 308). И все же, хотя исследования Фергюзона построены на моем ходе мыслей, я отношусь немного скептически к тому, что можно так детально определить анатомическое строение опухоли по выработке и выделению гормона. Фергюзон дает следующие цифры:

Характер опухоли	Содержание пролана А в литре мочи (в М. Е.)
Хорионэпителиома . . . . .	100 000 и выше (по другим авторам)
Эмбриональная аденокарцинома . . . . .	10 000—40 000
Эмбриональная карцинома с лимфоидной стро- мой . . . . .	2 000—10 000
Семинома . . . . .	400— 2000
Тератома «with adult features» . . . . .	50—500

<sup>1</sup> Цитировано по Фергюзону.



В противоположность Фергусону, я в 5 случаях крупноклеточной карциномы семенника (дисгерминома) нашел меньше чем 111 М. Е. пролана на А в литре, что было подтверждено также и Боллагом. При имплантации ткани опухоли (дисгерминомы) я получил в 3 случаях отрицательные результаты, т. е. в ткани опухоли не был обнаружен пролаг. Эта отрицательная черта дисгерминомы в отношении содержания и выделения пролана соответствует особому виду этой опухоли, которая по Роберту Мейеру должна происходить из неполноценного клеточного материала, относящегося ко времени отсутствия половой дифференцировки половых желез. В этих случаях, следовательно, низкое содержание пролана А в моче не говорит против наличия злокачественной опухоли. Теперь уже может считаться достоверным, что хорионэпителиома или тератома семенника с хорионэпителиоматозными включениями ведут к сильно увеличенной выработке и массовому выделению пролана А и В, так что в литре мочи могут быть 100 000 М. Е. и большее количество гормона, которое мы находим и при хорионэпителиоме у женщины. Эта сильно повышенная экскреция может наступить случайно и при другого вида опухолях. Так, Гамбургер описывает случай карциномы в тератоме (метастазы-аденокарцинома) с содержанием даже в 150 000 М. Е. пролана А и В, и один случай кистообразной аденокарциномы (табл. 51) с выделением 5 000 М. Е. пролана А и 3 000 М. Е. пролана В.

На основе анализов мочи на пролан можно дать патологам важные указания, так что при основном анатомическом исследовании первичной опухоли и метастазов можно, повидимому, разъяснить некоторые неточности. Анатомическая классификация опухолей семенника еще очень трудна, так что Оберндорффер в руководстве Гепке-Любарша по этому поводу написал следующее: «Едва ли имеется еще такая глава патологической анатомии или гистологии, разработка которой вызывала бы большую неудовлетворенность, чем глава об опухолях семенника. Старания самых известных исследователей провести классификацию этих опухолей на основе истории развития этих тканей не утешительны по своему результату». Я думаю, что комбинация гормонального и анатомического исследования будет иметь всегда большое значение для вопроса классификации опухолей семенников. Пробные шаги в этом направлении во всяком случае уже сделаны.

*Гормональный анализ злокачественных опухолей семенника по моче.* Всеми был подтвержден мой вывод, что вызывание HVR II или III мужской мочой нативной или концентрированной осаждением спиртом в 5 раз, т. е. обнаружение в литре мочи 333 и также 111 М. Е. пролана А и В, — указывает на присутствие злокачественной опухоли семенника. Можем ли мы использовать диагностически также и повышенное выделение пролана А? Здесь должно быть, кроме того, отмечено, что хотя и очень редко, но и при доброкачественных поражениях семенника (туберкулез) может быть найдено повышенное выделение пролана А до 111 М. Е. на литр и затем, что при злокачественных опухолях семенника может присутствовать и менее 111 М. Е. пролана А на литр. В моей последней работе (2) я писал, о чем было отмечено на стр. 306, что я потому должен соблюдать осторожность, что выявление 333 М. Е. пролана А в литре мочи дает повод к подозреванию злокачественной опухоли и что выявление 111 М. Е. не должно быть использовано диагностически. Это положение я и сейчас должен лишь мало изменить. Обнаружение 333 М. Е. пролана А может лишь укрепить в нас подозрение и говорит с большей лишь вероятностью, но не уверенностью, о злокачественной опухоли семенника. Обнаружение же наличия 111 М. Е. в целях осторожности не должно быть использовано диагностически. Еще раз нужно подчеркнуть, что показательно только положительное обнаружение гормона, но не отсутствие повышенного его выделения. Существуют злокачественные опухоли (в особенности дисгерминомы), при которых выделение пролана никак не повышено!

Выделение пролана А, однако, приобретает несомненно диагностическую ценность, когда гормон появляется в моче в более сильных концентрациях. Содержание пролана в мужской моче, по моим анализам (см. стр. 301), достигает в среднем 10 М. Е. на литр. Повышение до 330 М. Е., как мы только что видели, может случайно произойти и при незлокачественных нарушениях. Но если содержание гормона возрастает дальше, то это говорит за злокачественную опухоль семенника. Я пола-

гаю, что мы должны приписать диагностическое значение как минимуму 500 М. Е. пролана А на литр мочи. Диагноз будет тем верней, чем выше содержание пролана в моче. Мужскую мочу нужно, следовательно, (как это мы делали и для пузырного заноса и хорионэпителиомы у женщины) титровать на инфантильных мышах по содержащую в ней пролана (методику см. на стр. 366). Выявление наличия повышенного выделения пролана А должно быть важным вспомогательным диагностическим средством для раннего диагноза злокачественной опухоли семенника. Я еще раз подытоживаю:

1. Наличие 111 М. Е. пролана В в литре мочи (обнаруживание HVR II или III) указывает (при наличии поражения в семеннике) на злокачественную опухоль семенника.

2. Наличие по меньшей мере 500 М. Е. пролана А и выше в литре мочи также может быть использовано диагностически. Диагноз будет тем верней, чем выше содержание пролана А. При этом необходимо повторное исследование мочи, однократное же повышение выделения пролана А должно быть использовано с осторожностью.

3. Отсутствие повышенного выделения пролана А и В не говорит против наличия злокачественной опухоли.

*Выделение пролана и прогноз.* Существенное усиление выделения пролана, в особенности появление пролана В, прогностически неблагоприятно и говорит, как это вытекает и из литературы, за метастазирование. Важен факт, установленный Фергюзоном, что в тех случаях, когда облучение опухолей семенника не оказало никакого влияния на выделение гормона, т. е. содержание пролана не уменьшалось заметно, все больные погибали. Снижение выделения пролана, по Фергюзону, является прямым мерилем чувствительности опухоли по отношению к радио. Однако, вместе с тем я могу напомнить, что облучение ведет к выключению функции семенника (кастрация рентгеном) и через это может усиливать выделение пролана А (см. стр. 286). Только сильное повышение выделения пролана А может, следовательно, быть прогностически оценено неблагоприятно. Падение выделения пролана должно быть рассматриваемо как благоприятный симптом, когда оно возникает в результате терапии (экстирпация опухоли, рентгеновское облучение). Если же, однако, уменьшение или исчезновение выделения пролана наступает внезапно без терапевтических мероприятий, то это указывает, что защитная реакция тела ослабла, что карцинома в борьбе с организмом одержала верх (см. случай 5 моего материала), и что прогноз неблагоприятен. Падение выделения пролана А может быть, следовательно, учтено прогностически лишь в связи с клиническим наблюдением как результат терапевтических мероприятий; уменьшение выработки пролана должно оцениваться благоприятно, внезапное падение без терапевтических мероприятий является клинически угрожающим признаком.

*Гинекомастия и опухоль семенника.* Иногда у мужчин с злокачественными опухолями семенников находят гинекомастию (образование грудей, похожих на женские). Тут желательно было бы произвести детальный анализ крови мочи на фолликулин, чтобы ближе выяснить значение этого гормона для развития грудных желез у людей. Наблюдения в этом отношении до сих пор неоднородны. В то время как Гайдрих, Фельси и Маттиас, как и Франк находят повышенное выделение фолликулина в мочу, Гамбургер не мог обнаружить фолликулярного гормона в моче.

Содержание фолликулина в крови у мужчин с гинекомастией не было до сих пор исследовано.

Франк в одном случае нашел фолликулин в ткани опухоли, что однако неспецифично для опухоли семенника, так как содержание фолликулина в ткани карциномы вообще повышено (см. стр. 78).

Если у мужчины наступают изменения в грудных железах, то нужно тотчас же количественно проанализировать мочу на содержание пролана, что, по моему мнению, даст возможность очень рано установить существование злокачественной опухоли семенника или экстрагенитальной опухоли (хорионэпителиомы). Гинекомастия впрочем присутствует лишь в некоторых случаях опухоли семенника, она может быть также совершенно безвредной по природе. Для дифференциации диагноза несомненно не лишена значения титрация на пролан.

## Гормональные исследования опухолей семенников, произведенные другими авторами

Автор	Возраст пациента	Анатомический диагноз	Моча						Ткань опухоли			Гормональные исследования	Примечания	
			нативн.			конц. в 5 раз								
			I	II	III	I	II	III	I	II	III			
Гайдрих. Фельс. Маттиас . . . .	35	Хорионэпителиома, тератома	+	+	+					+	+	+	Имплантиция гипофиза — отриц.; в моче до 33 300 М. Е. пролана А. и В. 250 М. Е. фолликулина в литре	Гинекомастия
Геди . . . . .	22	Хорионэпителиома	+	+	+									Гинекомастия
Шевассу . . . . .	38	Эмбриональная опухоль с гнездами хорионэпителиомы	+	+	+								25 дней после удаления опухоли, отриц. реакция по моче	Гинекомастия, быстро исчезнувшая после операции
Клемперер . . . .		Хорионэпителиома												
Франк . . . . .		Хорионэпителиома	+	+	+								В моче много фолликулина	Гинекомастия
Франк . . . . .		Хорионэпителиома	+	+	+									Экстракт из ткани опухоли содержит фолликулин
Гамбургер . . . .	20	Тератома семенника с метастазами	+	+	+								В литре мочи 40 000 М. Е. пролана А—2 000 М. Е. В и 200 М. Е. фолликулина	
Гамбургер . . . .	41	Эмбриома семенника	+	+	+								В моче нет фолликулина	Гинекомастия
Гамбургер . . . .	20	Карцинома в тератоме. Метастазы. Аденокарцинома	+	+	+								В моче до 150 000 М. Е. пролана А и В	Экстракт из метаст. желез. 1 г=100 М. Е. пролана А и В

Бек . . . . .	28	Эмбриональная опухоль — част. аденоматозная	+	+	+									Плевральный экссудат; HVR I—III полож.; импл. ткани печени: HVR I и III полож.	Сильная гиперпигментация кожи
Брюль . . . . .	26	Аденокарцинома	+	+	+										HVR II и III сделались полож. лишь на протяж. болезни
Гамбургер . .	22	Аденокарцинома кистовидная сосочковидная?	+	+	+									В литре мочи 5 000 М. Е. пролана А и 3 000 М. Е. пролана В	
Брюль . . . . .	19	Медуллярная карцинома	+	+	+					+	+	+		В литре мочи: 33 000 М. Е. пролана А и 7 000 М. Е. пролана В	Профан А временами свыше 100 000 М. Е. в литре
Гамбургер . . .	34	Опухоль семенника с метастаз. (анатомически не исследована)						+	+	+					После рентген. облучения железы: 1—2 М. Е. пролана в грамме
Гамбургер . . .	29	Смешанная опухоль						+	+	+					Экстракт из метастаз. желез: 1—2 М. Е. прол. в 1 г.
Боллаг . . . . .	20	Рецидив смешан. опухоли 2. контроль						+	-	+					
Боллаг . . . . .	48	Карцинома Семинома						+	-	-					Метаст. в легких. Первый анализ мочи спустя 9 недель после начала интенсив. рентген. облуч.
Боллаг . . . . .	26	Карцинома Семинома						-	-	-					Первый анализ мочи 23 дня после операци. и 6 дн. после облучения
Брюль . . . . .	34	Дисгерминома	-	-	-			+	-	-					

*Изменения в половых органах.* Наблюдаемая при злокачественных опухолях семенника гиперплазия простаты и семенных пузырьков, как и увеличение количества интерстициальных клеток в незатронутом болезнью семеннике (Г а й д р и х Ф е л ь с и М а т т и а с, Ф е р г у з о н), повидимому, являются следствием действия пролана, так как аналогичные изменения могут быть вызваны проланом и в экспериментах с животными (см. стр. 185).

*Экстрагенитальная хорионэпителиома.* К а н т о р о в и ч (7) нашел у одного 22-летнего мужчины с тератомой переднего mediastinum и хорионэпителиоматозными элементами в легочных метастазах — повышенное выделение пролана А и В. HVR I—III были вызваны нативной мочой, следовательно, в литре мочи было по меньшей мере 333 М. Е. А и В. Этот случай интересен тем, что семенник здесь был полностью свободен от составных частей опухоли (серийные срезы), так что эти данные говорят против положения П р и м а и О б е р н д о р ф ф е р а, что хорионэпителиома у мужчины всегда должна стоять в связи с опухолями половых желез. Л и л и е н т а л ь (8) также наблюдал одного 13-летнего юношу с гинекомастией, интраторакальной опухолью и повышенным выделением пролана (положительные HVR I—III у инфантильной мыши с нативной мочой), у которого семенники, судя по пальпации, не были затронуты.

Нужно еще отметить наблюдения Д ж о н с о н а и Х а л л я (Johnson и Hall) (9), которые интравенозной инъекцией кролику мочи от больного с семиномой могли обнаружить количественно пролан А и В, и такие же данные, полученные В а й н ш т е й н о м и Ш о ф и л д о м (10) с мочой больного тератомой семенника.

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 45

1. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1932, Nr 7, 274.
2. Zondek, B.: Chirurg 1930, H. 23. Klin. Wschr 1932, Nr 7, 274.
3. Bruns, Beitr. 150, 349 (1930).
4. Zondek, B.: Endokrinol. 5; 430 (1929).
5. Ferguson, R. S.: Amer. J. Cancer 15, 835 (1931); 18, 269, (1933). Amer. J. Roentgenol. 29, 443 (1933). J. of Urol. 31, 397 (1934).
6. Brühl, R.: Z. Geburtsh. 108, 235 (1934).
7. Kantorowitz, A. R.: Arch. of Path 13. T 86 (1932).
8. Lillenthal, H.: Libman Anniversary 2, 745 (1932).
9. Johnson, L. W. u. Hall, W. W.: U. S. nav. med. Bull. 30, 516 (1932).
10. Weinstein, G. L. u. Schofield, F. S.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 89, 852, (1932).

#### Г л а в а 46

### ПРОЛАН И РОСТ ОПУХОЛИ. ТОРМОЗЯЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ПРОЛАНА НА ПРИВИТУЮ КАРЦИНОМУ У БЕЛОЙ МЫШИ

Гормональные исследования больных опухолями, как это уже было разъяснено в предыдущей главе, привели к мысли, что повышенная выработка и выделение гормона созревания фолликулов (пролан А) у больных опухолями возможно вторичного порядка, что передняя доля отвечает на периферические процессы роста при карциноме повышенной выработкой гормона созревания фолликулов — в смысле периферической эндокринной теории Г. Ц о н д е к а. Согласно этому, повышенную выработку гормона созревания фолликулов нужно было бы представить, как специфическую защитную реакцию против роста опухоли (см. стр. 298). За это говорит также наблюдение, что выделение гормона созревания фолликулов у женщин при карциноме половых органов мгновенно прекращается там, где ослабевают общие жизненные силы (см. стр. 292). Отсюда можно заключать, что прекращение повышенной выработки гормона А указывает на то, что специфическая защитная реакция организма ослабевает так, что карцинома берет верх в борьбе с организмом.

Исходя из таких соображений, Г. Ц о н д е к, Г а р т о х (Hartoch) и я (1) применяли клинически пролан, чтобы получить усиление защитной реакции. Мы давали сначала ежедневно интравенозно 500 единиц пролана примерно в 20 см<sup>3</sup> 20—30% раствора виноградного сахара. Так как интравенозное применение иногда вызывает побочные явления, мы инъцировали глюкозу интравенозно и одновременно интрамукулярно пролан. Само собою понятно, мы могли проводить гормональное лече-



ние лишь при неоперируемой карциноме или у очень слабых пациентов в качестве предварительной подготовки их к хирургическому вмешательству. Каждый, кто занимался лечением карциноматозных, знает, как исключительно тяжела клиническая оценка подобных случаев. Мы могли бы сказать, что нам удавалось иногда и при неоперируемых случаях получать заметное возрастание в весе и улучшение общего состояния. В ряде случаев (карцинома желудка и кишок) пациенты благодаря предварительному лечению настолько улучшали свое общее состояние, что могли быть допущены к операции. Больше сказать нечего, поскольку еще не выяснен важный вопрос о дозировке. Вероятно дозы пролана необходимы немного большие, чем те, которые мы до сих пор употребляли: возможно результаты улучшились бы при применении пролана.

Эти наблюдения дали нам (Г. Цондек, Б. Цондек и Гартох) повод испытать влияние пролана на привитую опухоль у животного. Для этого мы употребляли мышиную карциному Эрлиха. Наши исследования проводились на протяжении интервала времени, равного почти 3 годам. Они были предприняты почти на 1 800 животных (включая и контрольных). Ясно, что нельзя переносить на человека наблюдение над карциномой у животных. В этих исследованиях мы усматриваем главную ценность также не в воздействии на специфическую карциномную ткань, но прежде всего в воздействии на рост опухоли.

Исследования были произведены на половозрелых белых мышах. Во всех случаях опухоль привилась. Чтобы обнаружить тормозящее действие какого-нибудь вещества, необходимо, по нашему мнению, использовать лишь штамм, который даст 100% уверенности в приживлении прививки и перепрививки. Далее нужно прививать такой материал опухоли, при котором не наступает спонтанного излечения. Для этого подходит употребленный нами «франкфуртский штамм». А. Фишер и его сотрудники (2) сообщают следующее: «Мы до сих пор не видели, чтобы какие-нибудь из наших 1 019 привитых опухолей, которые прижились, начали бы спонтанно деградировать, что, принимая во внимание нередкие спонтанные излечения при других экспериментальных опухолях, является фактом очень большой важности и поэтому особенно должно быть подчеркнуто». Мы можем подтвердить эти наблюдения. Мы никогда не видели спонтанного излечения. Мышиная карцинома Эрлиха после стерильной подкожной трансплантации прочно прирастает к коже и инфильтруется в мускулатуру. Метастазы не появляются.

У 274 контрольных животных мы установили, что опухоль около 30 дней после прививки прорывает кожу, и вследствие некроза опухоли наступает быстрый упадок жизнедеятельности всего организма, и животное погибает спустя 40—45 дней. Наибольшая продолжительность жизни достигает 55 дней.

Прежде чем исследовать влияние пролана на рост опухолей, должны быть выяснены следующие вопросы:

1. Можно ли путем неспецифического средства воздействовать на рост опухоли?
2. Можно ли другими гормонами затормозить рост опухоли?
3. Является ли торможение роста опухоли следствием общего ухудшения состояния организма?

Мы обрабатывали мышей после прививки калием, кальцием и 20-0% раствором виноградного сахара. Установить влияние на опухоль этого неспецифического воздействия мы не могли.

Мы испробовали следующие гормоны: тироксин, адреналин, инсулин, инсулин + виноградный сахар, гипофизин, фолликулин. Эти гормоны не оказывают тормозящего действия на рост опухоли.

Благодаря этим работам получается ответ на третий вопрос. Ежедневное впрыскивание тироксина и инсулина довольно вредно отражается на общем самочувствии животного и у него наступает быстрое падение веса. Несмотря на это торможение роста опухоли не происходит.

После этих предварительных опытов мы перешли к испытанию пролана.

Мы начинали инъекции пролана на следующий день после прививки, проводя их 22 дня. Результаты получаются показательные лишь тогда, когда первые 12 инъекций проводятся интравенозно в вену хвоста мыши. Благодаря этому нужно сделать только от 4 до 6 инъекций подкожно, вследствие чего кожа заметно щадится.

Чтобы иметь объективное мерило, животных регулярно убивали на 23 день, опухоль осторожно отпрепаровывали и в свежем состоянии взвешивали. О разнице в весе дает представление таблица 52.

Таблица 52

*Пролан и рост опухоли*

Род воздействия	Количество опытных животных	Средний вес опухоли (в г)
Необработанные контроли . . . . .	274	1,65
Контроли с другими гормонами и неспецифическими средствами . . . . .	750	1,55
Пролан . . . . .	405	0,2
Кипяченый пролан . . . . .	64	1,5
Зола от пролана . . . . .	24	1,55
Перепрививка опухоли заторможенной проланом. Без воздействия . . . . .	I пассаж 128	0,24
	II » 124	0,14

Наши опыты показывают, что проланом можно в значительной степени затормозить рост опухоли. В то время как опухоли животных, не подвергавшихся воздействию, спустя 23 дня были величиной в вишню и достигали среднего веса в 1,65 г, опухоли у проланизированных животных были величиной с горох или фасоль и имели средний вес в 0,2 г, торможение роста достигало следовательно 87,5%.

Однако может быть сделано следующее возражение. Пролан не является химически определенным телом. В растворах пролана могли находиться неспецифические примеси. Можно ли их считать ответственными за торможение? Как я показал (см. стр. 163), пролан разрушается кипячением. Поэтому мы провели контрольные опыты с кипяченым проланом и при этом установили, что торможения кипяченым проланом не наблюдается. Средний вес достигал 1,5 г. Сильное тормозящее действие раствором пролана должно быть отнесено, следовательно, за счет самого гормона. Одновременно эти опыты доказывают, что далеко идущее тормозящее действие пролана не может быть в какой-нибудь мере истолковано, как токсическое повреждение, ибо иначе торможение под влиянием кипяченого пролана должно было бы быть такой же величины, как и под влиянием некипяченого пролана.

Мы сжигали пролан и зольную часть вводили подвергнувшимся прививке животным, причем мы не могли установить торможения роста опухоли. Присутствующие в пролане случайные неорганические примеси не могут, следовательно, считаться ответственными за тормозящее действие на рост опухоли.

В особой опытной серии мы еще раз перепрививали опухоли, рост которых был заторможен проланом. Опухоли прижились во всех случаях, и животные были убиты через 23 дня. Опухоли были поразительно малы, величиной с боб, и имели средний вес 0,24 г, по сравнению с прежним средним весом в 1,65 г на 23 день после прививки.

Таким образом в 1-м пассаже наступило торможение роста опухоли до 85%. Опухоли от 1-го пассажа мы еще перепрививали и во 2-м пассаже наблюдали дальнейшее торможение роста. На этот раз опухоли имели на 23-й день средний вес только 0,14 г, так что по сравнению с исходной опухолью наступило торможение роста на 91,3%. У немалого количества животных при 2 пассаже опухоль вообще больше не прижилась (наблюдение в течение многих месяцев). Мы полагаем, что эти наблюдения имеют особенный интерес.

Необходимо вводить большие дозы пролана. Мы инъецировали ежедневно от 0,1 до 0,2 см<sup>3</sup> раствора пролана, содержащего в кубическом сантиметре 500—1000 КЕ. Чем больше вводится пролана, тем лучше действие. Растворы пролана содержали, как было раньше сказано, гормоны созревания фолликулов и лютеинизации (гормон А и В). В ряде исследований мы употребляли лишь гормон созревания фолликулов, который изготовлялся из мочи карциноматозных по методу, описанному на стр. 162. Существенного различия в действии нельзя было установить.

Подытоживая, мы видим, что опыты показывают, что проланом можно затормозить рост привитой карциномы у белой мыши. Достигнуть же подобного торможения другими гормонами нельзя. Мы можем подчеркнуть, что в заторможенной проланом опухоли можно было обнаружить несомненную карциноматозную ткань. Следовательно, дело доходит не до излечения карциномы, но лишь до сильного ограничения роста. Может быть большими дозами пролана можно будет достигнуть лучших результатов.

*Как существенное мы отмечаем, что введение пролана настолько снижало энергию роста опухоли, что опухоль при дальнейшей перепрививке уже во II пассаже на животных или очень мало, или совсем не прививалась.*

Нужно отметить, что М. Рейсс (3) независимо от нас и одновременно с нами занимался влиянием пролана на злокачественные опухоли. Мы исследовали пролан в отношении его влияния на *рост опухоли*, Рейсс же — на *обмен веществ опухоли*.

Хотя постановка вопроса и методика были различны, мы все же пришли к одинаковым результатам. Мы нашли, что рост опухоли тормозится проланом, так что жизнеспособность опухоли при дальнейших трансплантациях в конце концов угасает.

Рейсс нашел в ткани опухоли изменения в потреблении кислорода и в пастеровской реакции, так что мало-помалу опухоль уже не могла полностью покрыть потребности в энергии, необходимой для ее жизни. (Крысы с саркомой Иенсена получали подкожно пролан, после различных сроков воздействия у них брали кусочки опухоли и исследовали по методике Варбурга.)

*Гипофизектомия и рост опухоли.* Болл, Сэмьюэлс и Симпсон (4) наблюдали у гипофизектомированных крыс-альбиносов слабый рост трансплантированной карциномы грудной железы. Своими систематическими исследованиями Рейсс, Друкрей (Druckrey) и Хохвальд (Hochwald) (5) установили, что гипофиз имеет существенное значение для роста опухоли. Если привить крысе весом в 60—120 г спустя 2—3 недели после гипофизектомии саркому Иенсена, то опухоль растет до размеров гороха, чаще до величины вишни, затем снова полностью деградирует. Чем больше времени прошло с момента гипофизектомии, тем короче продолжительность жизни опухоли. Этот эффект отсутствует, если только при экстирпации гипофиза остаются маленькие остатки передней доли, из чего вытекает, что передняя доля производит стимулирующее влияние на рост опухоли. Доказательство гормонального регулирования можно почерпнуть из того, что регрессивные изменения в росте опухоли можно остановить гормоном роста Ивенса.

Итак, гормон роста, как и гонадотропный гормон, влияют, следовательно, на рост опухоли, гормоны роста — возбуждающе, пролан же — тормозяще. Таким образом, оба гормона передней доли действуют антагонистически на рост опухоли.

Упомянутыми исследованиями естественно не вскрывается причина роста опухоли, но результаты свидетельствуют, на что указывает и Рейсс, что и при так называемых автономных процессах роста имеет место гормональное регулирование. Повышенное выделение гормона созревания фолликулов у карциноматозных, прекращение этой повышенной выработки гормона при ослаблении общих жизненных сил (см. гл. 44 и 45), тормозящее влияние пролана на рост опухоли, воздействие проланом на обмен веществ опухоли, сильное торможение роста гипофизектомией и стимулирование гормоном роста передней доли, — все эти данные вместе указывают на то, что передняя доля гипофиза играет, повидимому, важную роль в проблеме роста опухоли.

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 46

1. Zondek, H., Zondek, B. u. Hartoch, W.: Klin. Wschr. 1932, Nr 43, 1785.
2. Fischer, A.: Z. Krebsforsch. 1927, 528.
3. Reiss, M.: Med. Klin. 1932, Nr 29, 40, 41.
4. Ball, Samuels, u. Simpson: Amer. J. Cancer 16, 351 (1932).
5. Reiss, M., Druckerey, H. u. Hochwald, A.: Z. exper. Med. 90, H. 3/4, 408 (1933).

Реакция	Диагноз	Исходный материал	Методика			Литература	Примечание
			Способ обработки и инъекции	Род животного	Наличие реакции		
Фолликулиновая реакция течки	Полигормональные картины болезни: а) аменоррея, в) кровотечение, с) I—полифолликулиновая стадия климакса	Утренняя моча	$6 \times 1 \text{ см}^3$	Кастрированная мышь	Стадия чешуек	Zbl. Gynäk 1930, № 1 (Б. Цондек)	
Реакция течки, вызываемая фолликулином + НУR I	Диагноз жеребости у лошади	Утренняя моча	$6 \times 0,05 - 0,1 \text{ см}^3$ взболтанной с эфиром	Инфантильная крыса	Стадия чешуек	Klin. Wschr. 1930, № 49 (Б. Цондек)	
НУR I	Прекращение половой функции: а) III—полипролановая стадия климакса. б) кастрация (рентгеном или хирургическая)	Утренняя моча	Осаждение мочи алко-голем с 5-кратным концентрированным гормоном, так что гормон вводится из $9 \text{ см}^3$ мочи. Положительно—110 М. Е. пролана А в литре	Инфантильная мышь	Стадия чешуек	Там же, № 6, 9, 15 и 26 (Б. Цондек)	
НУR I	»	Сыворотка	$6 \times 2 = 12 \text{ см}^3$ сыворотки, ! обезвреженной эфиром	Инфантильная крыса	Стадия чешуек	См. стр. 295	
НУR I	Злокачественная опухоль семенника (очень вероятно)	Утренняя моча	$4 \times 0,4$ и $2 \times 0,2 \text{ см}^3$ до $4 \times 0,2$ и $2 \times 0,1 \text{ см}^3$ , взболтанной с эфиром. Положительно—500 до 1 000 М. Е. пролана А в литре	Инфантильная мышь	Стадия чешуек	Der Chirurg., 1930, II, 23, Klin. Wschr. 1932, № 7 (Б. Цондек)	Раньше я считал, что обнаружение 330 М. Е. пролана А уже обосновывает подозрение. Мне кажется целесообразным повышение титра пролана до 500 М. Е. (см. гл. 45)

HVR II или III	Гранулезно-кистозная опухоль	Утренняя моча	$6 \times 0,3$ до $6 \times 0,4$ см <sup>3</sup> , взболтанной с эфиром	Инфантильная мышь	Блютпункт или желтое тело в яичнике	см. стр. 299	
HVR II или III	Хориоэпителиома	Утренняя моча	Титрации мочи. Испытание до 0,01 см <sup>3</sup> , следовательно, обнаружение до 100 000 М. Е. в литре	Инфантильная мышь	Блютпункт или желтое тело в яичнике	см. стр. 241 и 365	
HVR II или III	Злокачественная опухоль семенника	Утренняя моча	$6 \times 0,3$ и $6 \times 0,4$ см <sup>3</sup> , взболтанной с эфиром	Инфантильная мышь	То же	Klin. Wschr. 1932, № 7 (Б. Цондек)	
HVR II или III		Утренняя моча	Осаждение мочи алко-голем с 5-кратным концентрированием гормона, так что каждое животное получает гонадотропный гормон из 9 см <sup>3</sup> мужской мочи. Положительно — 110 М. Е. в литре	Инфантильная мышь	То же		
HVR II	Ускоренный диагноз на беременность (FSR) <sup>1</sup> у женщины	Утренняя моча	Осаждение мочи алко-голем с 6-кратным концентрированием, так что каждое животное получает пролан из 14,4 см <sup>3</sup> мочи беременной	Инфантильная мышь	Блютпункт в яичнике	Там же, 1930, № 21 (Б. Цондек)	Используется лишь при полож. результ. Реакция полож. после 51—57 час. Не так точна, как исход. Методика Ашгейма-Цондека
HVR II или III	Диагноз беременности у женщины (первоначальный метод). Модификации, см. стр. 371	Утренняя моча	Иньекция нативной мочи $6 \times 0,2$ — $6 \times 0,4$ см <sup>3</sup>	Инфантильная мышь	Блютпункт или желтое тело в яичнике	Там же 1928 г. № 30 и 31. (Ашгейм и Б. Цондек)	Положительна — после 100 час. Ошибка в 1—2% из-за ядовитости, 6—7% проб мочи не могут быть исследованы. Обработкой эфиром моча обезвреживается (Цондек, Klin. Wschr. 1930, № 21)



## ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ Фолликулиновой и НУ-РЕАКЦИЙ

Реакция течки у кастрированных половозрелых грызунов, вызываемая фолликулином, и НУR I—III, получаемые на генитальном аппарате инфантильных грызунов под влиянием гонадотропного гормона передней доли, приобрели благодаря нашим исследованиям также клиническое значение вследствие возможности определения названными реакциями количественного и качественного изменения в выделении гормона в моче. Мы можем ставить при помощи их надежные клинические диагнозы или получать указания в диагностическом отношении.

1. При определенных функциональных нарушениях у женщины фолликулин выделяется в моче в повышенном количестве. К этим болезненным расстройствам, обозначенным нами, как «полигормональные формы болезни» (см. гл. 42), относятся аменоррея, кровотечение и первая стадия климактерии. Для обнаружения болезни кастрированной мыши инъцируют 5 см<sup>3</sup> утренней мочи. Если у мыши появляется реакция течки (стадия чешуек), то этим показывается, что в литр мочи выделяется по меньшей мере 200 М. Е. фолликулина.

Подобное количество фолликулина можно найти и у здоровой женщины с регулярным циклом. Количество фолликулина в 200 М. Е. только тогда приобретает диагностическое значение, когда его находят при функциональном нарушении, в особенности при существующей аменоррее. Чем выше выделение фолликулина, тем верней диагноз. Если существуют сомнения в отношении диагноза (при кровотечениях и при климактерии), то нужно экстрагировать фолликулин из мочи бензолом (метод см. на стр. 271) и точно определить гормональный титр. 300—400 М. Е. фолликулина и выше в литре мочи указывают на наличие полигормонального расстройства.

2. Реакцию течки я мог применить для надежной диагностики жеребости у лошади (см. приложение, стр. 377). Кроме фолликулина, в моче жеребых кобыл выделяется в повышенном количестве и гормон передней доли гипофиза, вызывающий созревание фолликулов (пролан А). Диагностика жеребости у кобылы основывается, следовательно, на обнаружении обоих гормонов в моче, причем отношение фолликулина к пролану А достигает 10 : 1. Подкисленную, взболтанную с эфиром мочу инъцируют инфантильным крысам (6 × 0,05 см<sup>3</sup> до 6 × 0,1 см<sup>3</sup>). Положительная реакция — стадия чешуек во влагалищном секрете.

3. Установление угасания половой функции. При этом функциональном нарушении (кастрация) я мог обнаружить в моче в повышенном количестве гормон созревания фолликулов в 86,6% случаев (110 М. Е. в литре) (см. гл. 43). Гормон из утренней мочи осаждался при пятикратном концентрировании и инъцировался инфантильным мышам (см. стр. 272). Положительная реакция — стадия чешуек во влагалищном секрете.

Эту реакцию я ставил на инфантильных крысах также и с кровью, причем каждое животное получало 6 × 2 — 12 см<sup>3</sup> обезвреженной эфиром сыворотки (см. стр. 271 и 295).

4. При карциноме половых органов женщины я также мог обнаружить повышенное выделение пролана А в 76,1% случаев (осаждение гормона). В кровяной сыворотке также повышен уровень гормона (см. стр. 295). Так как гормон созревания фолликулов (пролан А) появляется в моче и при доброкачественных опухолях половых органов у женщины в одной трети случаев, то обнаружение пролана А не может быть использовано для диагноза карциномы половых органов женщины.

5. Напротив, обнаружение повышенного выделения пролана имеет диагностическое значение при следующих опухолях: 1) при гранулезно-клеточной опухоли у женщины; если нативной мочой (6 × 0,3 до 6 × 0,4 см<sup>3</sup>) можно вызвать у инфантильной мыши НУR II и III и беременность с уверенностью исключена, а овариальная опухоль может быть установлена пальпацией, то можно ставить диагноз на злокачественную опухоль, вероятно, гранулезно-клеточную опухоль (см. стр. 300); 2) при хорпонеэпителиоме у женщины; диагноз тем вернее, чем выше пролановый титр мочи (подробней см. стр. 241 и 366); 3) при злокачественной опухоли семенника у мужчины. Нативную мужскую мочу после взбалтывания с эфиром инъцируют

мышам. Вызванные инъекцией  $6 \times 0,3$  до  $6 \times 0,5$  см<sup>3</sup> HVR II и III указывают на наличие злокачественной опухоли семенника. Если HVR II или III можно вызвать только с мочой, концентрированной в 5 раз осаждением алкоголем (обнаружение 111 М. Е. пролана В в литре), то и это указывает на то же состояние. Обнаружение 500 М. Е. пролана А в литре мочи имеет также диагностическое значение (подробно см. стр. 310).

Если инъекцией жидкости водянки яичка инфантильной мыши можно вызвать HVR II или III, то это доказывает наличие злокачественной опухоли семенника.

6. На обнаружении HVR II или III основывается гормональная реакция на беременность у женщины (А ш г е й м-Ц о н д е к). Положительная реакция — блютушкит или желтое тело в яичнике инфантильной мыши (см. стр. 354).

7. На обнаружении HVR II базируется предложенная мною ускоренная реакция на беременность (см. стр. 362). Пролан осаждается в 6-кратной концентрации из утренней мочи, так что каждое животное получает гормон из 14,4 см<sup>3</sup> мочи (ускоренная реакция осаждения — FSR). Только положительный результат может быть использован диагностически. Положительная реакция — блютушкит в яичнике инфантильной мыши.

Диагностическое значение и ценность фолликулпновой и HV-реакции сопоставлены в табл. 53.

## Глава 48

### ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ И ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

Мы видели, что половые гормоны при беременности и при заболеваниях (эндокринные расстройства, карцинома половых органов) продуцируются в повышенном количестве, и что, следовательно, они имеют значение для организма в целом. Из клинических наблюдений уже давно известно, что половые железы имеют существенное значение не только для собственно половой сферы, но особо и для обмена веществ. Так, прекращение овариальной функции в климактерии ведет к отложению жира, который в просторечии называют «Matronenspeck». В животноводстве с давних пор используют кастрацию для стимулирования откорма. Отношение половых желез к обмену веществ особенно изучалось Л е в и и Р и х т е р о м (1), которые установили у кастратов снижение потребления O<sub>2</sub> в среднем у 15% животных. Потребление O<sub>2</sub> Л е в и и Р и х т е р могли повысить до нормы скармливанием кастрированным животным овариального вещества, откуда следует, что изменения обмена веществ обусловлены выключением половых желез. Овариальные вещества, влияющие на обмен, не теряются, если *осторожно* высушить свежие яичники половозрелой коровы. Действие приготовленного таким образом порошка яичника (ovowor) на обмен веществ было исследовано в сотрудничестве с Б е р и г а р д т о м (2).

Женщина М., 39 лет. 5/III 1920 г. удалены оба яичника и матка. Обмен веществ контролировался с тех пор в течение двух лет (по методу Цунца-Гешперга).

Как видно из таблицы 54, после введения ovowor per os потребление кислорода повышается с 153,4 см<sup>3</sup> до 171,9 см<sup>3</sup>, следовательно, на 12,4%. Гейн (Heyn) (3) при проверке получил тот же результат. Ежедневным введением 6 таблеток он мог достичь довольно быстро повышения основного обмена до 20% у кастрированной женщины.

Влияние на обмен веществ может быть вызвано пересадкой яичника (см. гл. 3) и введением per os превращенного в порошок всего яичника.

Как же действует на обмен веществ вызывающий течку фолликулин, продуцируемый фолликулярными клетками человека и животных? Подробно занимался этим вопросом К е л е р (4) (1-е внутреннее отделение городской больницы Г. Цондека). Точно определялся газовый обмен у большого числа пациенток с видимыми признаками нарушения половых желез, а затем 2—4 недели ежедневно подкожно инъецировалось 80 единиц фолликулина. *Влияния фолликулина на газовый обмен не было установлено.* С этим согласуются данные исследований С о д ы (Soda) (5), который не мог установить при введении фолликулина (10—80 М. Е. ежедневно) никаких изменений окислительных процессов, измеряемых по периодическому

Дата	Вес (в кг)	Потребление O <sub>2</sub> (в см <sup>3</sup> )	В минуту		Дыхательный коэффициент
			Выделение CO <sub>2</sub> (в см <sup>3</sup> )	Приведенный (дыхательный объем (в см <sup>3</sup> ))	
13/II 1924	51	153,4	126	3726	0,84
22/II 1924	49,2	152,66	116,25	3547	0,762
С 23/II до 10/III 1924 г. два раза в день 1 г порошка яичника-ововопа (соответствует 5 г свежей железы)					
12/III 1924	50,5	162,4	136,34	4004,2	0,84
С 13/III до 6/IV два раза в день 1 г ововопа					
7/IV 1924	50,1	166,8	131	3850,2	0,79
С 7/IV до 15/IV 1924 г. 2 раза в день 1 г ововопа					
16/IV 1924	51,5	164,70	126,16	3495	0,766
С 16/IV до 13/V 2 раза в день 1 г ововопа					
14/V 1924	50,5	171,9	145	4099,6	0,84

среднему окислительному коэффициенту мочи у нормальных и кастрированных крыс. В противоречии с этим находятся результаты, полученные Лакером и его сотрудниками (6) в опытах с животными. У 12 кастрированных самок крыс могло быть установлено стимулирующее влияние на обмен веществ введением по 5—16 М. Е. менформона. Опыт на 6 кастрированных самцах крыс (введение 6 единиц) не показал никакого действия на обмен, из чего авторы заключают, что фолликулярный гормон оказывает специфическое влияние на обмен веществ только у кастрированных самок, но не у самцов. В связи с этим следует указать на исследования Кохмана и Вагнера (7), которые при введении экстракта из свежего яичника (названного ими «ооболин») наблюдали у крыс действие на обмен веществ, которое, однако, не проявлялось, если экстракт нагревался при  $t$  выше  $70^{\circ}$ . Из этого авторы делают вывод, что вещество, влияющее на обмен веществ, не идентично с фолликулином, так как фолликулин термостабилен.

Итак, мы видим следующее: у человека фолликулярным гормоном повышение обмена веществ не достигается, в отличие от действия гомопластических пересадок яичника (гл. 3) или введения высушенного порошка всего яичника (Б. Цондек и Леви (8), Б. Цондек и Бернгардт (2), Гейн (3) и др.). В опытах с животными повышение обмена веществ получается при введении овариального экстракта, не идентичного с фолликулином (Кохман и Вагнер).

На основании настоящих данных мы должны предположить, что в яичнике имеется вещество, не идентичное с фолликулином, которое может привести к норме основной обмен, пониженный в результате кастрации.

Отношение эндокринных желез, особенно яичника, к обмену веществ я много изучал в сотрудничестве с Г. Цондеком. На основе клинических наблюдений мы все больше склонялись к убеждению, что влияние яичников на обмен веществ переоценено. Во всяком случае, яичник, если и имеет значение в организме в качестве железы обмена, то, например, по сравнению со щитовидной железой, только подчиненное. Мы довольно часто видели кастрированных женщин, которые совсем не имели склонности к ожирению, и следует полагать, что у них функциональное выключение половых желез тотчас же было компенсировано в балансе веществ другими эндокринными железами. Во всяком случае, нет никакой закономерности между кастрацией и ожирением, подобно тому как и между удалением щитовидной железы и микседемой. Изменение обмена веществ после кастрации должно быть отнесено не столько к выключению половых желез, сколько в большей степени к обусловленной этим перестройке в эндокринном аппарате. Как доказательство в пользу этого мнения я приведу установленный мною факт, что при климактерии и особенно после кастрации пролактин баланс решительно изменяется (см. гл. 42 и 43).

Кауфман, Мюллер и Мюльбок (9) получили из фолликулярной жидкости животных экстракт, свободный от белка и фолликулина, который препятствовал наступлению гипергликемии, по-

являющейся после введения жира. Это вещество не оказывало влияния на газовый обмен, у головастиков же наблюдалось ускорение развития при одновременно наступающей умеренной задержке роста. По анализу на иод было сделано заключение о наличии в экстракте тироксина. Вещество это термостабильное и, следовательно, не идентичное с оболочком Кохмана и Вагнера. Само по себе поразительно то, что вещество фолликулярной жидкости должно обладать такими своеобразными действиями, как влияние на жировой обмен, с одной стороны, и ускорение развития головастиков при отсутствии повышения основного обмена, с другой. При проверке данных Кауфмана с сотрудниками они не могли быть подтверждены. Дингемансе и де-Йопг (Dingemanse и de Jorgh) (10) содержали головастиков в сосуде, в который был добавлен кристаллический фолликулярный гормон, фолликулярная жидкость, сыворотка крови или только водопроводная вода. Скорей всего росли и развивались исключительно те головастики, которые подвергались воздействию сыворотки или фолликулярной жидкости. Фолликулярная жидкость, по сравнению с сывороткой, не дала ни задержки роста, ни ускорения метаморфоза. Из этого следует, что в фолликулярной жидкости то вещество, которое Кауфман хотел найти в ней, вообще отсутствует. Так естественно было предположить, что в яичнике существует особое вещество обмена, и так осторожным нужно быть при подобном рода исследованиях обмена веществ. Только тогда следует говорить об особом активном веществе, когда подобное действие не может быть получено экстрактами из всевозможных других органов и эндокринных желез. Недавно Ансельмино (11) сообщил о новом начале, действующем на обмен веществ, близко родственном фолликулину, но с ним не идентичном, которое липоидрастворителями можно извлечь из фолликулярной жидкости и всего яичника. Действие этого начала заключается в стимулировании других эндокринных желез, а именно — щитовидной железы, парашитовидных желез, панкреатической железы и передней доли. Идет ли здесь речь действительно об особом гормональном активном веществе, мне кажется сомнительным.

О влиянии на обмен веществ второго полового гормона, продуцируемого в яичнике, гормона желтого тела (прожестина), до сих пор имеется мало исследований. Римль и Энгельгардт (12) определяли потребление кислорода в преовуляторной фазе у кроликов, у которых спариванием со стерильным самцом была вызвана ложная беременность. Потребление кислорода через 5—7 дней после спаривания начинает снижаться, достигая на 9-й—12-й день самой низкой точки, с уменьшением до 24% против первоначальной величины. С увяданием желтого тела, которое наступает на 16-й день ложной беременности, потребление кислорода опять повышается и через 15—22 дня после случки достигает своего первоначального уровня. Эта функция желтого тела, выражающаяся в понижении обмена, комбинируется с влиянием на углеводный обмен, который проявляется в повышении содержания гликогена печени в 3—4 раза. На основе своих исследований авторы предполагают антагонистическое отношение желтого тела к щитовидной железе.

Какое же действие на обмен оказывают гонадотропные гормоны передней доли гипофиза? В передней доле продуцируется несколько гонадотропных активных веществ, как, например, гонадотропные гормоны (А и В) и вещество обмена. Вызывается ли действие на обмен веществ особым гормоном или оно осуществляется совместным действием нескольких эндокринных желез, до сих пор не ясно. Во всяком случае проланом, выделяемым в мочу беременных женщин, мы можем повлиять характерным образом и на обмен веществ, так что пролан, наряду с гонадотропным гормоном, содержит также начало, действующее на обмен веществ. Как, по предложению Г. Цондека, установил Келер (13), пролан и при даче *per os* и при парентеральном введении может снижать основной обмен<sup>1</sup> у людей (4—17%), в то время как специфически-динамическое действие повышается на 2—17%. Герцфельд (14) пришел к тому же выводу в отношении человека, в то время как Рейсс и Винтер (15), так же как и Дифенбах (16) не могли установить влияния пролана на газовый обмен у животных. Действие пролана на обмен веществ, следовательно, по видимому, различно у человека и животного. Однако, обмен половых желез подвергается влиянию пролана также и у животных [Рейсс, Друкри и Фишль (Druckrey и Fischl) (17) так же как и Царка (Szarka), Мейер и Ивенс (18)]. Уже спустя короткое время (5—48 часов) после подкожного введения пролана яичники инфантильных грызунов (мышь, крыса) обнаруживают повышение потребления кислорода в 100—200% по сравнению с яичниками необработанных животных (методика по Варбургу). Наряду с повышенным потреблением кислорода, может быть установлено увеличение анаэробной способности к гликолизу и аэробного гликолиза. Освобождаемая расщеплением сахара энергия, как показал Рейсс, в растущем яичнике почти так же велика, как доставляемая окислительными процессами. Реакция обмена веществ семенников, обусловленная проланом, количественно ниже чем яичников. Вследствие этого оказывается, что появляющееся уже спустя короткое время после инъекции пролана интенсивное повышение энергетических процессов обмена веществ предшествует видимым процессам роста

<sup>1</sup> Кестнер доказал, что гипофиз оказывает влияние на обмен веществ. После экстирпации гипофиза у собак наступало понижение специфически динамического действия, которое опять повышалось введением вещества передней доли.

половых органов. Они появляются не раньше, чем, примерно, через 60 часов, реакция же обмена веществ — уже через 5 часов.

Как мы видели, кастрация побуждает гипофиз к повышенной выработке гормона, стимулирующего созревание фолликулов. Естественно думать, что после кастрации передняя доля гипофиза в избытке продуцирует также активное вещество, не идентичное с пролапом, которое прямо или косвенно влияет на обмен.

Резюмируя раздел об отношении половых желез и половых гормонов к обмену веществ, можно сказать следующее: *яичник в балансе веществ, по сравнению с другими эндокринными железами (щитовидная железа) играет только подчиненную роль.*

*Продуцируемый в фолликулярном аппарате яичника фолликулин не влияет на обмен, в то время как введением всего яичника (трансплантация, порошок яичника), который содержит также и вещество обмена, может быть вызвано повышение основного обмена.*

В полученном мною пролапе также имеется компонент, влияющий на обмен веществ. *При введении per os и парентерально пролан у человека обуславливает снижение основного обмена и повышение специфически динамического действия. Уже спустя короткое время после введения пролана половые железы проявляют интенсивное повышение энергетических процессов обмена, которое предшествует наблюдаемым процессам роста половых органов.*

Я полагаю, что понижение основного обмена после кастрации обусловлено:

- 1) исключением активного вещества яичника, повышающего обмен;
- 2) повышенной выработкой пролана;

3) повышенной выработкой активного вещества передней доли гипофиза, не идентичного с пролапом, который прямо или косвенно (через другие эндокринные железы) приводит к снижению основного обмена и повышению специфически динамического действия.

#### ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В ГЛАВЕ 48

1. Loewy u. Richter: Arch. f. Anat. 1899, 174.
2. Zondek, B. u. Bernhardt: Klin. Wschr. 1925, Nr 42, 2001.
3. Hevn: Dtsch. med. Wschr. Nr 32, 1331 (1926).
4. Köhler: Klin. Wschr. 1929, Nr 11, 502.
5. Soda: Zbl. Gynäk. 1930, Nr 215.
6. Laqueur, Hart u. dr Jongh: Dtsch. med. Wschr. 1926, Nr 32, 1331.
7. Kochmann u. Wagner: Z. exper. Med. 53, H. 5/6, 705 (1927).
8. Zondek, B.: Z. Geburtsh. 86, 276 (1923).
9. Kaufmann, Müller u. Mühlbock: Klin. Wschr. 1932, Nr I, 14, Arch. Gynäk. 144, 285.
10. Dingemans, E. u. dr Jongh, S. R.: Acta brev. neerl. Physiol. 3, 79 (1933).
11. Anselmino: Arch. Gynäk. 156, 311 (1933).
12. Riml, O. u. Engelhart, E.: Klin. Wschr. 1934, Nr 3, 101; Nr 20, 735.
13. Köhler: Klin. Wschr. 1930, Nr 3, 110.
14. Herzfeld: Dtsch. med. Wschr. 1930, Nr 37.
15. Reiss u. Winter: Endokrinol. 3, 174 (1929).
16. Diefenbach: Ebenda 12, H. 4, 250 (1933).
17. Reiss, M. Druckerey, H. u. Fischl, F.: Endokrinol. 10, H. 4, 241; H. 5, 329 (1932).
18. Szarka, A. J., Meyer, K. a. Evans, H. M.: Mem. Univer. California 11, 357—354 (1933).

## Глава 49

### КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ (ФОЛЛИКУЛИН, ПРОЛАН, ПРОЖЕСТИН)

Изложенное выше действие фолликулина и пролана на обмен веществ у человека для клинического применения этих гормонов имеет меньшее значение по сравнению, например, с действием тироксина. Каждый гормон характеризуется специфическим действием на соответствующий его железе эффекторный орган. На основании биологических исследований мы должны допустить для фолликулина специфическое действие на эффекторные органы яичника, т. е. на матку, для пролана же специфическое действие на эффекторный орган передней доли гипофиза, т. е. на половые железы (яичник, семенник).



Каждый автор легко поддается искушению приписать удачу опыта применению найденных им же средств, между тем, успех, возможно, совсем не должен быть отнесен за счет этих средств. Однако, я полагаю возможным сказать, что к своим клиническим исследованиям я относился очень критически, так что мои опыты не лишены значения. Прежде всего я бы предостерег против некритического применения фолликулина и пролана. Каждый клинический случай различен и может быть разъяснен только точным анализом. Всегда необходимы детальное изучение состояния половых органов и подробное общее исследование<sup>1</sup>. В неясных случаях необходим гормональный анализ мочи и зачастую крови, чтобы поставить по возможности наиболее точный диагноз. Само собой разумеется, лечение гормоном не является универсальным лечебным средством, но лишь *одним* из факторов в нашем терапевтическом воздействии. Кто применяет наугад фолликулин и пролан при всевозможных овариальных расстройствах — в определенной мере как стандартную терапию, — тот не будет иметь успеха.

Познание гонадотропной функции передней доли гипофиза сразу показало, что эндокринные железы могут зависеть в своей функции от вышестоящего органа. Исходящие из этого основного положения дальнейшие исследования последних лет показали, что передняя доля гипофиза занимает особое место в эндокринной системе, что ею продуцируется ряд активных веществ, которые стимулируют функционально другие эндокринные железы, так что переднюю долю гипофиза уже можно обозначить, как «гормонотропную железу» (см. гл. 34). Эти данные должны направить терапию по новым путям. До сих пор гормональная терапия была замещающей субституционной терапией, при которой в тело вводились мало или совсем не продуцируемые в нем гормоны, чтобы таким образом оказать действие на эффекторный орган. Познание гормонотропной функции передней доли гипофиза должно привести к тому, чтобы стимулировать самые эндокринные железы, продуцирующие гормон. Гормональная замещающая терапия воздействует, следовательно, на места потребления, «гормонотропная же стимулирующая терапия», как я бы ее назвал, — на места продуцирования. Путем гормонального замещения мы можем функционально повредить железы, продуцирующие гормон, так как железы при хроническом введении их гормонов в организм становятся ненужными и подвергаются атрофии. При помощи гормонотропной стимулирующей терапии мы побуждаем железы к новой выработке гормонов. По отношению к половой функции это будет означать, что путем фолликулина и прожестина мы восстанавливаем функцию эффекторных органов (матки и влагалища), в то время как благодаря пролану мы вновь оживляем яичник, следовательно, вновь приводим в действие источник выработки полового гормона. Последние годы нам показали, что перенесение на человека данных, полученных в экспериментах над животными, ведет к полной удаче, так что скептики в этом отношении все больше вынуждены умолкнуть. Большое значение в этом деле имеет вопрос дозировки. Дозы, необходимые для вызывания пролиферации и трансформации слизистой оболочки матки у человека, в основном сейчас известны, в то время как вопрос о дозировке пролана находится далеко не в таком положении. *Но здесь я мог бы предостеречь от применения слишком больших доз гормонов, в особенности фолликулина, так как этим, как было только что изложено, мы можем функционально повредить яичник.*

Кастрированной женщине мы не нанесем вреда, употребляя высокие дозы фолликулина, но это, пожалуй, может произойти в случае вторичной, а также первичной аменорреи. Мы не должны довольствоваться получением эффекта на матке путем гормональной субституции, мы, следовательно, не должны удовлетвориться вызовом менструаций, но целью наших терапевтических устремлений должно быть приведение в действие или возобновление действия еще не функционировавшего яичника. Так, я полагаю, что нужно обратить большее внимание на гонадотропный гормон, что пролановая терапия больше чем до сих пор должна быть испробована в качестве гормонотропной стимулирующей терапии. Несомненно, что имеющиеся до сих пор (описываемые ниже) результаты применения пролана смогут быть значи-

<sup>1</sup> Сюда относятся: а) исследование основного обмена, б) водяная проба для установления возможной задержки воды, в) опыт с нагрузкой поваренной солью, г) опыт с сахарной нагрузкой, д) рентгеноскопия sella turcica.

тельно улучшены при правильной дозировке и комбинации с синпроланом (см. стр. 177). Я полагаю, однако, возможным сказать уже теперь, что помимо фолликулина и прожестина, как замещающе действующих веществ, пролан, как овариотропный гормон, представляет значительное обогащение нашего терапевтического оружия.

*Направление терапевтического воздействия должно быть перенесено с места потребления на место производства, путь должен вести от гормональной субституции к гормонотропному (овариотропному) стимулированию!* (Из наблюдений, описанных на стр. 347, вытекает, что оба метода можно с успехом комбинировать).

В моем распоряжении имеется большой клинический материал, так как в последние годы я встречался со многими случаями функциональных овариальных нарушений. О результатах будет сообщено в нижеследующей сводке.

## Фолликулин

### ДЕЙСТВИЕ Фолликулина при перкутанном и ректальном введении его (1)

Для клипического применения основное значение имеет вопрос о действии при введении *per os*. В то время как, например, гормон щитовидной железы (тироксин) остается активным при введении *per os*, это не имеет места в отношении инсулина, гипофизина, интермедины и адреналина. Фолликулин не разрушается в желудочно-кишечном тракте, все же его активность заметно уменьшается. Отношение дозы для введения *per os* к парентеральной дозе я определил следующим образом. У кастрированных мышей в области желудка я вырезал четырехугольный кусок кожи и мускулатуры и в образовавшееся окошко вшил стенку желудка (желудочная фистула). После этого, непосредственно в полость желудка инъцировал титрованные растворы фолликулина и устанавливал дозу, приводящую кастрированное животное в течку, т. е. вызывающую во влагалищном мазке чистую стадию чешуек. Этот метод я считаю более точным, чем любой вид скармливания, так как при непосредственной инъекции в желудочную фистулу гормон не может быть потерян. Контрольными опытами с впрыскиванием метиленовой синьки я прежде установил, что синий раствор переходит из желудка в кишечник, но при этом краска не поступает ни в стенку желудка, ни в свободную полость живота.

Исследования показали, что при введении (1) фолликулина *per os* для вызывания течки требуется в пять раз большая доза, чем это нужно при парентеральном применении. Эти данные были подтверждены Шеллером, Дорпом и Хольвергом (2) на кастрированных самках обезьяны (павиана). При введении *per os*, для вызывания у обезьян набухания, свойственного течке, требуется в 5 раз большее количество фолликулина, чем при подкожной инъекции. Как я уже раньше сообщил, фолликулин может также резорбироваться из кожи (перкутанно). Если втереть содержащую фолликулин мазь в выбритую кожу спины кастрированных мышей, то животные приходят в течку. Для вызывания этого эффекта требуется, правда, в 7 раз большее количество гормона, чем при подкожной инъекции. Иные отношения для грудной железы, тут я мог вызвать секрецию молока перкутанно, используя ту же дозу, что и при парентеральном введении (см. стр. 73). Я уже указывал на стр. 74 на терапевтическое значение перкутанной фолликулиновой терапии. При ректальном применении фолликулина (в форме суппозиторийев) для вызывания эффекта течки требуется 15-кратная доза гормона. Я нашел таким образом следующие соотношения:

- 1) парентеральная доза к дозе, даваемой *per os*, — 1 : 5;
- 2) парентеральная к перкутанной дозе (реакция течки) — 1 : 7;
- 2а) парентеральная к перкутанной дозе (реакция молочных желез) — 1 : 1;
- 3) парентеральная к ректальной дозе — 1 : 15.

### ДОЗИРОВКА И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ Фолликулина

Вопрос о терапевтической дозировке все еще не выяснен до конца. Несомненно при этом играют роль и индивидуальные факторы. Во время менструального цикла, как это мы знаем из исследований З и б к е (3) в моче и в фекасах выделяются значи-

тельные количества фолликулина. Общее количество выделяемого гормона достигает для мочи до 2000 М. Е., такие же большие количества выделяются с калом, так что за время менструального цикла выделение гормона с экскретами <sup>1</sup> достигает наивысшего значения, равного 4000 М. Е. В *postmenstruum* выделение фолликулина самое низкое (50 М. Е. на литр мочи), в *intermenstruum*, а именно 10 и 11 дней перед менструацией — наивысшее (300 М. Е. в литре), в то время как концентрация фолликулина в крови по Р. Франку в пременструальной фазе является наивысшей, сильно снижаясь к началу менструации. Эти величины имеют значение для терапевтической дозировки, так как они нам показывают в исчислении в мышинных единицах, какие значительные количества гормона должны действовать в теле, чтобы могли выделяться с экскрементами многие тысячи М. Е.

В первом издании этой книги (1931 г.) я писал: «В настоящее время приготовление гормона еще дорого, так что мы не можем работать с высокими дозами гормона, как это во многих случаях, повидимому, было бы необходимо. Из недавно установленного мною чрезвычайно богатого исходного материала (моча жеребой кобылы) легко можно будет получить дешевый высококонцентрированный фолликулин». Это мнение за последний период времени было подтверждено. Химическая индустрия, которая, насколько мне известно, использует сейчас для приготовления фолликулярного гормона исключительно мочу кобыл, выпустила в продажу высококонцентрированные препараты, так что имеются в распоряжении препараты с 1000 М. Е. в кубическом сантиметре водного раствора и 10—50 000 М. Е. в кубическом сантиметре масляного раствора. Благодаря применению особо богатой гормоном мочи жеребцов в будущем препараты удастся, повидимому, еще больше удешевить. Продажные препараты носят различные названия (фолликулин-менформон, эстрогландол, дзилип, овосекс, унден, прогинон и т. д.). Они содержат кристаллический, полученный из мочи кобыл  $\alpha$ -фолликулярный гормон или бензоат-гормон. Сми и Ингл (4) путем парентерального введения фолликулярного гормона и заключительной обработки гормоном желтого тела (прожестин) смогли полностью воспроизвести разрастание и прегравидное преобразование слизистой оболочки матки кастрированной самки обезьяны, чем было доказано, что при помощи обоих овариальных гормонов можно возместить отсутствующую функцию яичников. Паркс (5) установил в сравнительных исследованиях дозы фолликулина, необходимые для вызывания 1-й генеративной фазы (фазы пролиферации). Паркс приводит для самки обезьяны (павиана) — 100 000 М. Е., для коровы 5 000 000 М. Е. и для половозрелой женщины — 500 000 М. Е. Клиническое применение таких больших доз фолликулина (0,05 г) сделалось возможным лишь с момента открытия мною богатого исходного источника (см. стр. 55 и 239). Насколько мне известно, все указываемые ниже клинические результаты были получены с фолликулярным гормоном из мочи кобыл. Перенос данных, полученных в экспериментах с животными, на человека увенчался успехом. Приведенная Парксом пролиферационная доза для женщины оказалась правильной. Кауфман (6), Клауберг (7), А. Лезер (8), Е. Штрассман (9), Хюбшер (10), Дамм (11), Бушбек (12) и др. могли вызвать у кастрированных или первично аменоррейных женщин пролиферацию при помощи 2—400 000 М. Е. фолликулярного гормона, инъцированного на протяжении 2—3 недель, и прегравидное преобразование слизистой оболочки матки заключительным 5-дневным воздействием по 8 Кр. Е.<sup>2</sup> прожестина (общая доза 40 Кр. Е.). В течение 2—3 дней после прекращения введения прожестина, благодаря отторжению слизистой оболочки матки, наступала менструация у кастрированных женщин.

Предлагая впоследствии, на основании собственного опыта и приведенных в литературе наблюдений, дозировку полового гормона для различных функциональных расстройств, я был вполне знаком с трудностями вопроса дозировки. Люди реагируют на гормоны еще более разнообразно, чем на другие фармацевтические веще-

<sup>1</sup> Теперь Збке указывает [Arch. Gynäk, 156, 317 (1933)], что из экскретов (моча, кал) здоровой женщины за время менструального цикла можно экстрагировать бензолом около 10 000 М. Е. фолликулина.

<sup>2</sup> Кр. Е. — означает кроличью единицу; понятная «клиническая единица» (1/3 Кр. Е.) я считаю правильным, оно только запутывает.

ства. Мы видим на примерах акушерства, насколько всегда по разному действуют на женщин одни и те же дозы окситоцина. Индивидуальная чувствительность по отношению к гормону щитовидной железы очень велика. Одна женщина переносит беспрепятственно 0,3 г тиреоидина pro die, в то время как другая реагирует тяжелым токсическим расстройством уже на 0,1 г. Эти индивидуальные различия имеют место и при применении полового гормона. Я инъцировал для сравнения в трех случаях первичной аменорреи на протяжении 3 недель по 100 000, 200 000 и 300 000 М. Е. фолликулина — менформона ( $\alpha$ -гормон)<sup>1</sup>. Реакция на слизистой оболочке матки, контролируемая гистологически, оказалась наиболее сильной как раз в случае дачи *наименьшей* дозы (100 000 М. Е.)! Во втором случае, несмотря на инъекцию 200 000 М. Е. ( $\alpha$ -гормон) при первом курсе лечения и 200 000 М. Е. бензоат-гормона при втором, я вообще не мог вызвать никакой реакции. Я сообщаю об этих случаях, чтобы показать, что не имеется *верной* дозы, вызывающей менструацию, или, правильной говоря, пролиферационной дозы, так как матки реагируют индивидуально. Так, повторяю еще раз, при 100 000 М. Е. эффект был больше, чем при 300 000, при 200 000 М. Е. же я вообще не наблюдал реакции на слизистой оболочке матки. К а у ф м а н, несмотря на введение 15 миллионов М. Е. (!) бензоат-гормона (в течение 7 месяцев), в одном случае резкой гипоплазии матки не мог вообще вызвать никакого действия, в других же случаях со значительно меньшими дозами он получал полный эффект. Я считаю неправильным, как это было ранее подчеркнуто (см. стр. 325), применение подобного рода высоких доз гормона, когда существует еще надежда вновь возбудить угасшую при вторичной или первичной аменоррее, или еще не приведенную в действие, функцию яичника. Благодаря хроническому введению больших доз гормона (это справедливо для всех гормонов) железа, продуцирующая гормон, может быть функционально тяжело или непоправимо повреждена! Мы не можем, правда, с уверенностью установить это для аменорреи, так как мы ведь никогда не знаем, будет ли яичник еще функционировать или нет. Чтобы путем нашей терапии не нанести повреждения, мы должны из предосторожности работать не со слишком большими могущими нанести ущерб дозами гормона. По моему мнению, нужно начинать с дозы в сумме, не превосходящей 300 000 М. Е. фолликулина, т. е. нельзя давать в течение 2—3 недель лечения больше этого количества. Если путем этой суммарной дозы ничего не достигается, то при использовании более высоких доз мы также ничего не получим, но яичник будет поврежден. Чтобы не быть неправильно понятым, я еще раз подчеркиваю, что 300 000 М. Е. я считаю месячной максимальной дозой, которую нужно давать с осторожностью, с паузами, *последовательно* одну порцию за другой.

Что нужно применять для терапии —  $\alpha$ -гормон или бензоат-гормон<sup>2</sup>? Бензоат, по В у т е н а н д т у, отличается длительным эстрогенным действием, что нужно отнести за счет медленного расщепления в организме (см. стр. 63). Ш е л л е р, Д о р н и Х о л ь в е г (13) могли у кастрированной самки, весом в 12 кг, при помощи разовой инъекции 1 000 М. Е. бензоат-гормона, вызвать характерные припухания, свойственные течке, что не удалось сделать той же дозой кристаллического  $\alpha$ -гормона. В то время как  $\alpha$ -гормон, как я (14) недавно показал, быстро инактивируется в организме, это не происходит с бензоат-гормоном (см. стр. 101). При клиническом применении эти различия не так значительны. У кастрированной женщины путем 20-дневной инъекции по 10 000 М. Е. (следовательно всего 200 000 М. Е.) можно вызвать одинаковую пролиферацию слизистой оболочки матки как  $\alpha$ -гормоном, так и бензоат-гормоном. В этом я убедился из собственных исследований, это же вытекает из данных других авторов. Так, например, Д а м м, применяя фолликулярный гормон с последующим введением прожестина, мог вызвать у ка-

<sup>1</sup> Препараты фолликулина, изготовленные из фолликулярного сока, при исчислении в М.Е., действуют на матку сильнее, чем эстрогенные вещества, полученные из мочи. Добытые из фолликулярного сока препараты относительно нечисты и содержат, как я полагаю, вещество, активирующее действие фолликулина или сенсibiliзирующее матку (ср. стр. 72). Так как применение препарата фолликулярного сока очень дорого, мы применяли для терапии фолликулин, полученный из мочи лошади, и благодаря этому исходному материалу в нашем распоряжении имеются неограниченные количества фолликулина, так что мы не нуждаемся в активирующем веществе фолликулярного сока.

<sup>2</sup> Бензоат дигидрофолликулярного гормона выдущен в продажу под названием ди-менформон (органон, осс, голланд и дегевон, Берлин) и прогинон В (Шеринг-Кальбаум, Берлин).

стрированной женщины менструация теми же количествами фолликулина, что и другие авторы, употреблявшие бензоат-гормон (см. стр. 328). Когда мы, следовательно, ежедневно инъецируем фолликулин, то не существует различия между гормоном и бензоат-гормоном. Вероятно различие проявляется тогда, когда в целях избавления пациентки от ежедневных инъекций, вводят соответствующе большую дозу гормона, но дважды в неделю. Это вполне понятно в смысле различного отношения гормона и бензоат-гормона к инактивированию в организме (см. гл. 16).

Мы до сих пор не можем объяснить причины различного эффекта, получаемого у разных женщин одними и теми же дозами. Может быть в разъяснении этого вопроса нас могут немного продвинуть вперед мои только что упомянутые исследования о судьбе фолликулина в организме. Гормон  $\alpha$  быстро инактивируется в организме, инактивирование же, вероятно, происходит ферментативным путем в печени (см. стр. 99). Отсюда следует вывод, что печень играет далеко не незначительную роль в механизме действия фолликулина. Можно себе представить, что ферментативные расстройства в печени могут привести к изменению процессов инактивирования и регенерирования, благодаря чему даже действенные дозы гормона становятся мало или совсем неактивными. Это могло быть одной из причин различного действия одинаковых доз фолликулина на разных индивидуумов.

Я полагаю, что многие неудачи гормональной терапии основываются на том, что не точно ставится диагноз, что гормональная терапия применяется в качестве стандартной терапии при всевозможных овариальных и неовариальных расстройствах. Если врач раньше слишком легко прибегал к кюретте в случае расстройств, выражающихся в кровотечении, то в настоящее время существует опасность, что в силу такой же привычки будет прописываться тот или иной препарат гормона. Но только тот врач сможет добиться успеха, который углубляется в картину овариального заболевания, который стремится функциональное расстройство исследовать этиологически. Прежде всего нужно предостеречь против некритического применения полового гормона, так как только в некоторой части случаев действительно требуется гормональная терапия. К счастью, половые гормоны в общем не вредят; однако, все же возможно, что жалобы (например, при полигормональной фазе климактерия) могут быть умножены гормональными препаратами. Для пациентки неприятно также получать инъекции на протяжении недели, когда они совсем не нужны. Все-таки, по моему мнению, благодаря применению гормональной терапии сделан большой шаг вперед, так как мы научились излечивать гормонально тяжелейшие функциональные расстройства, случаи, когда выбор производился между применением кюретты или лапаротомии. Кюреттаж, это я здесь должен особенно подчеркнуть, должен применяться лишь в исключительных случаях. Это хирургическое воздействие не должно быть, как раньше, привычным воздействием практика-гинеколога. Я видел примеры, когда по случаю кровотечения кюреттирование проводилось до 13 раз. Трудно понять, как врач после 12 раз проведенных кюреттажей, мог прибегнуть к 13-му. Кюреттаж вытесняется из терапии благодаря фолликулину, в особенности высоким дозам фолликулина. Средством лечения мы обязаны лошади (жеребая кобыла, жеребец) с ее мочей. Как странно это звучит, но мы теперь можем сказать: моча лошади сделала ненужным кюреттаж.

Я бы значительно вышел из рамок этой книги, если бы стал описывать со всеми подробностями клинические показания для гормонотерапии. Я ограничусь тем, что приведу лишь отдельные направляющие указания, поскольку трудно установить, что годилось бы для каждого отдельного случая. Многие вообще нельзя описать. Опыт и врачебный инстинкт много решают в выборе наиболее целесообразной терапии овариальных расстройств. Так, можно добиться удачи, объяснить которую вначале представляется невозможным. Я, чтобы привести пример, рекомендовал в первом издании этой книги применение при кровотечениях больших доз фолликулина. Я писал тогда: «За счет чего нужно отнести терапевтическое действие фолликулина в этих случаях, — я не могу еще сказать. Мне кажется сомнительным, что здесь имеет решающее значение действие на слизистую оболочку матки. Я бы охотней не развивал никаких теорий, а сообщил бы только об этих клинических наблюдениях». Я могу себе представить, что тогдашние мои наблюдения были скептически восприняты, так как должно было казаться странным, что фолликулин



может как возбуждать, так и прекращать кровотечение. И все же это возможно. Экспериментальные исследования показали теперь, что большими дозами фолликулина вероятно можно дать импульс передней доле гипофиза, возбуждая ее к секреции пролакта (фолликулиновый стимул передней доли, см. стр. 336). Мы можем, вероятно (отношения еще недостаточно выяснены), путем высоких доз фолликулина<sup>1</sup>, введенных в короткий срок, действуя через переднюю долю, через пролакт, и таким путем вторично возникающий прожестин, вызвать преобразование пролиферирующей слизистой оболочки в прегравидную. (О торможении прегравидного превращения высокими дозами фолликулина см. ниже.) Но это прегравидное преобразование слизистой оболочки матки является процессом, необходимым для остановки кровотечения, в особенности в тех случаях тяжелых кровотечений, которые обусловлены персистенцией фолликула.

Учение о гормональных расстройствах еще развивается, но важнейшие факты мы теперь знаем. Точное познание картины овариального заболевания и вытекающей отсюда терапии вероятно возможно только для специалистов. Но необходимые практики, который подобные случаи видит очень часто, дать некоторые отправные точки для терапии. В этом смысле, я считаю, нужно усвоить схему, данную мною для терапевтического дозирования. Я не считаю ее уже фиксированной, для каждого случая будут возможны или даже необходимы изменения.

### а) Применение фолликулина при аменоррее

Фолликулин может помочь только при эндокринно обусловленной аменоррее. Аменоррея является только симптомом и побочным проявлением разнообразных расстройств. Фолликулин не может принести пользы при аменоррейных формах, основанных на общих заболеваниях (туберкулез, диабет, инфекционные заболевания, авитаминозы и т. д.), так и при климатически обусловленной аменоррее.

В настоящее время нужно указать на аменоррею, вызванную курсом лечения с целью похудения, на аменоррею, обусловленную чрезмерной спортивной деятельностью из-за стремления быть стройной. Здесь фолликулин не может быть применен, но необходимо урегулирование образа жизни, лучше всего курсе соответствующего питания, подкрепленного ипсулином.

Вызванная изменением обмена веществ, в особенности отложением жира, аменоррея часто обуславливается тиреоидно. Здесь фолликулин принесет мало пользы. Похудание при применении тиреоидина большей частью влияет и на аменоррею, при этом нужно указать на 2 формы аменорреи, которые наблюдал Г. Цондек, частично при моем участии.

1. *Аменоррея, вызванная неправильным употреблением препаратов щитовидной железы.* Мы наблюдали случаи, когда тиреоидин или другие препараты щитовидной железы проглатывались в большом количестве, так что возникала прямо-таки тиреоидиномания. Мне с большими трудом удавалось разоблачать таких пациенток и освобождать их от тиреоидиномании. Мы наблюдали молодых девушек, которые вследствие этого впали в тяжелое состояние со снижением в весе до 40 и 35 кг, так что начали проявлять общие явления, угрожающие жизни. После того как было прекращено введение щитовидной железы и пациентки снова в общем поправлялись, опять наступала менструация. Подобные случаи можно обозначать прямо-таки как «*тиреоидин-амеоррея*».

2. *Аменоррея на почве повышенного мозгового давления.* Эти случаи характеризуются аменорреей, расстройствами обмена (солевого и водного обмена), часто ожирением, чувством давления в голове, мигреноподобными головными болями и т. д. Симптомы обусловлены, как бесспорно показал Г. Цондек, повышенным мозговым давлением. Снижением давления (обезвоживающая терапия, диета, пункция в люмбальную часть спинного мозга и т. д.) можно часто сразу устранить жалобы и часто вновь привести в действие функцию яичника. Аменоррея в подобных случаях

<sup>1</sup> Примечание при корректуре: большими дозами фолликулина (всего 400 000 М.Е. ди-менформона), введенными на протяжении 3—4 недель, можно отсрочить наступление нормальной менструации или даже привести к аменоррее, именно благодаря торможению прегравидного преобразования слизистой оболочки матки. Об этих наблюдениях, сделанных в Иерусалиме, я подробно сообщу позже (см. также стр. 233 и 336).

обусловлена тем, что вследствие мозгового давления замедляется секреция пролана передней долей гипофиза и чрез это вторично вызывается аменоррея. Эти случаи могут быть обозначены, как «*аменоррея на почве мозгового давления*».

При каждой форме аменорреи необходимо, следовательно, детальное общее исследование, чтобы выяснить в каждом отдельном случае форму аменорреи. Аменоррея, как было сперва сказано, может быть только симптомом общего заболевания, вот почему необходимо исследовать со всех сторон пациентку и не ограничиваться только исследованием матки. Я напоминаю об этом потому, что действие экзогенных факторов часто выражается в расстройстве овариальной функции, что гормональная система, повидимому, реагирует на подобные факторы легче, чем это предполагалось раньше. Мои экспериментальные исследования на летучей мыши, находящейся в состоянии зимней спячки (см. стр. 190), показали, что изменением среды, влиянием температуры можно пустить в ход функцию системы (передняя доля — яичник), так что зимой яйцо созревает и оплодотворяется перезимовавшими в матке сперматозоидами. Я упоминаю об этом здесь для того, чтобы показать, что климатические условия могут основательно воздействовать на функцию яичника, так что мы не должны удивляться, что климатическим лечением (изменением среды, пребыванием в высоких горах и т. д.) излечивается длительно существовавшая аменоррея. Я наблюдал отдельные климатически обусловленные аменорреи, которые наверняка были полигормональной природы и основывались на наличии персистентного фолликула. Прежде чем начать гормональную терапию, нужно, следовательно, в каждом случае установить, нужна ли она вообще и не следует ли, помимо гормональной терапии, применить другие терапевтические мероприятия.

Аменоррея, обусловленная эндокринно, может иметь различные причины. Расстройство может заключаться в передней доле гипофиза или в самом яичнике. При прекращении секреции пролана в передней доле, будет ли это функциональное расстройство заложено первично в передней доле, или же это функциональное нарушение передней доли вторичного порядка (например, обусловлено мозговым давлением), функция яичника при этом вследствие выпадения высшего полового гормона делается невозможной. При нормальной выработке пролана созревание фолликулов и продуцирование фолликулина могут отсутствовать вследствие органического повреждения овариальной ткани, и таким путем может быть вызвана аменоррея. Если же созревание фолликулов возможно, то обычно нормально появляющееся при этом желтое тело может отсутствовать, фолликул персистирует и длительное выделение фолликулина ведет к полигормональной аменоррее и часто к заключительному, полигормональному кровотечению. При наступлении же фазы желтого тела аменоррея несомненно может быть обусловлена персистентностью желтого тела (киста желтого тела). Причины аменорреи могут, следовательно, лежать в нарушении деятельности передней доли фолликулярного аппарата или желтого тела, т. е. в расстройстве выделения гормонов, продуцируемых этими железами. Поэтому я различаю:

1) проланогенную аменоррею, 2) фолликулиногенную аменоррею и 3) прожестиногенную аменоррею.

При фолликулиногенной и прожестиногенной аменорреях мы должны различать две формы:

а) полигормональную и б) олигогормональную аменорреи.

Полигормональная прожестиногенная аменоррея известна только по клиническим наблюдениям (Х а л ь б а н). Значительно точнее наши сведения о полигормональной фолликулиногенной аменоррее. Как мы могли показать, аменоррея наступает вследствие избыточной выработки фолликулина, длительного раздражения слизистой оболочки матки, гиперпролиферации слизистой оболочки, отсутствия прегравидной фазы, отсутствия отторжения слизистой оболочки матки. Матка при этом становится мягкой, слизистая оболочка ее делается цианотичной, груди иногда набухают; короче, — наступает картина, которая может быть смешана с ранней беременностью. Дифференциальный диагноз между беременностью и полигормональной аменорреей может быть поставлен при помощи гормонального анализа мочи. При беременности мы находим, как было уже указано, сильно повышенное выделение пролана в мочу, при полигормональной же аменоррее мы всегда находим не пролан, а фолликулин. При упорной аменоррее содержание в литре мочи

200—400 М. Е. фолликулина показывает на паличие полигормонального расстройства. Для разрешения данного вопроса (см. стр. 270 и 273) кастрированной мыши, весом в 20 г, инъцируют на протяжении 48 часов 5 раз по 0,8 и 1 раз 1 см<sup>3</sup> слабо подкисленной и фильтрованной утренней мочи. Если спустя 100 часов после начала инъекции у мыши наступает течка, то на этом основании можно диагностировать полигормональную аменоррею. Чем выше содержание фолликулина в моче, тем верней анализ. В подобных случаях мы часто находим помимо увеличенной матки, увеличенный иногда пузырчатый фолликул в яичнике, иногда же он не прощупывается даже при тщательном исследовании, вследствие того что яичники расположены слишком высоко или пациентка имеет слишком толстую брюшную стенку и т. д. Если же я могу ощупать яичник, увеличенный вследствие пузырчатого фолликула, и с уверенностью исключить внематочную беременность, то я раздавливаю фолликул или произвожу пункцию фолликула и высасываю из него жидкость. Дифференциальный диагноз легко поставить потому, что при существующей внематочной беременности реакция на беременность по моче положительна, при наличии же пузырчатого фолликула реакция отрицательна. Таким путем можно вылечить длительно существующую аменоррею, обусловленную персистентным фолликулом, причем это справедливо также и для полигормонального кровотечения (см. стр. 335). Эти маленькие, проводимые под хлорэтиловым наркозом, операции могут часто избавить от продолжительного лечения. Поразительно всегда бывает наблюдать, как пациентка, уже утомленная длительным лечением и настроенная недоверчиво, так внезапно освобождается от своих страданий. Меня побудили к этим мероприятиям исследования ветеринарных врачей, которые в случае стерилитета коров, обусловленного наличием персистентного фолликула, раздавливали рукой яичники. Благодаря этому овариальный ритм, повидимому, снова входил в нормальные рамки и бывшая до того стерильная корова снова становилась плодотворной<sup>1</sup>. Я не могу сказать определенно, отчего при раздавливании или пунктировании и отсасывании содержимого фолликула устраняется полигормональная аменоррея и кровотечение. Быть может при этом производится обратное раздражение передней доли гипофиза, точно так же как у кролика, у которого вследствие возбуждения при спаривании происходит, при участии гипофиза, преобразование готового лопнуть фолликула в желтое тело.

Таким образом, главной областью применения фолликулина остается олигормональная аменоррея. Терапевтический эффект тем лучше, чем менее редуцирована матка. Я различаю клинически (в зависимости от длины матки) 3 степени гипоплазии, именно: гипоплазия матки 1 степени — длина маточного зонда 6 $\frac{1}{2}$ —5 $\frac{1}{2}$  см, гипоплазия матки 2 степени — длина маточного зонда 5—3 $\frac{1}{2}$  см, гипоплазия матки 3 степени — длина маточного зонда ниже 3 $\frac{1}{2}$  см.

При лечении аменорреи имеет значение степень развития матки<sup>2</sup>. Хотя мы знаем, что и при гипопластической матке может иметь место нормальный менструальный цикл, следовательно, нормальная генеративная функция, все же при гормонотерапии выяснилось, что при паличии аменорреи в комбинации с гипоплазией матки прежде всего нужно возбудить рост матки. Чтобы стимулировать матку в подобном случае, необходимо провести длительную фолликулинотерапию. Лезеру (15) после введения 300 000 М. Е. удавалось довести размер матки, которая до лечения была едва ощутима, до 5—7 см. Я могу подтвердить эти данные. Так, мне неоднократно удавалось, воздействуя фолликулином, вызвать определенный рост матки. Если удастся вызвать этот вегетативный эффект, то нужно попытаться вновь возбудить генеративную функцию. Этого можно добиться при помощи фолликулина и прожестина, причем успех все же получается временным, так как эти гормоны воздействуют лишь на матку (эффекторный орган). Поэтому я всегда комбинировал эти гормоны с проланом, так как последний в качестве высшего полового

<sup>1</sup> В нашей лаборатории накопился очень большой материал, показывающий, что хирургическое удаление дистического желтого тела у овец, или выдавливание желтого тела *per rectum* у коров вызывает новую овуляцию, течку и охоту уже через 1—3 дня после операции (Ред. М. Зас.).

<sup>2</sup> Примечание при корректуре. В Палестине мне бросилось в глаза, что часто палицо бывает не укочение матки, но лишь резкое ее сужение, как выражение гипоплазии.

гормона непосредственно стимулирует яичник и этим самым представляет более сильное оружие в деле восстановления ритмической овариальной функции.

*Фолликулино-прожестинотерапия является лишь субституционной терапией, проланотерапия же — гормонотропной стимулирующей терапией!*

Успех гормонального лечения всегда зависит от случая, от «тяжести аменорреи», если так можно выразиться. При этом имеют значение длительность овариального расстройств и вторичные органические изменения (редукция матки). Чтобы суметь назначить дозировку при лечении аменорреи, мне кажется целесообразным различать (в зависимости от тяжести картины заболевания) три формы, хотя мне ясно, что можно возражать против подобной схематизации. Я различаю:

- 1) аменоррею 3-й степени (тяжелая форма),
- 2) аменоррею 2-й степени (средней тяжести форма),
- 3) аменоррею 1-й степени (легкая форма).

При тяжелой аменоррее налицо гипоплазия матки 3-й степени (длина маточного зонда < 3,5 см), пациентка ни разу не менструировала (первичная аменоррея) или аменоррея существует по меньшей мере 2 года.

При аменоррее 2-й степени существует гипоплазия матки 2-й степени (длина маточного зонда 5—3,5 см), пациентка ранее уже менструировала, аменоррея длительностью по меньшей мере 1 год.

При аменоррее 1 степени (длина маточного зонда  $6\frac{1}{2}$ — $5\frac{1}{2}$  см) или совсем нет гипоплазии матки, или налицо лишь незначительная гипоплазия, аменоррея длительно меньше 1 года.

Эти различные формы аменорреи я лечил следующим образом.

**Аменоррея 3 степени.** Мне представляется важным при аменоррее, комбинируемой с сильной редукцией матки, прежде всего возбудить рост матки. Поэтому я начинаю, в качестве предварительного лечения, с воздействия фолликулином. Я инъцирую ежедневно 10—15 000 М. Е. фолликулин-менформона в масле, в течение 20 дней, вводя всего, следовательно от 200 000 до 300 000 М. Е.  $\alpha$ -фолликулярного гормона. Часто можно обойтись и со значительно меньшими суммарными дозами (до 100 000 М. Е.), так как ежедневные инъекции масла иногда могут быть обременительны для пациенток. Целесообразней инъцировать каждый раз через день по 20—30 000 М. Е.  $\alpha$ -гормона или каждый 4 день 50 000 М. Е. бензоат-гормона, как это также рекомендуют Ш т р а с с м а п и К а у ф м а п. Длительность предварительного лечения определяется в зависимости от результата, т. е. увеличения матки, устанавливаемого путем измерения. Лишь изредка можно обойтись одним курсом лечения, в упорствующих случаях может быть всегда необходимо многократное повторение лечения. Не нужно выходить за пределы суммарной дозы в 300 000 М. Е., вводимой в течение 2—3 недель лечения, как это было изложено на стр. 326 и 328. Предварительную обработку 100 000—200 000 М. Е. я рекомендую и для аменорреи 2-й степени, в то время как для легких форм аменорреи она не нужна. Вслед за предварительным лечением, которое, следовательно, возбудило рост матки (вегетативная функция) и пролиферацию слизистой оболочки матки (генеративная функция), следует комбинированное гормональное воздействие (пролан, фолликулин, прожестин), именно:

1-й—9-й день	10-й—22-й день	23-й—28-й день
Ежедн. 500—1000 К. Е. пролана интрамускулярно	Ежедн. 20 000 М. Е. $\alpha$ -фолликулина в масле или 5 раз по 50 000 М. Е. бензоат-гормона интрамускулярно	Ежедн. 5 Кр. Е. прожестина и 3 000 М. Е. фолликулина per os

После этого курса следует пауза в течение 4 недель, затем возобновление лечения проланом — фолликулином и прожестином. Потом снова пауза в 4 недели и еще раз возобновление лечения (см. стр. 346—348).

**Аменоррея 2-й степени.** После примерно 2-месячного предварительного лечения по 200 000 М. Е. фолликулина я рекомендую после недельной паузы следующее лечение:

1-й—9-й день	10-й—22-й день	23-й—28-й день
Ежедн. 500—1000 К. Е. про- лана интрамускулярно	Ежедн. 5—10000 М. Е. α-фол- ликулина в масле или каждый раз через день 25000 М. Е. бензоат-гормона интрамуску- лярно	Ежедн. 5 Кр. Е. прожестина <sup>1</sup> и 2—3000 М. Е. фолликулина per os

После 4-недельной паузы возобновление лечения (см. также стр. 346 и 348).

**Аменоррея 1-й степени.** При этой форме аменорреи нужно иметь в виду, что это заболевание может быть выражением общего расстройства, что оно может быть обусловлено изменением образа жизни (климат), психическим расстройством, семейными драмами и т. д. Если же приходят к убеждению, что в этих легких случаях вопрос идет о гормональном расстройстве, то я рекомендую следующую терапию.

1-й—9-й день	10-й—20-й день	21-й—28-й день
Ежедн. 150—300 К. Е. про- лана интрамускулярно	Каждый раз через день 3000 М. Е. фолликулина (водного) интрамускулярно; 2000 М. Е. фолликулина per os	Ежедн. 2—3 Кр. Е. прожестина <sup>2</sup> интрамускулярно; 3000 М. Е. фолликулина per os

После 4-недельной паузы возобновление лечения (см. также стр. 346 и 348.)

### б) Расстройства цикла

Расстройства менструального цикла часто являются выражением легкого изменения общего состояния. Если подобное расстройство может быть исключено, то нужно допустить недостаточность овариальной функции. Большей частью при этом речь идет о легко поддающихся воздействию функциональных изменениях, поэтому в этих случаях я вообще не применял пролана и довольствовался только фолликулином. Лечение начиналось после менструации, т. е. сейчас же после прекращения кровотечения. Я применял следующие дозы<sup>3</sup>:

1-й—9-й день	10-й—18-й день	19-й—23-й день
Ежедн. 1000 М. Е. фоллику- лина (водного) интрамуску- лярно или 3 раза по 3000 М. Е. бензоат-гормона	Каждый раз через день 4000 М. Е. фолликулина интрамус- кулярно; 3000 М. Е. per os	Ежедн. 5000 М. Е. фоллику- лина per os

### в) Кровотечения

Лечение маточных кровотечений надлежащим образом относится, повидимому к труднейшим задачам гинекологии. К сожалению мнения в этом деле все больше запутываются. Все кровотечения без органических причин без разбора причисляются к так называемым овариальным кровотечениям и подвергаются гормональному лечению. Эти кровотечения, однако, могут иметь различнейшие причины, я напому здесь только мышечную слабость матки, пронизывание стенки матки соединительной тканью после многократных родов, уменьшенную способность матки к сокращению вследствие небольших очагов endometriosis или интрамуральную миому и т. д.

<sup>1</sup> Прожестин может быть иногда исключен, в особенности при повторном лечении.

<sup>2</sup> Прожестин не абсолютно обязателен.

<sup>3</sup> Не нужно давать большие дозы фолликулина, так как вследствие этого менструация может быть заторможена (см. стр. 330 и 336).



Если при лечении гормонами подобного рода кровотечений успеха не достигают, то неудачу приписывают гормонам, в то время как в действительности причиной отрицательных результатов является ложное показание. Не нужно забывать, что сокращение маточной мускулатуры является важным механизмом остановки кровотечения. Я неоднократно наблюдал случаи, подвергавшиеся гормональному лечению в течение недель, где при помощи препарата *sesale* или еще лучше экстрактом задней доли гипофиза (питугландол, питуитрин, гипофизин) приостанавливал в кратчайший срок кровотечение. Особенно действенной в подобных случаях является комбинация извести с экстрактом из задней доли гипофиза, что нае в свое время, побудило к даче калькофизина (на 1-й день  $\frac{1}{2}$  ампулы, на 2-й и 3-й день по 1 ампуле калькофизина медленно инъцируют в вену) (16).

Овариально обусловленные кровотечения могут принять формы, угрожающие жизни. Каждый гинеколог знает также случаи, при которых, после предварительного тщетного лечения стиптицитом (*stipticis*) и известковыми препаратами, приходилось приступать к рентгеновскому облучению печени и селезенки и из жизненных показаний даже производить в заключение рентгеновскую кастрацию или экстирпацию матки у молодых девушек и жеппин. В этих случаях речь шла большей частью о полигормональных кровотечениях, обусловленных персистенцией одного или нескольких фолликулов. Вследствие персистенции поддерживалось длительное выделение фолликулина, что приводило к гиперпролиферации слизистой оболочки матки, которая в заключение некротически отторгалась с кровотечениями. Сохраняющаяся, благодаря персистирующему фолликулу, секреция фолликулина поддерживает кровотечение, и таким образом, ведет к длительному кровотечению. Гормонотерапия как раз при лечении этих тяжелых кровотечений привела к весьма замечательным результатам, так что эти несчастные пациентки не нуждались более в рентгеновской кастрации или хирургическом лечении. Результат можно получить следующим образом:

1. Полигормональные кровотечения, обусловленные персистенцией фолликула, можно прекратить удалением фолликула. Я раздавливал фолликул при помощи руки под хлорэтиловым наркозом или производил пункцию фолликула со стороны Дугласа и отсасывал фолликулярную жидкость (подробней см. на стр. 332). Этим маленьким вмешательством можно часто быстро устранить тяжелые страдания.

2. Гляндулярно-пузырчато-гиперпластичная слизистая оболочка матки должна превратиться в прегравидную слизистую. Как мы видели в главе 18, прожестин является гормоном трансформации слизистой оболочки матки. Путем 8-дневной инъекции по 7—10 Кр. Е. прожестина К л а у б е р г получал в подобных случаях терапевтический эффект. Он мог показать, что патологически пролиферированная слизистая оболочка прегравидно изменялась. Патологическое кровотечение прекращалось и спустя несколько дней наступало кратковременное кровотечение, как выражение настоящей менструации. Я часто обходился с несколько меньшими дозами прожестина (ежедневно 1—2 Кр. Е.).

3. Воздействием прожестина мы влияем на место кровотечения, на слизистую оболочку матки. Целесообразней воздействовать на очаг, являющийся причиной кровотечения, на персистирующий фолликул в яичнике, с тем, чтобы он превратился в желтое тело. Этого мы можем достигнуть пролапом, причем успех зависит от дозировки. Я рекомендую давать в подобных случаях большие дозы пролана (см. стр. 348).

4. Лучше всего мы знаем форму кровотечения (*metropathia haemorrhagica*), обусловленную наличием персистентного фолликула. Не всегда должен присутствовать увеличенный фолликул, так как множество мелких выделяющих фолликулин фолликулов могут вызвать тот же эффект. Так, мелкопузырчатая дегенерация яичника приводит к длительным кровотечениям. При этом мы не можем ничего достигнуть ни раздавливанием с помощью руки фолликулов, ни пункцией фолликулов. Проведенная путем лапаротомии клиновидная резекция (*Keilresektion*) яичников часто ведет к успеху, так как при этом удаляется ряд мелких пузырчатых фолликулов, но здесь имеется опасность, что дегенерация вновь наступит. Я рекомендую при кровотечениях, обусловленных мелкопузырчатой дегенерацией, прежде чем решиться на операцию, попытаться применить большие дозы

пролапа (см. стр. 348). В следующей главе (стр. 343) будет кратко изложено о том, что мелкопузырчатая дегенерация может быть обусловлена гипофизом.

5. В первом издании этой книги (1931) я сообщил об успешном лечении овариальных кровотечений путем интравенозного введения больших доз фолликулина. Тогда я не мог понять причины терапевтического действия фолликулина (см. стр. 329). Теперь мы знаем, что большие дозы фолликулина возможно раздражают переднюю долю гипофиза, так что она побуждается к выделению пролана (см. стр. 265 и 330). Возможно, что наши терапевтические мероприятия смогли бы обогатиться включением этой «*фолликулин-шототерапии*». Я считаю необходимым дать фолликулин в дозе 300 000 М. Е., которые должны быть инъцированы на протяжении нескольких дней (3—6). Но эта терапия не должна применяться в случае слабых кровотечений, зависящих от персистенции фолликула с нузырчато-гиперпластической слизистой оболочкой, так как эти случаи сами по себе основываются на длительной и количественно повышенной выработке фолликулина. Фолликулиновая встряска показана только для тех случаев, где мы не находим анатомических причин для кровотечения. Фолликулиновая встряска должна, кроме того применяться лишь изредка, чтобы не повредить большими дозами гормона функции яичника (см. стр. 325 и 328)! Существуют тяжелые, основанные бесспорно на гормональной дисфункции, кровотечения, причину которых мы еще не можем объяснить. Возможно, что здесь дело касается полигландулярных расстройств. Вопрос о том, возможно ли большими дозами фолликулина повлиять также и на другие эндокринные железы, нуждается еще в экспериментальном разъяснении.

Я мог бы еще указать на маточные кровотечения, обусловленные болезнями крови, в особенности на тромбопеничные кровотечения. Они происходят чаще, чем предполагают, и могут быть диагностированы только точным анализом крови. Здесь гормонотерапия, согласно моему опыту, оказывается совершенно недействительной. В этих случаях — и самых тяжелых — я видел очень хорошие результаты от применения переливания крови с последующим рентгеновским облучением раздражающими дозами длинных ( $1/10$  Н Е D) (17) трубчатых костей.

Для лечения гинекологических кровотечений в нашем распоряжении имеются, помимо кровоостанавливающих средств (*secale*), экстракт из задней доли гипофиза (окситоцин), половые гормоны, в особенности в комбинации с известью (калькофизин). Высший гормон (пролан) приостанавливает кровотечение потому, что персистирующий фолликул, поддерживающий кровотечение, превращается в желтое тело и таким путем слизистая оболочка матки преобразуется в прегравидном направлении. Фолликулин возможно действует через переднюю долю гипофиза, так что фолликулиновая встряска возбуждает секрецию пролана и этим влияет вторично на яичник, или фолликулин действует через подавление прегравидного преобразования. Гормон желтого тела (прожестин) действует на место кровотечения, он преобразует патологически пролиферированную слизистую оболочку в прегравидную стадию. Я применял для лечения указанные раньше относительно большие дозы, как мне казалось, необходимые в тяжелых случаях. При более легких случаях можно обойтись меньшими дозами. Так, я наблюдал, что уже путем 2—4 Кр. Е. прожестина кровотечение быстро приостанавливалось. Я наблюдал также несомненно успех при многодневной инъекции по 300 К. Е. пролана. Трудно предложить схему дозировки, так как в каком-нибудь определенном случае ряд факторов может играть решающую роль.

### г) Климактерий

При климактерических расстройствах овариальные препараты в известной мере предписываются автоматически. Выпадает, например, овариальная функция, — следовательно, требуется замещение овариальным гормоном. Такое заключение правильно только при хирургической кастрации, при которой внезапное удаление яичников должно быть компенсировано введением гормона.

На первой стадии климактерия большей частью существует (см. стр. 277) повышенная выработка фолликулина, так что применение фолликулина на этой, самой по себе полигормональной фазе противопоказано. Во второй фазе, олигормональ-

ной, существует недостаточная выработка фолликулина, так что здесь можно с успехом применить фолликулин. В таких случаях я даю, в зависимости от тяжести заболевания, прежде всего фолликулин per os, ежедневно от 1 000 до 5 000 М. Е. в возрастающих дозах. Если не наступит облегчения страданий, то я инъцирую ежедневно интрамускулярно несколько тысяч М. Е. Иногда даже эти количества гормона оказываются слишком незначительными, так что нужно применить дважды в неделю 10 000—20 000 М. Е. и выше (до 50 000 М. Е.). Я рекомендую начинать с маленьких доз и постепенно приучать к фолликулину, так как жалобы могут усилиться, если сразу употребить большие дозы. Следует подчеркнуть, что в некоторых случаях вообще не наступает реакции. Помимо гормонотерапии должны быть предписаны успокаивающие средства. В легких случаях можно обойтись одними успокаивающими средствами, так что нет нужды при незначительных климактерических жалобах употреблять овариальный гормон.

#### д) Стерильность

Каждый гинеколог достаточно знает те случаи стерильности, при которых мы не находим никакого органического объяснения отсутствия плодовитости. Данные гинекологического осмотра и менструальный цикл — в норме. Хирургическое воздействие при помощи дисцизии, кюреттажа, антефиксующее лечение матки были почти безуспешны. Продувание труб показало на проходимость яйцеводов, лечение ваннами не дало результата. Побуждаемые страстным желанием иметь ребенка женщины идут от врача к врачу. Я применил по отношению к таким женщинам гормонотерапию, являющуюся по крайней мере безвредной формой лечения, и могу при самом критическом подходе сообщить, что в ряде случаев я наблюдал такие поразительные результаты, что вынужден их отнести за счет гормональной терапии. Среди многих неудач я на протяжении последних 6 лет моей частной практики устранил у 18 женщин существовавший многие годы стерилитет. Семь пациенток прибыли из-за границы, после того как они ездили из страны в страну и обращались от одного врача к другому. Предварительным условием гормональной терапии, само собой разумеется, является проходимость труб, в чем легко убедиться до проведения терапии, путем продувания или сальпингографии. Матка не должна быть слишком деградированной, случаи с гипоплазией матки 1-й степени наиболее пригодны. Я начинаю с пролана, даю в заключение фолликулин, часто также маленькие дозы тиреоидина (в интерменструуме), иногда к концу — прожестин. Я предписываю препараты щитовидной железы, так как придерживаюсь того мнения, что при многих формах стерильности играет роль гипофункция щитовидной железы. После 2-месячного лечения я делаю 4-недельную паузу. Все лечение длится около 1 года.

Успех я могу объяснить только тем, что при этом виде стерильности матка, кажущаяся при пальпации нормальной, имеет правда, не анатомически, а функционально, не вполне развитую слизистую оболочку или же, как раз у этих женщин, яйцо требует особо хороших условий питания, чтобы внедриться в слизистую оболочку матки. Лечение гормонами создает эти условия и таким образом способствует дальнейшей жизни оплодотворенного «требовательного» яйца в слизистой оболочке матки. Успех важнее, чем объяснение. В первых успешно леченных случаях я сам был настроен очень скептически, но повторение показало мне, что в описанных выше случаях стерилитета, безуспешно ранее леченных, нужно было испытать на всякий случай гормональную терапию.

Следующее наблюдение убедило меня в том, что в случае, кажущемся почти бесперспективным, можно добиться успеха. Речь идет о 36-летней замужней женщине, стерильной уже в течение 12 лет, в отношении которой все терапевтические мероприятия, направленные для устранения стерильности, были безуспешны. Матка была инфантильной, длиной только в 3 см. После 6-месячного предварительного лечения фолликулином (каждый курс 200 000 М. Е.) матка так увеличилась и тургор так повысился, что она более не отличалась от нормальной. После этого последовала приведенная выше комбинированная терапия (пролап, фолликулин тиреоидин) с тем результатом, что пациентка после 3 курсов лечения зачала и родила здорового ребенка. При комбинированной, если я могу так выразиться, гормональ-

ной антистерильной терапии я даю не больше чем от 2 000 до 6 000 М. Е. фолликулина в день. Я пришел к таким маленьким дозам после того, как большие дозы не оказали никакого влияния. Я вижу подтверждение моих клинических наблюдений в экспериментальных данных Ионга (J o n g h) (18), который безусловно предупреждал беременность у крыс 3-дневной подкожной инъекцией по 100 М. Е. или дачей per os по 2 000 М. Е. сейчас же после коитуса. Следовательно, у крыс можно затормозить фолликулином имплантацию яиц, возможно, что оплодотворенное яйцо повреждается большими дозами фолликулина. На основании этих экспериментальных данных и моих клинических наблюдений, я полагаю, что большими дозами фолликулина можно и у женщин затруднить зачатие или возможно воспрепятствовать ему.

### е) Привычный аборт

В 1928 г. меня посетила пациентка, которая 5 раз подряд abortировала на 3-м—6-м месяце беременности. Во время двух последних беременностей она лежала в постели с момента прекращения регул, однако трагический исход не устранялся. Пациентка, как она мне сообщила, опять была беременной на 6 неделе. Утешения ради, я тогда прописал фолликулин per os, который она должна была принимать до 6-го месяца беременности. К моему удивлению, беременность поддерживалась и пациентка родила живого ребенка. Имея в виду эту удачу, я предписывал во всех дальнейших случаях то же самое, т. е. помимо покоя, избегания езды на автомобиле и т. д., 2—4 раза в день 100—1000 М. Е. фолликулина per os, который должен был применяться до конца 6-го месяца. Таким путем были успешно вылечены три других случая привычного аборта. Объяснение терапевтического действия затруднительно. Ведь мы знаем, что при беременности фолликулин сам по себе продуцируется в избытке, так что к 3—4 месяцу беременности фолликулин можно обнаружить в повышенном количестве в крови и моче. Правда, до сих пор мы не знаем ничего точно о количественной выработке фолликулина в первые недели беременности. Вполне возможно, что у женщин с привычным абортом в первые месяцы беременности фолликулин продуцируется в недостаточных количествах, так что вследствие слабой выработки фолликулина матка возможно имеет недостаточный тургор, вследствие чего освобождается от яйца. Так как привычный аборт часто основывается на преждевременном отмирании corpus luteum graviditatis или на недостаточной его функции, то в таких случаях нужно применять прожестин. Как только делается заметным кровотечение, пациентку нужно держать в постели и давать ежедневно по 2—3 Кр. Е. прожестина. По прекращении кровотечения гормон должен инъцинироваться еще по меньшей мере 1 неделю. Я рекомендую в случаях привычного аборта давать профилактически прожестин именно в сроки, когда ожидалась бы менструация, так как аборт, согласно опыту, наступает часто в это время. Я оставляю пациентку — ко времени срока менструации — лежать в постели в течение 1 недели и ежедневно инъцинирую ей 2 Кр. Е. прожестина. Помимо этого, непрерывно даю ей per os фолликулин. Я полагаю, что в подобных случаях можно также добиться успеха при помощи маленьких доз иода и путем витаминов А + Д. Поэтому при привычном abortе я даю прожестин, фолликулин, под и витамины А + Д.

Нельзя оставлять без лечения этих несчастных женщин, тяжело страдающих душевно и телесно из-за беспрерывных abortов и чувствующих себя неполноценными. Даже если и нельзя в каждом отдельном случае повлиять терапевтически, все же, я полагаю, что наш терапевтический арсенал может быть значительно обогащен благодаря гормонотерапии.

*Дополнение. Перкутанное применение фолликулина.* Фолликулин, как было выше упомянуто (стр. 326), резорбируется также и из кожи. Я указывал на возможность лечения гипоплазии грудных желез при помощи нормальной мази (см. стр. 74).

Я полагаю, что перкутанное применение фолликулина еще сыграет терапевтически значительную роль. Исходя из предположения, что мучительные страдания при pruritus vulvae senilis смогут быть облегчены путем гиперемии половых органов и разрыхлением ткани, я в отдельных случаях, не поддававшихся никакой терапии,

воздействовал на вульву локально гормоном в масле или гормональной мазью. В зудящие части кожи дважды в день втиралась гормональная мазь (2—3 000 М. Е. фолликулина). Успех был настолько разительный, что я рекомендовал бы проверить это простое лечение. Перкутанное лечение естественно можно комбинировать с дачей фолликулина per os или подкожно, но все же в этих случаях особенно эффективно как раз перкутанное лечение. Я полагаю, что перкутанное лечение фолликулином будет иметь для терапии большое значение и что оно обогатит наши терапевтические возможности во многих случаях, в особенности дерматологической природы (например *acne vulgaris*).

### ж) Дальнейшие показания для применения фолликулина

Выше были приведены показания для применения фолликулярного гормона в гинекологии. Само собой понятно, что вначале гормон стали применять при овариальных функциональных расстройствах. На протяжении последних лет фолликулярным гормоном занимались и в других отраслях медицины, так как изменения овариальной функции могут привести к различного рода расстройствам в организме. Я хочу привести несколько показаний и начну с области смежной с гинекологией, с акушерства.

1. **Акушерство.** Вопрос о том, какие факторы вызывают родовой акт, до сих пор еще не выяснен. Естественно допустить особый механизм в игре гормонов. По новым представлениям получается впечатление, что при этом какую-то роль играет фолликулин. Генель (19) нашел у женщин с токсикозами беременности отклонение в отношении между кровью и титром мочи по сравнению с нормальными беременностями. В то время как у последних фолликулиновое отношение между кровью и мочой составляет около 1 : 15, у женщин с гестозами около 1 : 4. Так как женщины с гестозами вообще имеют очень сильные, часто, несмотря на наркоз по Строганову, продолжающиеся потуги, то Генель предположил, что повышенная родовая деятельность причинно связана с изменением в балансе фолликулина. В отдельных случаях слабости потуг он нашел низкий фолликулиновый титр крови (ниже 500 М. Е.). Мне кажутся значительными хорошие практические результаты, полученные Генелем на выборочном материале, эти результаты нельзя рассматривать как совпадение, в них нужно видеть указание для дальнейшего изучения этого важного вопроса. После интрамускулярного введения фолликулина (1 000—10 000 М. Е. индивидуально дозировано) в 14 случаях первичной слабости потуг всегда можно было установить явное, а часто и очень хорошее действие на родовую деятельность, вследствие чего 9 пациенток спонтанно разрешились от бремени. При вторичной слабости потуг результаты были не так хороши. Из 14 случаев в 5 было самопроизвольное разрешение от бремени. Во всех случаях первичной и вторичной слабости потуг удавалось продвинуть головку к основанию таза, так что ни разу не было нужды в наложении длинных щипцов. Важно наблюдение, что экстракт задней доли (окситоцин), не дававший эффекта во многих случаях *intra partum*, начинал действовать очень активно после инъекции фолликулина, иногда с тенденцией к вспышке, к родовой схватке. Этот клинический факт согласуется с экспериментальным наблюдением Помпея (20), который мог установить у кролика, путем брюшного окошка, увеличение подвижности и повышенную чувствительность матки к окситоцину после инъекции менформона. Генель придерживается взгляда, что первичная слабость потуг основывается на недостатке фолликулина, в то время как вторичная слабость потуг вероятно имеет другие причины. Слабость потуг, следовательно, основывается на недостатке фолликулина (нормальное ante- и интрапартальное возрастание содержания фолликулина нарушено) и может быть подвергнута воздействию непосредственной субституционной терапии. Витерспун (Witherspoon) (21) сообщил об успешном гормональном вызывании родового акта. Исходя из допущения, что матка благодаря фолликулярному гормону сенсибилизируется по отношению к гормону задней доли (окситоцину), негритянки получили перед родами несколько крысиных единиц одного теллина или вместе с питуитрином. Родовой акт во многих случаях начинался через несколько часов после инъекции.

Эти экспериментальные и клинические наблюдения говорят за то, что совместное действие фолликулина и окситоцина имеет значение для родового акта, что, сенсибилизируя фолликулином матку по отношению к окситоцину, можно вызвать родовой акт в некоторой степени даже самопроизвольно. Возможно, что здесь установлено существование *какой-то* причины, но еще не *определенной*, как я полагаю. Сильное повышение содержания фолликулина в крови мы находим только при беременности у человека, обезьян и лошади, но не у других млекопитающих. Если антепартальные изменения в выработке фолликулина должны вызвать аномалии родов, то у большинства млекопитающих это не должно иметь места, так как содержание фолликулина в крови при беременности у этих животных все не повышено. Возможно, однако, что причины наступления родов у различных животных гормонально различны и быть может у человека в вызывании родов и родовых потуг как раз особую роль играет отношение фолликулина к окситоцину.

2. **Внутренняя медицина.** Давно известно, что выпадение овариальной функции может привести к изменению суставов. Особенно часто наступают эти расстройства в климактерии, так что можно говорить о климактерическом артрите (*arthritis climacterica*) или артрите, происходящем вследствие удаления яичников (*ovaripriva*). В этих случаях оправдало себя применение овариальных препаратов, именно как сухих препаратов из всего яичника (ововоп), так и фолликулярного гормона. Хорошие результаты описаны также Кроном (22), Куршманом (23), Вейлем (24), Кретцем (25),



Лаубером (26) и др. при хронических ревматоидных артропатиях и при отдельных случаях эндокрино обусловленных деформированных артритов. Применявшиеся до сих пор при артритов дозы были относительно низки. Нужно было бы рекомендовать при дальнейших опытах употреблять большие дозы *per os* и интрамускулярно, так как фолликулиновая терапия не вредит, если дозы увеличивать постепенно. Для лечения артритов нужно применять большие количества фолликулина, чем это делалось до сих пор.

**3. Педиатрия.** Исходя из предположения, что преждевременно родившиеся дети недостаточно долго подвергаются действию тока гормональных соков матери, для выращивания рано родившихся детей были применены особенно характерные для беременности половые гормоны (фолликулин, пролан). О хороших результатах сообщил Мартин (27), Шиллер (28), Могель (29), Кулька (30). Рекомендуются как можно раньше давать на килограмм веса тела 100 М. Е. *per os* и 20—40 М. Е. подкожно. Вводить же фолликулин спустя много дней или недель после рождения — бесполезно (Шиллер).

**4. Офтальмология.** Так как *retinitis pigmentosa* значительно реже наступает у женщин, чем у мужчин, Вибавут (31) высказал предположение, что меньшая склонность женщин к этому заболеванию обусловлена женским половым гормоном. В 5 случаях *retinitis pigmentosa* Вибавут с помощью фолликулина менформона (ежедневно 100 М. Е.) получил хорошие результаты, которые контролировал определением поля зрения и исследованием светового чувства. Эти данные подтвердил Мамола (32), который применил более высокие дозы (5 000 М. Е.). Ф. Мейербах также сообщил об одном успешно леченом случае, в то время как Шарлеруа (Charleroi) (на основании опроса бельгийских офтальмологов) отнесся к этому скептически, хотя все же подчеркнул, что при такой безнадежной болезни, как *retinitis pigmentosa*, на всякий случай применить овариальный гормон нужно.

Не желая занять какую бы то ни было позицию в этом далеком для меня офтальмологическом вопросе, я бы высказал пожелание в этих случаях сделать опыт с несколько большими дозами фолликулина, тем более что причиной терапевтического успеха можно считать повышение обмена веществ, вследствие улучшенного кровообращения (капиллярная гиперемия).

**5. Дерматология.** В дерматологии гормонотерапия приобретает все большее значение. Угорь (аспе), особенно в периоде наступления половой зрелости и в климактерии, часто, как я сам видел, замечательно поддается лечению фолликулином. Однако, все же не все случаи реагируют одинаково, многие совсем не реагируют. И при зуде вульвы (*pruritus vulvae*) после приостановки ухудшения я наблюдал иногда значительное улучшение, нередко полное излечение под влиянием больших доз фолликулина. При *перкутанном* воздействии фолликулиновой мази на зудящие места кожи я наблюдал в упорных, не поддающихся иной терапии, случаях зуда вульвы крайне поразительные результаты (см. стр. 338). Бушке и Курт (Buschke и Curth) (33) смогли наблюдать у 68-летней женщины с типичной гнойничковой сыпью, сходной с лишаем (*impetigo herpetiformis*) поразительное благодаря введению фолликулина улучшение до того угрожающей картины заболевания. Пациентка выздоровела. Так как одно наблюдение еще не может считаться доказанным, авторы предложили продолжать дальнейшие опыты с фолликулином в случае обнаружения этого тяжелого заболевания. *Поразительный лечебный эффект* наблюдал я после 3-недельной инъекции фолликулина при *vulvovaginitis gonorrhoeica* детей.

Я полагаю, что гормональная терапия в дерматологии имеет большее значение, чем до сих пор представляли. Было бы желательно, чтобы эти вопросы в дальнейшем были подробно изучены, в особенности с точки зрения влияния больших доз гормона.

**6. Психиатрия.** В последние годы обстоятельно исследовались отношения эндокринных расстройств к психическим заболеваниям. Так например, маниакально депрессивное состояние связывалось с функциональными расстройствами гипофиза и щитовидной железы (Г. Цондек, Заттлер, Шредер и др.).

Подробные исследования о влиянии терапии половыми гормонами на психозы принадлежат Заку (34). Опыт показывает, что наступление и обострение некоторых психических заболеваний у женщин (так называемых *autochthonen Anlagepsychosen*) часто стоит в связи с нарушением овариального цикла и с процессом беременности. Зак из своих исследований делает вывод, «что органотерапевтическое влияние на картину психического состояния стоит в прямом и непосредственном отношении к степени конституционально обусловленной неполноценности овариальной системы». Из 58 случаев депрессивных психозов у женщин в 27 случаях, т. е. в половине материала, автор мог отметить значительное улучшение в связи с органотерапией. Удовлетворительные результаты дали случаи с атипичными депрессивными психозами, *Anlagepsychosen*, в особенности в случаях с симптомами страха и с ипохондрической окраской. Для чистых случаев меланхолии овариальная группа, повидимому, имеет мало значения. Еще меньшее она имеет значение для депрессивных психозов параовариального круга с бредом. Депрессивные состояния на шизофренической или инволюционно-артериосклеротической основе ни в одном случае не дали эффекта от гормональной терапии. Зак применял фолликулин и пролан, при чем ежедневно давал 100 М. Е. под кожу или 500—1 000 М. Е. *per os*. Пролан давал под кожу или внутрь до 200 К. Е. в день.

## Пролан

### ДЕЙСТВИЕ ПРИ ВВУТРИВЕННОМ (PER OS) ПРИМЕНЕНИИ

Я уже указывал на комбинированную терапию аменорреи фолликулином и проланом. Ниже я хочу сообщить о клинических результатах, полученных мною с одним проланом. Действует ли пролан также *per os*?

Обстоятельные исследования (см. в первом издании этой книги) показали мне вопреки более рацим моим работам (35), что пролан после применения *per os* также вызывает специфические реакции в генитальном аппарате.

Скармливанием пролана ипфантильной крысе (добавление к молоку) были вызваны общие реакции созревания (HVR I—III). Правда, способность животных реагировать очень изменчива, необходимые дозы гормона также индивидуально различны. Иногда достаточно уже 10—15 К. Е. пролана. HVR I (реакция на гормон, вызывающий созревание фолликулов) надежно вызывается лишь с помощью 100 К. Е., HVR III — реакция (лютеинизирующий гормон) лишь с 5—700 К. Е.

В противоположность крысе, у ипфантильных мышей скармливанием пролана можно получить только HVR I и то лишь с большими дозами (20 М. Е.). Даже при скармливании 1400 М. Е. пролана А и В можно вызвать только HVR I (А), но не HVR III (В).

Таким образом в желудочно-кишечном тракте грызунов, как это вытекает из опытов, большая часть пролана разрушается, так что по сравнению с парентеральным введением у крысы действует самое большое 10%, у мыши 5% введенного гормона. Интересен факт, что у мыши при даче *per os* действует лишь гормон, вызывающий созревание фолликулов (пролан А), но не лютеинизирующий гормон (пролан В).

Как показали исследования К е л е р а (Koehler), пролан при введении *per os* (ежедневно одна таблетка в 150 К. Е.) действует на обмен веществ у человека (см. стр. 323). Возможно ли специфическое действие на половой аппарат человека и какими дозами *per os* оно вызывается, еще твердо не установлено. Несомненно для этого необходимы большие дозы пролана.

### ДОЗИРОВКА ПРОЛАНА

В то время как вопрос о дозировке фолликулина за последние годы стал близок к решению, в отношении дозировки пролана мы так далеко еще не продвинулись.

Вопрос дозировки имеет, однако, очень большое значение для гормонотерапии. Критик чересчур легко указывает (и тем больше, чем менее продуктивно работает он сам) на бесполезность нового лечебного средства, не учитывая того, как велик путь от открытия гормона к получению его химически и установлению клинической дозы. Бесспорные результаты, полученные с проланом, в особенности при овариальных кровотечениях, хотя уже и подтвердили терапевтическую ценность этого гормона, но несомненно, что мы еще недостаточно ориентированы в надлежащей дозировке его при различных явлениях выпадения овариальной функции. Я не сомневаюсь, что развитие этого вопроса пойдет по тому же пути, как и в отношении фолликулина и прожестина, что мы еще значительно дальше продвинемся, пользуясь гонадотропной стимулирующей терапией. Можно ли на основе опытов с животными вычислить необходимые дозы гормона для человека? В отношении вообще гормонов это нельзя точно сделать (например в отношении инсулина, окситоцина). Как обстоит дело с половыми гормонами? Для прожестина выявление доз на основе весовых пропорций приводит приблизительно к правильным результатам. Женщина, весом в 60 кг, требует для трансформации слизистой оболочки матки почти в 60 раз больше прожестина, чем крольчиха весом в 1 кг. Для фолликулина отношения совершенно другие. Здесь количество гормона в 3 000 раз больше (мышь весом в 20 г, женщина — 60 кг), т. е. 3 000 М. Е. оказываются недостаточными для пролиферации слизистой оболочки матки. Здесь требуется гормона примерно в 100 раз больше (300 000 М. Е.). Для пролана, исчисляя по весовой пропорции (крыса весит 30 г, женщина 60 кг), требуется около 2 000 К. Е. для вызывания гонадотропного эффекта. Следовательно, нужны дозы, которые я предлагал (см. стр. 346), как минимальные.

Если мы в основу расчета положим выделение полового гормона в мочу, то получим следующее: половозрелая женщина выделяет в течение менструального цикла около 5 000 М. Е. фолликулина, терапевтическая же доза, необходимая для разрастания слизистой оболочки матки, приблизительно в 40 раз больше выделенного в мочу количества фолликулина. Так как выделение пролана во время менструального цикла составляет 743 К. Е. (см. стр. 280) то, на основании этого исчисления, мы придем к клинической дозе в 29 720 К. Е.

Другой путь — это учет соотношения количества гормона, находящегося каждый раз в месте его выработки, т. е. в половых железах, и терапевтически необходимой дозы гормона. Яичник содержит, как было изложено на стр. 113 и 247, 0,4% ежедневно требуемого фолликулина и 0,66% ежедневно необходимого коли-

чества прожестина. Если мы примем в среднем 0,5<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, то ежедневная выработка пролана и, следовательно, терапевтически требуемая дневная доза составит 240 000 К. Е., так как передняя доля человека содержит 1 200 К. Е. пролана (см. стр. 123). Если мы примем необходимую для вызывания гонадотропного эффекта у женщины (I-я и II-я генеративные фазы) длительность лечения в 20 дней, то придем к суммарной дозе пролана в 4 800 000 К. Е.

Если сравним указанные три различные расчета, то в отношении суммарной дозы пролана придем к следующим значениям:

- 1) исходя из весовой пропорции (инфантильная крыса, взрослая женщина) — 2 000 К. Е. пролана,
- 2) исчисляя по выделению гормона в мочу — 29 700 К. Е. пролана,
- 3) исчисляя из отношения запаса гормона в железе к ежедневной выработке — 4 800 000 К. Е. пролана.

В то время как величины, вычисленные по 1 и 2 пунктам, уже значительно разнятся, доза, приведенная в пункте 3, в 160 раз выше, чем в пункте 2. Требуется ли для получения гонадотропного эффекта у женщины десятки тысяч или сотни тысяч единиц? Возможно, что для некоторых случаев требуются очень большие дозы пролана. Во всяком случае я полагаю, что количества должны простираться не в пределах сотен тысяч, а десятков тысяч единиц. Согласно моему опыту, в качестве клинически овариотропной дозы нужно рассматривать примерно 10—15 000 К. Е. пролана. Это заключение я делаю из следующих фактов:

1. У одной женщины с первичной аменореей, как подробно изложено на стр. 347, я мог после предварительного воздействия фолликулином вызвать II генеративную фазу при помощи 15 000 К. Е. пролана.

2. В яичниках женщины я мог вызвать гонадотропную реакцию уже относительно маленькими дозами пролана, о чем будет подробно изложено в следующем разделе и что было подтверждено Г а й с т о м (Geist). Применявшиеся дозы колебались между 500 и 2 200 К. Е.

3. В е с т м а н получил гонадотропный эффект на яичниках старухи трансфузией крови беременных, содержащей пролан. Количество пролана, введенное с кровью, составило около 4 000—6 000 К. Е. (см. стр. 176).

4. Для приостановки овариальных (ювенильных) кровотечений необходимо около 9 000 К. Е. пролана. Так как приостановка кровотечений может быть объяснена лютеинизацией фолликула, то это количество пролана должно давать гонадотропный эффект.

5. При помощи 26 000 К. Е. я вызвал очень сильную гонадотропную реакцию, так что в одном яичнике возникло 4 наполненных кровью лютеинизированных фолликула (см. стр. 344).

Подытоживая эти клинические наблюдения, мы приходим к выводу, что 26 000 К. Е., повидимому, являются слишком большой дозой, что с 15 000 К. Е. можно получить надежный гонадотропный эффект, который однако вполне можно вызвать и меньшими дозами пролана. Правда, индивидуальная способность женщин в реагировании в отношении пролана, повидимому, очень варьирует, так что лучше применять несколько более высокие дозы. На основании произведенных мною до сих пор исследований я заключаю, что клиническая гонадотропная доза составляет около 15 000 К. Е. пролана. Сообщенное на стр. 347 наблюдение показывает нам, что с помощью этой дозы желтое тело половозрелой женщины может быть побуждено к продуцированию прожестина. Опыты лечения овариальных кровотечений проланом показали, что на яичник можно гормонально повлиять меньшими количествами пролана. При реактивировании сенильных яичников, путем трансфузии крови беременных, гонадотропный эффект мог быть получен уже с проланом, содержащимся в 225—400 см<sup>3</sup> крови, следовательно, примерно с 4 000—6 000 К. Е. (В е с т м а н).

До сих пор для терапевтических целей в нашем распоряжении был только пролан, приготовленный из мочи беременных. Вполне возможно, что с помощью гонадотропного гормона, полученного из передней доли, содержащей пролан + син-пролан = прозилан, можно будет получить с теми же или с меньшими дозами лучшие результаты. Так как дача больших количеств гормона из передней доли затрудни-

тельна и, вероятно, очень дорога, я рекомендую к пролапу из мочи беременных добавлять сишпролан, полученный из передней доли, из сыворотки жеребых кобыл или из мочи старух, чтобы таким образом путем синергического фактора усилить гонадотропное действие. Я полагаю, что таким путем можно будет получить лучшие клинические результаты (см. стр. 181).

Гонадотропный эффект гормона зависит также от способа его введения. Пролан, введенный интравенозно, действует несомненно более интенсивно. Так Х и с о (H i s a w) (36) и его сотрудники могли вызвать у обезьян при интравенозной инъекции гормона, полученного из передней доли, более сильное гонадотропное действие, чем при подкожном введении. Ф р и д м а н (37) с помощью интравенозной, но не интраперитонеальной, инъекции пролана из мочи беременных вызывал у кроликов овуляцию. Так как пролан представляет собой вещество белковой природы, то интравенозная, в особенности повторная интравенозная инъекция мало выполнима у человека, ввиду возможности токсических расстройств.

### ГОНАДОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОЛАНА НА ПОЛОВЫЕ ОРГАНЫ ЖЕНЩИНЫ

Чтобы получить по возможности объективную картину действия пролана у человека, я (35) поступил следующим образом. Имея женщин, которых я должен был оперировать, я за несколько дней инъцировал им пролан, чтобы во время операции непосредственно установить возможное влияние на генитальный аппарат. При этом мне бросалось в глаза, что влагалище было ясно диацотично. При лапаротомии я часто наблюдал, что весь внутренний половой аппарат был сильно гиперемирован, так что налицо был эффект в смысле гипофизарной реакции II. Spermaticae были переполнены кровью, трубы и матка были напряжены, разрыхлены и окрашены в синевато-коричневый цвет, — короче — налицо была картина, напоминавшая раннюю беременность. При операции отмечалось гиперемизирующее действие пролана при сильном капиллярном кровотечении. Однако, нужно подчеркнуть, что при этом имели место значительные индивидуальные различия, так как способность человека реагировать на пролан, повидимому, вообще очень различна. В отношении действия гормона это вообще явление обычное. Мы не должны удивляться этой сильно меняющейся реакции человека на пролан, так как это мы наблюдали и в опытах с животными.

В дальнейшем я пытался воздействовать пролапом на менструальный цикл. Женщины, которые должны были подвергнуться операциям, получали с первого дня менструации ежедневно 60—120 К. Е. подкожно. Операции были проведены на 8-й или 9-й день после начала менструаций. После такого 8-дневного введения гормона я нашел отчетливую гиперемию генитального аппарата. В одном случае, где воздействие проланом было начато с первого дня менструации, я видел в яичнике на 9-й день цикла готовый лопнуть фолликул. Пункция фолликула дала 2 см<sup>3</sup> фолликулярного сока, следовательно, количество, которое я находил при своих прежних исследованиях в готовом лопнуть фолликуле (см. стр. 34). Испытание фолликулярного сока на кастрированной мыши показало, что в 0,4 см<sup>3</sup> соедалась 1 единица фолликулина. Следовательно, продуцирование гормона продвинулось так далеко, как это физиологически имеет место лишь около 14 дня цикла. В яичнике, помимо фолликула, находилось желтое тело в состоянии расцвета (соответствовавшее 24 дню), слизистая же оболочка матки показывала стадию, отвечающую интервалу между только что начавшейся секрецией и отложением гликогена. Слизистая, следовательно, не соответствовала по своему строению состоянию зрелости желтого тела. Проф. Роберт М е й е р, который просмотрел препараты, признал слизистую оболочку матки, вследствие наличия фибриллей в functionalis, патологически измененной, так что кровотечение в начале испытания нельзя рассматривать, как истинную менструацию. При этом следует все же упомянуть, что пациентка уже 10 лет регулярно менструировала.

В трех случаях я (35) после 14-дневной обработки пролапом наблюдал ряд маленьких кист в яичниках — в смысле мелкопузырчатой дегенерации. Я упоминаю об этих наблюдениях, чтобы показать возможность этнологической связи клинической картины мелко-пузырчатой дегенерации с передней долей гипофиза (см. стр.

348). В пользу этой возможности говорят также данные Е. Крауса (38), который установил, что в случаях (120 случаев) повышенного мозгового давления гипофизы не атрофируются, но наоборот часто увеличиваются с сопутствующими струмозными изменениями. В этих случаях часто наблюдалась мелко-пузырчатая дегенерация яичников.

Мне представляется имеющим значение тот анатомический факт, что при помощи пролана из мочи беременных можно гонадотропно повлиять на яичники женщины. Имеющиеся в литературе данные последующих проверок показывают, что в моих наблюдениях речь идет не об отдельных случаях. Мандельштам и Чайковский (39) инъецировали 10 женщинам от 400 до 1100 М. Е. пролана подкожно и нашли при лапаротомии органические изменения в яичнике. Гайст (40) испытывал действие пролана на 50 женщинах (33—48 лет), предназначенных к гистеректомии по случаю несложненной миомы, которым он инъецировал подкожно на протяжении 36—100 часов 600—2 200 К. Е. В 33-х случаях (66%) Гейст нашел характерные для пролана овариальные изменения. Поразительно наполнение сосудов, иногда с кровоизлиянием, что вероятно обусловлено разрывом мелких сосудов или диапедезом. Созревание фолликулов тормозится, число пузырчатых фолликулов, повидимому, увеличивается. Особенно типичны перифолликулярные кровоизлияния и гематомы фолликулов, когда яичники женщин выглядят подобно

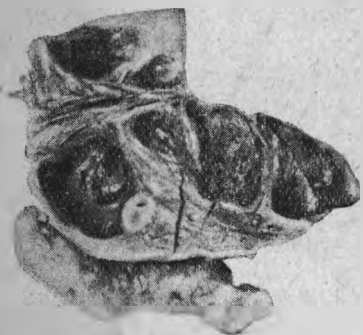


Рис. 145. 4 гематомы желтого тела (HVR II и III) в яичнике 30-летней женщины после воздействия проланом.

яичникам грызунов, обработанных проланом и содержавших блютункты. Иногда можно найти желтые тела с центральным кровоизлиянием, подобно желтому телу беременности. Действие на яичники идет параллельно количеству гормона. Реакция была более интенсиной, когда пролан инъецировали на протяжении 96 часов и более. При 25 контрольных исследованиях яичников женщин, не бывших под воздействием, можно было найти аналогичные явления лишь 4 раза, следовательно, только в 16% случаев. Данные Гайста подтверждают мои наблюдения, что проланом из мочи беременных можно гонадотропно воздействовать на яичники женщины и вызвать такие же изменения, как и в экспериментах с животными.

Недавно сделанное клиническое наблюдение также указывает на гонадотропный эффект, вызываемый у человека проланом из мочи беременных. Речь идет о 30-летней женщине, страдавшей раком шейки матки, которую для радиологического лечения приехали в гинекологическое отделение Института радия в Стокгольме. У этой женщины воздействие лучами в силу внешних причин могло быть начато лишь спустя определенный срок. Чтобы испытать на карциному возможное влияние больших доз пролана, д-р Геймапья инъецировали пациентке интрамускулярно на протяжении 21 дня 26 500 К. Е. пролана. При этом клинически было установлено уменьшение белей без значительного влияния на опухоль. Внутриматочное лечение радием (3315 mg-el-Std.) протекло без затруднений. Когда же эта женщина посетила Институт для повторного лечения радием, у нее была найдена правосторонняя опухоль придатка, величиной с гусиное яйцо, присутствие которой для лечения радием казалось прогностически неблагоприятным, вследствие чего опухоль была удалена при лапаротомии (д-р Геймапья). Опухоль оказалась яичником, величиной почти с куриное яйцо, содержавшим 4 образования, величиною с вишню, заполненные кровью и с желтой каймой. Яичник выглядел точно так, как яичник крольчих или мышей после воздействия проланом. Гистологическое исследование показало, что дело шло о 4 одинаковых желтых телах с гематомами (HVR II—III). Правая труба была изменена на почве воспаления, левый придаток проявил себя макроскопически здоровым. Возможно существовало еще и пятое желтое тело, но все же оно не могло быть точно установлено Рутервалем (отделение опухолей и патологии Института радия), так как яичник был так вырезан, что сериальное изучение было невозможно, 4 желтые тела, как таковые, были опознаны уже макроскопически



(см. рис. 145). Проф. Р. Мейер, давший отзыв об этих препаратах, оценил возраст желтых тел приблизительно в 10 дней после разрыва фолликулов. В настоящем случае мы, следовательно, находим через 27 дней после обработки проланом 4 желтых тела с гематомами. Спрашивается теперь, должны ли эти поразительные данные рассматриваться как гонадотропный эффект пролана или же здесь имело место случайное совпадение. Благодаря Р. Мейеру мы знаем, что у человека, хотя лопаются лишь один фолликул, желтые тела могут быть в большом числе. Если в яичнике находят несколько желтых тел, то, по моему мнению, это патологическое состояние, которое свидетельствует об измененной функции передней доли. Физиологиически у женщины находят одно желтое тело. Наличие нескольких желтых тел нужно рассматривать, как исключение. Мне представляется весьма невероятным, что 4 или даже 5 желтых тел, найденные в настоящем случае, присутствовали только лишь случайно или что они были вызваны карциномой или облучением радием, тем более, что этот случай показался особо поразительным такому опытному гинекологу и радиологу, как д-р Гейман. Ввиду того что правосторонняя опухоль так резко увеличивалась, клиническое наблюдение и четыре желтые тела с гематомами, аналогичные тем, которые вызываются в экспериментах с животными, говорят, по моему мнению, за гонадотропную овариальную реакцию, обусловленную проланом. В этом случае, благодаря физиологической секреции пролана из передней доли и парентерально введенной большой дозе пролана (26 500 К. Е.), была вызвана гиперлютеинизация. То, что реакция на пролан наступила лишь на *одном* яичнике, неудивительно, так как гонадотропные реакции на введение пролана в экспериментах с животными также часто отсутствуют на втором яичнике.

Этот случай у человека представляется мне потому замечательным, что Ингле (Engle) (41) вообще не мог вызвать гонадотропного действия у обезьян, причем нужно, правда, подчеркнуть, что и с помощью экстракта из передней доли (следовательно, с помощью пролана + синпролан = прозилан) можно вызвать у обезьян лишь созревание фолликулов, но не разрыв фолликулов и лютеинизацию [Хисо и Леонард (42), Ингле]. Лютеинизация у обезьян, как кратко указал Ингле (43), только тогда возможна, когда после предварительной обработки гормоном, вызывающим созревание фолликулов (водный экстракт из передней доли гипофиза), будут интравеннозно инъецированы одновременно как экстракт из передней доли, так и пролан из мочи. Положение дела у обезьян, по видимому, иное, нежели у других животных. По моему мнению, не нужно безоговорочно переносить на человека данные, добытые на обезьянах, так как фаза желтого тела у обезьяны протекает иначе, чем у человека (см. стр. 257). Я могу себе представить, что выработка синпролана в передней доле гипофиза обезьяны подчиняется другим законам, чем у человека, что она возможно протекает прерывисто, так что эффект, получаемый у обезьян под влиянием пролана, отличается от реакции у человека. Отсутствие действия пролана на обезьян говорит, по моему мнению, об отличной от человека и большинства млекопитающих гонадотропной секреции передней доли у обезьян, но не об отсутствии гонадотропной активности пролана.

Терапевтический эффект, вероятно, будет повышен и у человека при помощи пролана + синпролан = прозилан, как об этом уже отмечалось на стр. 177 и 343.

Понятно следует упомянуть, что у некоторых женщин *после воздействия проланом я мог обнаружить молозиво и молоко в грудных железах*, однако многие женщины так не реагировали.

## КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРОЛАНА

### а) Применение пролана при аменоррее

Нас, как врачей, практически прежде всего интересовал вопрос, можно ли у человека при помощи пролана снова пустить в ход покоящуюся функцию яичника и поддержать ее ритм? Можно ли проланом повлиять на аменоррею? При этом нужно критически отнестись к выбору материала. Когда читаешь в печати относительно лечения аменорреи, что после 1—2 дней от начала гормонотерапии наступает кровотечение и что в этом проявляется вызывающее менструацию действие гормона, то нужно к этому отнестись скептически. В части таких случаев, если даже дело воз-

можно касалось истинных менструаций, последние наступили бы и без всяких терапевтических мероприятий, следовательно, здесь было лишь случайное совпадение. При таком вызывающем гиперемии средстве, как пролан, вследствие переполнения кровью кровотечение может наступить через 1—2 дня. Но здесь дело не в менструации, а в атипическом маточном кровотечении.

Что касается механизма действия пролана, то мы знаем, благодаря моим новым исследованиям (см. гл. 23), что пролан как таковой, действует на яичник, что он, следовательно, не превращается в организме в другую форму, что он не вызывает в каком-нибудь другом месте организма образование нового активного вещества, которым в свою очередь обусловил бы HVR I—III. В то время как фолликулин, как было ранее сообщено, инактивируется в печени, в отношении пролана этого не происходит.

Выделяется ли пролан в мочу, будучи введен парентерально? Этот вопрос (Б. Цондек, не опубликовано) я пытался разрешить в опыте с животными. 5 половозрелых крыс получили *подкожно* по  $1 \text{ см}^3 = 3000 \text{ К. Е.}$ , всего, следовательно, 15 000 К. Е. пролана. Мочу собирали в течение 48 часов. Количественный анализ всей мочи показал наличие в ней 750 К. Е. пролана, так что выделено было только 5% парентерально введенного пролана. Паркс и Уайт (White) (44) после *интравенозной* инъекции кролику, вновь выявляли в моче на протяжении 9 часов около трети пролана.

У человека подкожно введенный пролан также проявляется в моче. В некоторых грубо проведенных опытах (Б. Цондек, не опубликовано) я нашел выделение гормона в количестве 5—10%. Эрхардт (45) переливал женщинам с овариальными расстройствами кровь беременных. При перенесении 700 см<sup>3</sup> крови от 6-го месяца беременности с содержанием 7000 М. Е. пролана у пациентки 8 часами позже можно было обнаружить в циркулирующей крови пролан. Спустя 24 часа кровь реципиентки была уже свободна от пролана. Следовательно, гонадотропные гормоны остаются в кровеносном русле около 16 часов. В моче через 5 минут после переливания крови Эрхардт нашел только пролан А, через 10 минут уже А и В. До 20 часов постоянно можно было обнаружить А и В, через 48 часов только пролан А, через 60 часов моча была уже свободна от пролана. Интравенозно введенный пролан может быть, следовательно, обнаружен в крови в течение, примерно, 16 часов, затем переходит в мочу и через 60 часов полностью выделяется. Такие же результаты получил Эрхардт и у мужчин. Следовательно, интравенозно введенный пролан выделяется также и в мочу.

Так как я большей частью лечил аменоррею в комбинации с фолликулином, в моем распоряжении имеется лишь относительно маленький материал по воздействию одним только проланом. Я считаю, на основании моих исследований, установленным, что проланом можно вновь возбудить покоящуюся функцию яичника. О некоторых клинических наблюдениях, доказывающих, по моему мнению, гонадотропное действие пролана, я сообщил на стр. 344—347.

Чтобы получить представление о значимости пролана, я применял гормон лишь в тех случаях, при которых аменоррея существовала по меньшей мере  $\frac{3}{4}$  года и когда анализ мочи показывал, что дело наверняка касалось настоящей гипогормональной аменорреи. В то время как в прежние годы результаты при применении малых доз были очень изменчивы, в дальнейшем при применении все больших количеств пролана результаты улучшались.<sup>1</sup> В этих случаях я поступал так, что медленно повышал дозы. Сначала 14-дневный курс по 300 К. Е. ежедневно. После 2-недельной паузы следовал 14-дневный курс по 500 К. Е. ежедневно и в заключение третий курс по 1 000 К. Е. пролана ежедневно. При такого рода лечения, при суммарной дозе в 25 200 К. Е., я получал настолько заметный и длительный эффект, что мог бы рекомендовать этот вид терапии для проверки. К сожалению, по объективным обстоятельствам, истории болезней этих случаев не могли остаться в моем распоряжении, почему я и не могу привести подробностей. Несомненно, можно добиться бесспорного

<sup>1</sup> Что и меньшими дозами пролана (100—300 К.Е.) можно получить хорошие результаты при овариальных функциональных расстройствах, в особенности при вторичной аменоррее, гипоменоррее, дисменоррее и кровотечениях, было в порядке проверки моих указаний, сделанных в первом издании этой книги, снова подтверждено рядом авторов (см. указ. литературы к этой главе №№ 46—55.)

терапевтического успеха и со значительно меньшими дозами. Так, я наблюдал терапевтический эффект при лечении аменорреи уже при суммарной дозе в 2—4 000 К. Е. пролана. Индивидуальная реакция женщины на пролан крайне различна, почему при дозировке нужно индивидуализировать каждый отдельный случай. Вот почему примененные мною дозы были также очень различны, колеблясь между 2 000 и 25 000 К. Е. Я полагаю, что 2 000 К. Е. пролана нужно рассматривать, как минимальную дозу при лечении аменорреи (см. стр. 342).

При тяжелых формах аменорреи (2-я и 3-я стадии), комбинированных большей частью с гипоплазией матки, не нужно, как об этом уже сообщалось (стр. 333), сразу же применять пролан, но сначала следует возбудить рост матки фолликулином. Особенно рекомендуется комбинированное лечение (пролан, фолликулин, прожестин).

Следующий случай свидетельствует, что пролан может оказать гормонотропное стимулирование и при первичной аменоррее. Речь идет о 22-летней девушке с первичной аменорреей и гипопластической маткой (длина 3,5 см). После 4-месячной предварительной обработки фолликулином (каждая лечебная доза равнялась 150 000 М. Е.) матка заметно выросла. Слизистая оболочка матки, добытая при помощи тонкой кюретты, проявила типичную пролиферацию без прегравидного преобразования. После 4-недельной паузы я инъецировал в течение 20 дней по 10 000—200 000 М. Е. фолликулина и с 16-го по 26-й день дал по 1 500 К. Е. пролана (всего, следовательно, 15 000 К. Е.). Через 2 дня по прекращении лечения наступило кровотечение. Слизистая оболочка матки проявила анатомически типичное прегравидное преобразование. Дело касалось, следовательно, настоящей менструации. В этом случае матка была, следовательно, сначала побуждена к росту фолликулином. После 4-недельной паузы фолликулином была вызвана пролиферация слизистой оболочки матки и в заключение яичник был стимулирован проланом, так что в нем должно было образоваться функционирующее, выделяющее прожестин, желтое тело, вызывающее со своей стороны прегравидное преобразование слизистой оболочки матки. Этот настоящий гонадотропный эффект был получен при первичной аменоррее с 15 000 К. Е. пролана. Следовательно, в этом случае I генеративная фаза была вызвана гормональным воздействием на эффекторный орган (слизистая оболочка матки), II генеративная фаза — возбуждением источника, продуцирующего гормоны (яичника). Здесь, следовательно, как было разъяснено на стр. 325 и 333, была проведена комбинированная гормонально-замещающая и гормонотропная (овариотропная) стимулирующая терапия.

Попутно следует продискутировать вопрос, должно ли являться целью терапии вызывание при аменоррее менструального кровотечения или же можно довольствоваться и немменструальным кровотечением из полости матки. Мы можем вызвать маточное кровотечение тремя различными способами:

- 1) гиперемированием матки, причем кровотечение наступает вследствие разрыва переполненных кровью маточных сосудов без особых изменений слизистой оболочки;
- 2) кровотечением из слизистой оболочки, пролиферированной или гиперпролиферированной фолликулином, что соответствует циклическим кровотечениям, наблюдаемым у самок обезьян в стерильном цикле (non-ovulating, bleeding, см. стр. 253);
- 3) кровотечением из отторгаемой прегравидно преобразованной слизистой оболочки (менструация).

Женщина, которая хочет излечиться от своей аменорреи, видит в кровотечении терапевтический эффект, причем для нее, по сути дела, безразлично, возникло ли кровотечение только вследствие гиперемии или оно последовало из пролиферированной или из прегравидно преобразованной слизистой оболочки. Спрашивается, должны ли разного происхождения кровотечения по разному отразиться на других физических и психических расстройствах женщины, постепенно развивающихся с аменорреей. Я не могу установить различия. Женщина, как только освобождается от части крови при маточном кровотечении, вновь начинает чувствовать себя полноценной женщиной, что уже само по себе благоприятно отражается на многих тягостных явлениях. Отделяется ли из пролиферированной или прегравидно преобразованной слизистой оболочки качественно различная кровь? На этот вопрос, в свете наших имеющихся до сих пор сведений, нужно ответить также отрицательно. При моих исследо-

ваниях менструальной крови (см. гл. 11) я наблюдал, что своеобразие крови, происходящей из полости матки (например, недостаточная свертываемость ее), не зависит от стадии, в которой находится слизистая оболочка матки. Способность крови к свертыванию может быть повышена, если кровь сейчас же приходит в соприкосновение со слизистой оболочкой, независимо от того, будет ли это атрофическая, постменструальная или пременструальная слизистая оболочка.

Если мы удовольствуемся гормональной замещающей терапией, если мы воздействуем введением гормона на места потребления, то мы могли бы удовлетвориться гормональным эффектом кровотечения, почему, следовательно, нет безусловной необходимости в вызывании настоящего менструального кровотечения. Я часто наблюдал, что уже маленькими дозами пролана, обуславливающими специфическую гиперемия матки (целесообразно подкреплять еще маленькими дозами тиреоидина), можно было вызывать маточные кровотечения и таким путем получать отличный терапевтический эффект. О подобной терапии, направленной к вызыванию кровотечения, встает, естественно, вопрос лишь тогда, когда не заботятся о восстановлении у женщины способности к зачатию. Если же нарушенную функцию яичника хотят вновь привести в действие, то нужно стремиться к гормонотропной — гонадотропной стимулирующей терапии, т. е. к возбуждению в яичнике снова явлений созревания фолликулов, разрыва фолликулов и образования способного к оплодотворению яйца. Если хотят женщину с гипопластичной маткой и с аменореей опять превратить в полноценный индивидуум, то нужно сначала возбудить рост матки, а потом при помощи пролана привести в действие овариальную функцию. Если же желательнее лишь устранить аменорреху, как симптом, то можно довольствоваться вызыванием кровотечения. Тут можно идти различного рода путями. Можно при помощи пролана и тиреоидина вызвать кровотечение на почве гиперемии — эффект, который однако не всегда может быть гарантирован, т. к. настоящее менструальное кровотечение обусловлено фолликулином и прожестинном. Если бы количества гормона, необходимые для вызывания менструации (фолликулин, прожестин) не были бы так дороги, то на этом методе можно было бы остановиться.

Так как в общей практике не всегда можно применить эти, к сожалению, еще столь дорогие средства, то часто приходится ограничиваться вызыванием кровотечения на почве гиперемии.

#### **б) Применение пролана при кровотечениях (см. также стр. 334)**

При лечении овариальных кровотечений проланом я исходил из предположения о возможности приостанавливать кровотечения лютеинизацией яичника. В опыте с животными (см. стр. 211) мы видели, что благодаря длительному введению пролана можно яичник в известной мере превратить в одно лютеиновое тело. Картина очень напоминает результат действия рентгеновских лучей, при котором клеточная структура в яичнике, правда, иная. Путем длительного введения пролана мы экспериментально вызываем массовое образование лютеиновых клеток, после рентгеновского облучения яичник также обнаруживает множество эпителиоидных клеток. Функционально эффект одинаков постольку, поскольку и в том и в другом случае больше не наступает созревания фолликулов. Исходя из такого же представления, М а р т и н (56) пытался оказать тормозящее действие на яичник при помощи пролана, причем он мог сообщить о хороших результатах при кровотечениях. Механизм действия пролана при кровотечениях, т. е. объяснение причин, приостанавливающих кровотечения, уже было изложено раньше. Благодаря пролану мы преобразуем персистирующий фолликул, поддерживающий кровотечение, в желтое тело, вырабатывающийся же в последнем прожестин преобразует гляндюлярно-пузырчатую слизистую оболочку в преградивную. Это действие можно получить только путем применения больших доз. Если имеется кровотечение, то я даю в течение первого дня 2 раза по 500 К. Е., на второй день 2 раза по 1 000 К. Е., и если это хорошо переносится, то в течение трех последующих дней даю ту же дозу (суммарно — 9 000 К. Е.). Если при кровотечениях можно еще распознать овариальный цикл, то я индизирую пролан ко времени, когда можно предположить или допустить созревание фолликулов и разрыв фолликулов. В эти дни, по меньшей мере в течение 5—7 дней, я даю

500—1000 К. Е. Курс должен быть многократно повторен. Хорошие результаты я наблюдал при комбинировании пролана и прожестина, причем утром я инъцировал 500 К. Е. пролана, вечером 2—3 Кр. Е. прожестина.

На кровотечения, обусловленные мелкопузырчатой дегенерацией яичников, можно также хорошо воздействовать большими дозами пролана (4 000—7 000 К. Е.), лучше всего в комбинации с 5—20 Кр. Е. прожестина. Мелкопузырчатая дегенерация вероятно гипофизарно обусловлена (см. стр. 343).

Я могу еще раз здесь подчеркнуть, что хорошие результаты при кровотечениях я наблюдал и при применении меньших доз пролана, так что, следовательно, нет нужды в каждом случае воздействовать большими дозами. Индивидуальная способность реагировать, это я должен вновь подчеркнуть, совершенно различна, так что нельзя пригодную дозу рекомендовать для всех случаев. Вполне возможно, что в одном случае эффект остановки кровотечения можно вызвать лишь применением 5 000 К. Е., в то время как в другом, клинически равнозначущем случае этот же эффект может быть достигнут уже применением 2 000 К. Е. Различие в действии половых гормонов в принципе такое же, как и в действии других фармацевтических веществ, о чем я уже подробно изложил на стр. 327.

Я бы хотел еще особо отметить, что не следует в каждом случае невыясненного кровотечения прибегать к вприскиванию гормонов. Чем точнее мы ставим диагноз, тем лучше будет наша терапия. С уверенностью должно быть исключено органическое поражение матки (полип, аденомиоз, миома, карцинома)! Если я раньше (см. стр. 329) к успехам гормонотерапии причислял тот факт, что кюреттаж делается все менее необходимым в терапии и нужна в привычных операциях при овариальных расстройствах исчезает, то теперь могу подчеркнуть, что не следует отказываться от кюреттажа при выяснении *причины* кровотечения. При малейшем подозрении на карциному тела матки лучше выскабливать кюретткой больше, чтобы абсолютно уточнить диагноз. Иногда бывает возможно диагностировать патологическую персистенцию фолликула только при помощи микроскопического исследования слизистой оболочки матки и каждый опытный гинеколог знает также, что терапевтического успеха при кровотечениях можно добиться одним кюреттажем, часто не имея возможности объяснить причины удачи. Но если первое выскабливание осталось безрезультатным, то не нужно прибегать второй раз к кюретке.

Не нужно забывать, что кровотечение часто является симптоматическим выражением общего расстройства, что в лечении кровотечений часто играет роль общий постельный покой, регулирование деятельности кишечника и регулярное опорожнение мочевого пузыря.

Терапевтическая ценность пролана при кровотечениях, как я хотел бы в заключение подчеркнуть, была за последнее время неоднократно подтверждена (М а р т и н, М а р т и н, З и б к е и др.). Я надеюсь, что явный успех применения пролана при указанных тяжелых функциональных расстройствах будет содействовать тому, что необдуманные высказывания скептиков против терапевтической ценности пролана понемпугу заглушатся.

### в) Применение пролана при опухолях придатков

Когда я инъцировал пролан женщинам, предназначенным для операции, я мог убедиться при лапаротомии (57), что гепиталии становились настолько гиперемичными и тургор их настолько повышался, что казалось, что налицо ранняя беременность. При виде таких переполненных кровью половых органов К л е й н (58) предложил применять пролан для вызывания гиперемии при лечении болезней воспаления придатков матки. Гиперемии таза можно было обнаружить простым изменением температуры. Если пролан инъцировать в течение нескольких дней женщине со здоровой половой системой, то часто, но не всегда, можно установить повышение температуры во влагалище и в прямой кишке, причем она превышает температуру в подмышечной впадине не на  $0,5^{\circ}$ , как это бывает обычно, а около  $1^{\circ}$ . Повышение температуры в прямой кишке на  $0,5^{\circ}$  представляется мне важным для терапии, так как из прежних температурных исследований (59) внутренних органов я знаю, насколько трудно повысить температуру в прямой кишке. При инъци-



сивном тепловом воздействии на живот электрического воздушно-нагревательного аппарата я мог при 50-минутном воздействии при температуре воздуха в  $64^{\circ}$  установить температуру в подкожной (subcutis) в  $40,1^{\circ}$  (ранее  $35,4^{\circ}$ ), на брюшине —  $37,9$  (до этого  $37^{\circ}$ ), во влагалище и в прямой кишке только  $37,6$  (раньше  $37,2^{\circ}$ ). Следовательно, повышение температуры во влагалище и прямой кишке должно указывать на сильную гиперемия всего таза.

Мои исследования (60) по проланотерапии подкрепляются 140 детально обследованными случаями разного рода воспалительных заболеваний таза. Если сперва проланом лечились только *хронические* воспаления придатков и старые, относящиеся к рыхлой клетчатке вокруг шейки матки (между листками широкой маточной связки и lig. sacrouterina) (parametran), экссудаты, — то позже я начал лечить также и *острые* воспалительные процессы.

Как только клиническим наблюдением будет установлено, что в тазу имеется воспалительный экссудат или гной [трубы, рыхлая клетчатка вокруг шейки матки (parametrium)] и опухоль достигаема со стороны Дугласа (последнее очень важно!), я производю пункцию опухоли и отсасываю экссудат или гной. Для этой цели я пользуюсь приготовленной пункционной иглой, искривленной различным образом (в зависимости от положения опухоли), длиной в 18 см. Через 2—3 дня после пункции, когда еще имеется лихорадка, я начинаю лечение проланом и провожу его в течение 10—12 дней, причем ежедневно инъецирую 1 ампулу — 100 К. Е. пролана. Больные переносят лечение большей частью хорошо. Если возникает сильная реакция, что бывает очень редко, то между инъекциями делаю однодневную паузу. Иногда вследствие гиперемии половых органов наступают маточные кровотечения, которые обычно через несколько дней приостанавливаются сами собой. По прекращении кровотечений продолжаю лечение проланом. Поразительно, что благодаря пролану часто резко ослабевали боли в тазу.

Важней всего тот факт, что *комбинированным лечением* (пункция и пролан) можно значительно *сократить продолжительность болезни*. Мне хорошо известно, что суждение об успехе терапевтического применения пролана при опухолях придатков затруднительно, в особенности, если терапия протекала при постельном режиме, так как на воспалительный процесс благоприятно повлиять мог сам по себе покой. Но на основе своих исследований я могу сказать, что до сих пор ни при какой другой терапии я не видел такого улучшения или излечения гнойных заболеваний таза, как при только что предложенном лечении.

Ценность этой терапии особенно остановила на себе внимание в двух случаях *дугласовского абсцесса*. Сперва гной был по возможности удален аспирацией пункционной иглой и в заключение проведено было лечение проланом. В обоих случаях через короткое время произошло излечение и больные были выписаны из больницы. Большие дугласовские абсцессы опоражниваются открытием заднего свода влагалища. Если же абсцесс еще не так велик, то, как я наблюдал, можно достичь цели путем пункции и последующего лечения проланом.

Теперь я регулярно даю пролан при подострых опухолях придатков, хронических изменениях придатков, старых параметранных (parametran) экссудатах и т. д.

Лучше всего проводить терапию при постельном режиме, но она может быть проведена и амбулаторно. В общем производится 10—12 интрамускулярных инъекций (ежедневно по 1 ампуле). При этом пациентка часто жалуется на тянущие боли и чувство тяжести внизу живота. Несмотря на жалобы лечение должно продолжаться.

У меня создалось впечатление, что пролан благоприятно влияет на тягостные ощущения, обусловленные сращениями. Возможно, что пролан, вызывая гиперемия, действует непосредственно на сращения.

В ряде случаев, предназначенных клиникой к операции вследствие рецидивирующих заболеваний придатков, операции пришлось избежать благодаря предварительному лечению проланом. Пациентки полностью были избавлены от своих страданий. Эти наблюдения за последнее время были различным образом проверены и подтверждены [М о н т а г (61), Б о ч е н с к и м (Bochenski) (62), М а р ч е з е (Marchese) (63), Е. Г е в е л ь м а н (E. Hoevelmann) (64)].

При громадном отрицательном влиянии воспалительных заболеваний таза очень важна любая терапия, способная сократить длительно протекающие болезни. Гинекологи при заболеваниях таза воспалительного и гнойного характера уже привыкли все более ограничивать хирургический метод лечения. Лечение проланом в этом направлении представляет дальнейший шаг вперед.

### г) Дальнейшие показания для пролана

Пролан действует стимулирующе не только на яичник, но и на мужские половые органы (см. стр. 185), так что следует применять этот гормон и при половых расстройствах у мужчин. Ввиду того, что я, как гинеколог, не мог проводить подобного рода исследований, я был бы очень благодарен, если бы это в большом масштабе было сделано другими.

Действие пролана на обмен веществ, ведущее к снижению основного обмена, делает этот гормон пригодным для лечения исхудания. В этом направлении были уже проведены исследования Г. Ц о н д е к о м и К е л е р о м (65), которые в ряде случаев гипофизарно-церебрального исхудания и гипофизарной кахексии, когда любая другая терапия (а также инсулин) была безрезультатна, вызывали прирост в весе на 5—20 кг применением пролана парентерально и per os. Особенно успешно проходило лечение этих болезней при незначительной или средней степени их развития. Картина заболевания гипофизарно-церебральным истощением выражается, по Г. Ц о н д е к у, следующими симптомами: резко прогрессирующим исхуданием, нарушением водно-солевого обмена, олигурией, неустойчивостью температуры, мигреноподобными головными болями, психической неустойчивостью в смысле депрессивного, угрюмого настроения, низким газовым обменом (минус 20—40%) и пониженным специфически-динамическим действием (минус 8—15%). Лечение проланом должно быть проводимо при определенных обстоятельствах в течение многих месяцев. Ежедневно следует давать per os 200 К. Е. и каждый второй день инъцировать интрамускулярно 150 К. Е. Возможно, что применением еще больших доз пролана удастся улучшить результат.

Введение фолликулина преждевременно родившимся детям, как было отмечено на стр. 340, вызывало прирост веса. Здесь исходили из предположения, что недонашивание плода преждевременно лишает притока материнских гормональных соков. Так как пролановый титр при беременности повышен, то для выращивания недоносков был применен также и пролан. Так, Ш у л ь т ц е (66) сообщил, что он наблюдал случай поразительного, благодаря интрамускулярной инъекции 30 К. Е. пролана, улучшения общего состояния с приростом в весе и вероятно также усилением резистентности по отношению к инфекциям.

К л а у з н е р - К р о п г е й м (67), исходя из факта, что во время беременности очень часто исчезают мигрени, применил в подобных случаях пролан и получил заметный результат. В одном случае тяжелой, безуспешно леченной всеми средствами мигрени у 28-летней женщины я сам при помощи ежедневной инъекции в 1 000 К. Е. фолликулина и 150 К. Е. пролана полностью избавил пациентку от ее страданий. Инъекции проводились на протяжении 3 недель. После 4-недельной паузы лечение было возобновлено. Хотя успех в этом тяжелом случае был крайне поразителен, все же из этого одного наблюдения я не могу сделать каких-нибудь определенных заключений. Я отмечаю этот случай с той целью, чтобы его проверили. Однако, применение половых гормонов, в особенности в больших дозах<sup>1</sup>, по видимому, не лишено значения при лечении мигреней.

Как уже было отмечено в разделе терапевтического применения фолликулина, заметный успех наблюдался при лечении фолликулярным гормоном дерматозов. В а л и н с к и й (68), а также и К е л л е р (69) сообщили о наблюдавшемся ими благоприятном действии пролана на чешуйчатый лишай. Я в некоторых случаях упорной экземы при климактерии мог проланом и фолликулином вызвать поразительное улучшение или излечение (ежедневно 5 000 М. Е. фолликулина и 3—500 К. Е. пролана), и это имело место в случаях безуспешного лечения в течение многих месяцев у различных дерматологов. Я кратко отмечаю эти наблюдения, чтобы обратить внимание дерматологов на возможность лечения экземы проланом и фолликулином. У меня создалось впечатление, что в дерматологии такая гормонотерапия слишком мало применяется, но она заслуживает значительно большего внимания,

<sup>1</sup> Я мог бы предложить инъцировать 3 раза в неделю по 25 000 М. Е. фолликулярного бензоат-гормона и через каждый день 3—500 К. Е. пролана. За трехнедельный курс дают, следовательно, 225 000 М. Е. ди-менформона и 3—5000 К. Е. пролана.

чем это было до сих пор. Возможно, что применением больших доз гормонов можно было бы достигнуть еще больших успехов.

Важно, чтобы мы в своих клинических наблюдениях были критически настроены, чтобы мы не видели успеха только потому, что мы хотели его увидеть. На основе своего опыта с гормонотерапией я считаю вправе сказать, что благодаря фолликулину и пролактину мы значительно обогатили свой терапевтический арсенал, конечно в рамках возможностей, заложенных в этих гормонах. Мне, конечно, известно, что как раз в области клиники в этом отношении осталось еще много сделать и что, в особенности, в вопросе о дозировке еще не сказано последнего слова.

ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ К ГЛАВЕ 49

1. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1929, Nr 48, 2229.
2. Schoeller, W., Dohrn, M. u. Hohlweg, W.: Arch. Gynäk. 150, 126 (1932).
3. Siebke: Zbl. Gynäk. 1929, Nr 39; 1930, Nr 26, 28.
4. Smit a. Engle: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 1932, 1225.
5. Parkes, A. S.: Proc. roy. Soc. Lond. (16. 1. 32), 25, 569 (1932).
6. Kaufmann; C.: Zbl. Gynäk. 1932, Nr 34, 2058; 1933, Nr. 1. Klin. Wschr. 1933, Nr 6, 40.
7. Clauser, C.: Zbl. Gynäk. 1932, Nr 41, 2460.
8. Loeser, A.: Z. Gynäk. 104, 516 (1933). Zbl. Gynäk 1933, Nr 29, 1704.
9. Strassmann, E. Med. Welt 1934, Nr 17.
10. Hübscher, K.: Zbl. Gynäk. 1933, Nr 57, 2844.
11. Damm, P. N.: Zbl. Gynäk. 1934, Nr 29, 1682.
12. Buschbeck, H.: Dtsch. med. Wschr. 1934, Nr II, 389.
13. Schoeller, W., Dohrn, M. u. Hohlweg, W.: Arch. Gynäk. 150, 126 (1932).
14. Zondek, B.: Lancet, 227, 356 (1934). Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) 70, 133, (1934).
15. Loeser, A. Amer. J. Obstetr. 41, 86 (1934).
16. Zondek, B. u. Stickel, M.: Z. Geburtsh. 85, 83 (1923).
17. Zondek, B.: Zbl. Gynäk. 1931, Nr 22, 1791.
18. De Jongh, S. E.: Acta brev. Néerl. Physiol. 3, Nr 10/11, 163 (1933).
19. Genell, S.: Nord. med. Tidskrift 1934.
20. Pompen: Acta brev. Neerl. 1, 110 (1931); 2, 12 (1932).
21. Witherspoon, I. T. H.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 30, 1367 (1933).
22. Kroner, J.: Dtsch. Ges. Rheumabekämpfung 1929, H. 4. Mschr. med. Wschr. 1929, Nr 27, 1131. Med. Welt. 1931, Nr 50.
23. Curschmann H.: Fortschr. Ther. 8.33 (1932).
24. Weil, M. P.: Brux. med. 1928, Nr 2 50, 1630.
25. Kretz, J.: Med. Klin, 1929, Nr 25, 1426.
26. Lauber, H. u. Ramm, C. Münch. med. Wschr. 77, 89 (1930);
27. Martin, E.: Mschr. Geburtsh. 82, H. 1/2 (1929).
28. Schiller: Arch. Gynäk.: 147, 72 (1931).
29. Mängel, G.: Mschr. Geburtsh. 88, 79 (1931).
30. Kulka, E.: Zbl. gynäk. 1932. Nr 56, 2238.
31. Wibaut, E.: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 75, 4226 (1931); 2009 (1932). Klin. Mschr. Augenheilk. 871, 298 (1931).
32. Mamola, P.: Cultura Medica Moderna 1933, Nr 11.
33. Buschke, A. u. Curth: Klin. Wschr. Nr 37, 1757, 1927.
34. Sack, H.: Mschr. Psychiatr. 83, 305 (1932).
35. Zondek, B. Zbl. Gynäk., 1929, Nr 14, 842.
36. Hisaw, F. L., Hertz, R., Hellbaum, A. u. Fevold, H. L.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 30, 39 (1932);
37. Friedmann, M. H.: Amer. J. Physiol. 90, 179 (1929).
38. Kraus, E. J.: Arch. Gynäk. 145, H. 2. Klin. Wschr. 1932, 687.
39. Mandelstamm u. Tschaikowsky: Arch. Gynäk. 144, 131 (1930).
40. Geist, S. H.: Amer. J. Obstetr. 26, 588 (1933).
41. Engle, E. T.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 30, 530 (1933). Amer. J. Physiol. 106, 145 (1922).
42. Hisaw, F. L., Fevold, H. L. a. Leonard, S. L.: Proc. soc. exper. Biol. a. Med. 29, 204 (1931).
43. Engle, E. T.: Endocrinology 18, 4, 513 (1934).
44. Parkes A. S. a. White E: j. of Physiol 79, 226 (1933).
45. Ehrhardt: Dtsch. Med. Wschr. 1930, Nr 11, u. 37, Arch. Gynäk. 154, 293 (1933).
46. Grager, O.: Zbl. Gynäk., 56, 2463 (1932).
47. Hirsch-Hoffmann, H. U. u. Wulck, H.: Zbl. Gynäk. 54, 457 (1930).
48. Hövelmann: Z. Gynäk. 106, 92 (1933).
49. Johnstone, R. W. c; s.: Lancet, 2, 509 (1932).
50. Louros: Arch. Gynäk. 153, 296 (1933).
51. Novak, E. u. Hurd, G. B.: Trans. amer. gynec. Soc. 56, 146 (1931). Amer. J. Obstet. 22, 22, (1931).
52. Siebke, H.: Klin. Wschr. 1932, 1286.
53. Viviot: Semana med. 2, 144 (1931).
54. Wagner, G. A.: Mschr. Gynäk. 82, I (1929).

55. Wiegels, W.: Zbl. Gynäk. 40, 2409 (1932).
56. Martin: Dtsch. med. Wschr. 1930, Nr 14.
57. Zondek, B.: Zbl. Gynäk. 1929, Nr 14.
58. Klein, P.: Geburtschr. 95, 371 (1929).
59. Zondek, B.: Münch. med. Wschr. 1922, Nr 16.
60. Zondek, B.: Dtsch. med. Wschr. 1931, Nr 44.
61. Montag: Mschr. Geburts. 88, 212 (1931).
62. Boschenski: Polska Gaz. lek. 2, 601 (1931).
63. Marchese, E.: Riva obstetr. 14, 483 (1932).
64. Hoevelmann; E.: Z. Geburtsh. 106, 92 (1933).
65. Zondek H. u. Koehler, G.: Klin. Wschr. 1928, Nr. 47, Med. Klin. 1932, Nr 33, 1125.
66. Schulze: Münch. med. Wschr. 1930, Nr 26, 1100. —
67. Klaussner-Cronheim: Dtsch. med. Wschr. 1931, Nr 34, 1455.
68. Walinski: Dtsch. Med. Wschr. 1930, Nr. 20, 833.
69. Keller, Ph.: Dermat. Wschr. 1931, 1693.

## 1. ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ НА БЕРЕМЕННОСТЬ ПО МОЧЕ У ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Гормональную реакцию на беременность я счел нужным изложить в приложении к данной книге, так как разбор этой реакции в самой книге нарушил бы цельность предыдущего изложения.

### Гормональная диагностика беременности у женщин по обнаружению гонадотропного гормона в моче

Всегда было бесспорным, что для практики необходима верная биологическая диагностика беременности. Путем пальпации мы можем диагноз с некоторой уверенностью ставить только с 8-й недели беременности. Но и в этом периоде каждый врач попадает при диагностировании в затруднительное положение. Трудно, почти невозможно поставить верный диагноз, когда возле беременной матки находится опухоль, когда утолщенная матка имеет перегиб назад (*retroflexio*) и фиксирована в этом положении, когда беременность протекает в миоматозной матке, когда нужно дифференцировать беременность от мягкой миомы. Нет ничего более неприятного, когда, диагностируя какую-либо опухоль, вскрываем брюшную полость и находим беременную матку. Ошибка понятна, поскольку даже при вскрытой брюшной полости часто не знаешь, имеешь ли дело с беременностью или с размягченной опухолью. Мне приходилось видеть, и это может случиться в лучших клиниках, как удаляли беременную матку при диагнозе миомы, или как в другом случае зашивали вскрытую брюшную полость, считая матку беременной, хотя в действительности была миома и через несколько месяцев потребовалась новая операция. У одной женщины с отрицательной реакцией на беременность я ампутировал надвлагалищную матку величиной с голову ребенка. При вскрытии матки я полагал, что имею дело с беременностью. В действительности же оказалась пузырчато размягченная миома, по строению макроскопически крайне сходная с околоплодным пузырем. Эти случаи указывают на необходимость применения совершенно точной реакции на беременность, которая бы превосходила применявшиеся до сих пор клинические методы диагностики и могла бы предохранить нас от тяжелых врачебных ошибок.

Физиологи и гинекологи уже давно трудятся над установлением биологической реакции на беременность. Несомненно, при беременности происходят величайшие изменения в целом организме, однако, несмотря на это трудно безупречно охватить в одной реакции всю сумму этих биологических изменений. Среди относящихся к этой области работ пужно, прежде всего, выделить исследование А б д е р г а л ь д е н а.

А б д е р г а л ь д е н исходил из мысли, что в материнском организме образуются продукты расщепления, направленные против чужеродных плацентарных веществ. Показ ферментативной борьбы против плацентарных веществ в крови беременной женщины А б д е р г а л ь д е н использовал для своей диагностики беременности. Дальнейшим развитием учения Абдергальдена являются работы школы Зельгейма [Лютте (*Lüttge*), Мертц (*Mertz*)], которыми был сформирован и упрощен метод и которыми выявлена была реакция с алкогольным экстрактом. Здесь должна быть также упомянута модификация Грефенберга и Мунтера. Из других реакций на беременность упомяну инферометрический метод по Гиршу, антиромбиновый метод по Динсту и, наконец, пробу Франка и Нотмана (*Nothmann*) с углеводной нагрузкой, также матуриновую пробу Жозефа и Камнитцера (*Joseph* и *Kamnitzer*).

Как ни ценны в научном отношении упомянутые опыты и методы, все же они не привели нас, как это вытекает из литературы, к пригодной для клиники точной биологической диагностике беременности.



## НАУЧНЫЕ ОСНОВЫ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕАКЦИИ НА БЕРЕМЕННОСТЬ

Гормональная реакция на беременность поκειται на новом принципе. Реакция основывается не на выявлении чужеродных, гипотетических, неизвестных тел, а на обнаружении свойственных телу веществ, образующихся в каждом организме, и именно определенного гормона, гонадотропного гормона.

Реакция на беременность базируется на найденном мною тесте, служащем для выявления гонадотропного гормона передней доли гипофиза (HVR II и III). Без знания этих гонадотропных реакций, в особенности блотпунктов (HVR II), реакция на беременность была бы невозможна.

Совместно выработанную реакцию на беременность у женщины А ш г е й м и я обнародовали в докладе, сделанном в Берлинском гинекологическом обществе 27 апреля 1928 г. Обстоятельная же публикация о ней последовала в *Klin. Wschr.* 1926 г. № 30—31, причем я лично написал об основах и технике метода, а А ш г е й м — о практических и теоретических результатах исследования мочи.

Твердо установленный факт (см. стр. 234), что в моче беременной женщины выделяется в увеличенных количествах фолликулин и пролап, навел на мысль использовать выявление гормонов в моче для диагностики беременности. Биологическую диагностику нельзя конечно еще построить на одном только факте, что у беременных происходит повышенное выделение в кровь или мочу свойственных телу веществ. Я напомню, что в моче беременных находят в повышенных количествах, например, биогенные амины, как гистидин, или продукты обмена веществ, как ацетон. Но так как подобные вещества в колеблющихся количествах случайно выделяются и вне беременности, то выявление наличия их непригодно для реакции на беременность. Если же для диагноза беременности было бы использовано наличие фолликулина и пролана в моче, то результаты были бы также плохие. Фолликулин у женщины в первые 8 недель беременности выделяется в мочу непостоянно, так что инъекцией 2—3 см<sup>3</sup> нативной мочи кастрированной крысе часто нельзя вызвать реакции образования чешуек. При фолликулиновой реакции приходил бы просмотр большого количества беременности, в особенности в первые недели беременности. Кроме того, небеременные также могут реагировать положительно, например, при функциональных нарушениях (при климактерии и аменоррее) фолликулин выделяется в мочу в повышенном количестве (см. гл. 42). Функциональное нарушение, обозначенное нами, как «полигормональная аменоррея», характеризуется как раз повышенной выработкой фолликулина. Подобную аменоррею диагностировали бы, как беременность. Между тем для диагноза случаи аменорреи как раз являются решающими, так как именно здесь стоит остро вопрос о правильной постановке дифференциального диагноза. Точно так же к значительным ошибочным результатам приводило бы и обнаружение в моче гонадотропного гормона передней доли. Мы ранее уже видели, что гормон созревания фолликулов (HVR I) может быть найден в моче и вне беременности. Так, например, гормон А появляется в моче в повышенных количествах при кастрации и при тяжелых овариальных нарушениях (аменоррея, климакс). Мы видели также, что HVR I может быть положительной не только при злокачественных, но и при доброкачественных опухолях половых органов (например, при миоме), кроме того при эндокринных расстройствах, как базедова болезнь, микседема и т. д. При разработке реакции на беременность мы контролировали себя при содействии сейчас уже покойного коллеги проф. Г о р н у н г а (из Женской университетской клиники в Берлине). Чтобы проверить ценность реакции на беременность в слепом опыте мы получили мочу от 46 пациентов без указания клинического анализа, причем сделали только один ошибочный диагноз (установили беременность, в то время как в действительности была большая миома). В этом случае была положительной только HVR I. На данном случае я убедился, что HVR I, которую мы до сих пор использовали для диагностики беременности, нельзя применять и что диагноз беременности должен быть подкреплён HVR II или III. Если же для диагностирования беременности использовать HVR I, то это будет служить источником ошибок в 8—10<sup>0</sup>/<sub>0</sub>, что сделало бы реакцию практически совсем непригодной!

К точной реакции на беременность у женщины привело не только открытие гонадотропной реакции, но, прежде всего, познание того, что не фолликулин и HVR I, а HVR II или HVR III должны быть использованы для этой реакции.

Основой гормональной реакции на беременность по моче является мой тест, служащий для выявления гормона передней доли гипофиза. Без этого теста реакция на беременность никогда не сделалась бы возможной, ибо после инъекции мочи диагноз на беременность может быть прочтен по яичнику инфантильной мыши. Это вытекает также из литературных данных. П о л а н о (1) инъекцией жидкого содержимого миксосаркомы яичника 1½ годовалого ребенка вызвал очень сильный рост полового аппарата у самки мыши. Подобную же реакцию он получил с содержимым кисты придаточного яичника (раговarium) и с сывороткой беременных, но не с сывороткой небеременных и климактерических женщин. П о л а н о ограничил себя установлением усиления роста матки, что в его время было центром внимания. Это действие сыворотки беременных основывается на содержании в ней фолликулина. Однако, показ наличия фолликулина не должен быть, как выше было изложено, использован для реакции на беременность. Понятно, почему П о л а н о

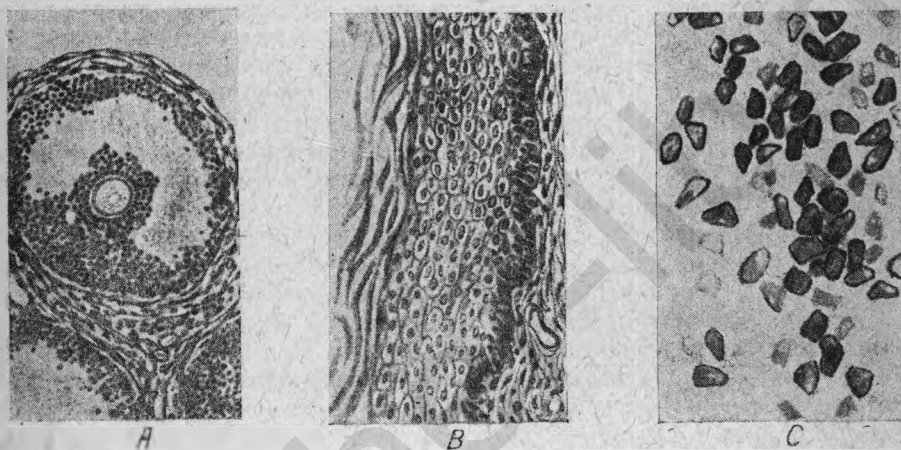


Рис. 146 HVR I — отрицательная реакция на беременность. В яичнике созревающий фолликул, в котором продуцируется фолликулярный гормон (фолликулин), со своей стороны вызывающий точковую реакцию во влагалище.

А — фолликул, созревающий в яичнике, В — слизистая оболочка влагалища развита, верхний слой ороговел, С — во влагалищном секрете чистая стадия чешушек.

вызвал усиление роста матки содержимым кисты придаточного яичника; эта реакция роста, как было указано в гл. 2, может быть вызвана не только фолликулином, но и неспецифическими веществами, причем могут играть роль и экзогенные факторы. В этом же направлении идут исследования Б и н ц а (2), который также смог вызвать сильное усиление роста матки при помощи сыворотки беременных. Подобное он видел также после инъекции содержимого цистомы придаточного яичника и один раз с сывороткой большой миомы. Также сывороткой небеременной можно было вызвать некоторое усиление роста, которое, главным образом, выявлялось в продольном направлении, в то время как при сыворотке беременных преобладал прирост в толщину, вследствие чего матка принимала укороченный вид. Т р и в и н о (3), подтвердивший данные Б и н ц а, мог показать, что вещества сыворотки, вызывающие рост, растворяются в спирте, что они термостабильны и способны к диффузии (свойства, согласующиеся со свойствами фолликулина). Этими наблюдениями было показано, что в крови беременных циркулируют особые вещества, вызывающие рост матки. Так как эти исследования касались только матки, то они не могли привести к реакции на беременность, ибо реакция роста, во-первых, сама по себе не является гормональной специфической реакцией и, во-вторых, вызывается в основном фолликулином, который не только при беременности, но и вне ее (климакс, аменоррея) может продуцироваться в теле в повышенных количествах. Вследствие этого (это самое существенное) становился невозможным ранний диагноз

и дифференциальный диагноз как беременности и аменореи, так и начинающегося климактерия. Авторы не находили морфологических изменений в яичниках (блутпункты, желтые тела). Их значение было выявлено лишь 2 годами позже благодаря моим опытам по имплантации передней доли гипофиза. После того как были найдены эти гонадотропные овариальные реакции (HVR I—III) возникла мысль проверить ценность их для диагностики беременности.

Реакция на беременность у женщины проявляется, это нужно еще раз подчеркнуть, не в наличии роста матки, а в процессе роста яичника инфантильной мыши. Она покоится на обнаружении гонадотропного гормона передней доли (HVR II и III), а не на показе фолликулярного гормона (фолликулина).

Следовательно, фолликулиновая и HVR I - реакции не могут быть использованы для диагностики беременности. В чем же выражаются эти реакции после инъекции мочи инфантильной мышью?

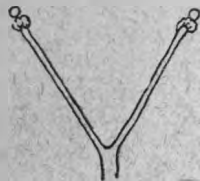


Рис. 147. Матки малы, яичники без блутпунктов—отрицательная реакция на беременность.

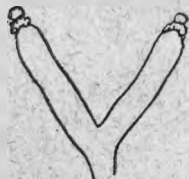


Рис. 148. Матки велики, яичники малы. Гистологически: яичник инфантильный — действие фолликулина — отрицательная реакция на беременность.

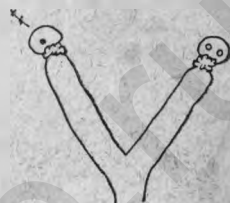


Рис. 149. Матки и яичники велики; макроскопически: желтые тела, блутпункты или и то и другое — HVR I—III — положительная реакция на беременность ● — блутпункт, ○ — желтое тело.

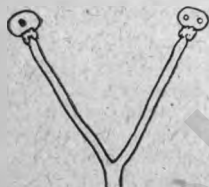


Рис. 150. Матки малы, яичники велики. Макроскопически: желтые тела, блутпункты или и то и другое—HVR II+III — положительная реакция на беременность. ● — блутпункт, ○ — желтое тело.

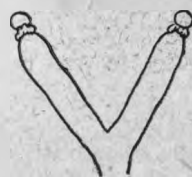


Рис. 151. Матки велики. Яичники несколько увеличены. Макроскопически: желтых тел нет, нет блутпунктов; микроскопически: только крупные фолликулы — HVR I — отрицательная реакция на беременность (необходимо еще повторное исследование мочи).

1. Фолликулин вызывает течку. Мы находим увеличенную, цианотичную, заполненную секретом матку, в слизистой влагалища — разрастание полигональных клеток с ороговением верхних клеточных слоев, во влагалищном мазке — чистую стадию чешуек. Яичник остается неизменным (см. рис. 148).

2. Гормон созревания фолликулов — HVR I вызывает в яичнике созревание фолликулов, при этом в фолликулярных клетках появляется фолликулин, который со своей стороны приводит к реакции течки. Мы находим вследствие этого, точно так же как в пункте 1, увеличенную цианотичную, заполненную секретом матку, разрастание слизистой влагалища, чистую стадию чешуек в секрете влагалища. Яичник, в противоположность фолликулиновой реакции, гиперемичен, часто немного увеличен. Нередко уже макроскопически заметны выступающие над поверхностью пузырьчатые, готовые лопнуть фолликулы (см. рис. 146 и 151).

Гиперемия яичника, наличие увеличенного фолликула, наличие большой цианотичной заполненной секретом матки, положительный влагалищный мазок (мазок с чешуйками) не указывают на беременность. Эти данные, таким образом, не могут быть использованы при диагностировании беременности у женщины.

Для реакции на беременность у женщины являются специфичными лишь HVR II и HVR III. Как они проявляются?

1. HVR II характеризуется массовым внутренним кровоизлиянием увеличенных фолликулов, макроскопически устанавливаемым в качестве блютнункта. Последний пластически возвышается над поверхностью яичника в виде синевато-черного или коричневатого образования, размером в булавочную головку (см. цветн. табл. 2—А, 5—I и рис. 153 и 154).

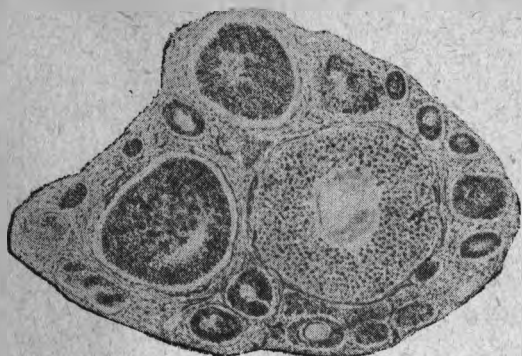


Рис. 152. Единственный лютеинизированный фолликул: HVR III = положительная реакция на беременность.

2. HVR III характеризуется появлением желтого тела, макроскопически отчетливо распознаваемого в виде резко ограниченной, выступающей над поверхностью желтой точки, величиной с просное зерно (см. цветн. табл. 2—В, С; 3—А, В, а также рис. 62, 152, 155).

Таким образом, реакция на беременность покоится на выявлении в яичнике инфантильной мышцы новообразованного анатомического субстрата, т. е. блютнункта или желтого тела. При обнаружении HVR I (реакция точки) мы рекомендуем произвести еще одно исследование мочи, так как может случиться, что при совсем ранней беременности сна-

чала будет положительной HVR I, а через короткий промежуток времени спустя — HVR II и HVR III (см. стр. 237). HVR I может дать лишь намек, но, и это нужно твердо помнить, диагноз «беременность» не может основываться на одной HVR I. Соотношение делается понятным благодаря следующим таблицам и схематическим рисункам (147—151).

Гонадотропная реакция передней доли гипофиза (HVR)	}	Реакция I—Созревание фолликулов, овуляция, появление точки	}	Реакция беременности у женщины.
		» II—Блютнункты		
		» III—Лютеинизация фолликулярных клеток, образование атретических желтых тел		

В итоге получают следующие возможности:

1. Если при высккивании мочи матки и яичники не реагировали, то реакция на беременность отрицательная (рис. 147).

2. Если наступала реакция точки без участия яичников (яичники малы, бледны), то это указывает на действие фолликулина. Реакция на беременность — отрицательная (рис. 148).

3. Если реакция точки наступила при участии яичников (яичники гиперемированы, увеличены, заметны иногда пузырьчатобразные увеличенные фолликулы), то это основывается на действии пролана А (HVR I). Реакция на беременность — отрицательная, однако, рекомендуется повторное исследование мочи (рис. 146 и 151).

4. Если наступила реакция точки (большая матка, стадия чешуек) и кроме того были найдены гиперемированные яичники, крупные фолликулы, блютнункты и желтые тела, то налицо HVR I-III. Реакция на беременность — положительная (рис. 149 и цветн. табл. 5—II).

5. Если реакция точки не наступает, матка мала и бледна, влагалищный мазок отрицательный, но в яичнике имеется блютнункт или желтое тело, то налицо HVR II или HVR III. Реакция на беременность — положительная (рис. 150, 152 и 155).

Следовательно, для диагноза решающим являются блютнункт или желтое тело. Реакция рассматривается как положительная, когда хотя бы на одном яичнике инфантильной мышцы имеется блютнункт или желтое тело.



Если при макроскопическом обследовании пельзы с абсолютной уверенностью установить наличие блютпункта или желтого тела, то необходимо исследовать яичник сериально и детально изучить гистологически. Срезы толщиной в 10 $\mu$  достаточны. Положительная реакция узнается: а) по массовому кровоизлиянию в расширенных, часто частью лютеинизированных фолликулах, или б) по частично или полностью лютеинизированному фолликулу, или в) по атретическому желтому телу. Эти три действия могут наступить в комбинарованном виде (рис. 152—155 и цветн. табл. 5 — II).

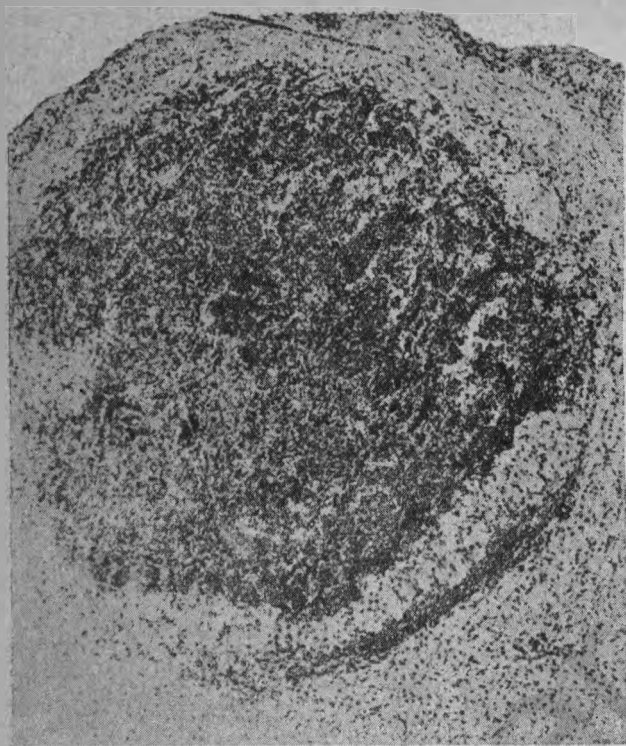


Рис. 153. Блютпункт в яичнике кролика:

а — краевое кровоизлияние, которое в месте, обозначенном стрелкой, переходит в гематому фолликула. Краевое кровоизлияние и гематома разделены лютеиновыми клетками (b).

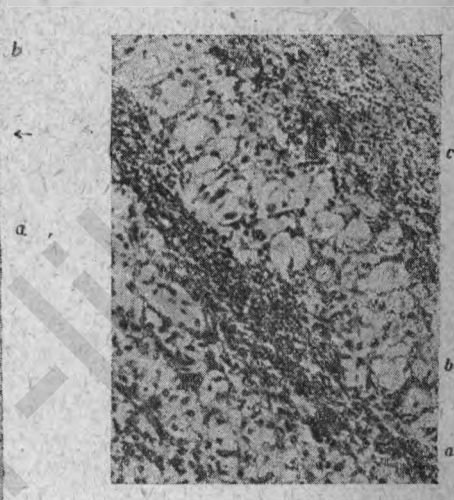


Рис. 154. То же, что на рис. 153 — при сильном увеличении:

а — краевое кровоизлияние, б — лютеиновые клетки, с — гематома фолликула.

большого лабораторного аппарата, проще произвести вторую реакцию с мочой и при этом пользоваться методом, описанным на стр. 361 (микроскопическое исследование свежего препарата).

#### ТЕХНИКА ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕАКЦИИ НА БЕРЕМЕННОСТЬ ПО МОЧЕ. ОРИГИНАЛЬНЫЙ МЕТОД ПО АШГЕЙМУ-ЦОНДЕКУ (4)

Исследования производятся на инфантильных 3—4-педельных мышах, весом 6—8 г. Животные не должны весить меньше 6 г, так как иначе они легко погибают. Они не должны весить больше 8 г, чтобы можно быть абсолютно уверенным, что достигнутое явление созревания в яичнике наступило благодаря инъекции мочи, а не на почве спонтанного полового созревания. По нашим исследованиям, белые мыши в Европе в общем приходят в состояние половой зрелости только при весе в 12 г. Несмотря на это мы гарантировали себя, используя мышей весом в 6—8 г. Этого веса не следует превышать.

Для каждого исследования употребляют 5 инфантильных мышей. Нужно испробовать мочу на нескольких мышах, так как вследствие ядовитости мочи некоторые животные могут погибнуть (метод обезвреживания, см. стр. 363), но прежде всего потому, что не все мыши одинаково реагируют. Может случиться, что животные, которым была впрыснута меньшая доза, лучше реагируют, чем мыши, получившие большие количества мочи. Может случиться, правда редко, что у одного и того же животного на правом яичнике мы видим типичную реакцию на беременность (блютпункт, желтое тело), в то время как на левом яичнике реакция отсут-



отсут. Реакция на беременность считается положительной и тогда, когда она наступает на одном яичнике, а на другом отсутствует.

Если при испробовании мочи погибает больше, чем 3 животных, то результат при отрицательном случае не принимается в расчет!

Наша реакция проводится с первой утренней мочой. Такая моча показывает наилучшие концентрации гормонов. Если же употреблять дневную мочу, то такая моча, вследствие припятия в течение дня жидкостей, может быть разбавленной и гормон не будет выделен в концентрации, необходимой для того, чтобы дать положительную реакцию. Целесообразно добывать мочу катетером. Однако, это не обязательно, так как мыши по отношению к инфекциям очень резистентны. Моча все же должна быть доставлена в чистой посуде (отнюдь не в парфюмерных флаконах). Если моча подлежит пересылке или же она сейчас же не может быть испробована, то к ней нужно добавить дезинфицирующее вещество. Лучше всего в этом отношении оправдало себя прибавление *Tricresolum purum*. В этом случае нужно на каждые 25—30 см<sup>3</sup> мочи прибавлять 1 каплю (не больше) *Tricresolum purum* и мочу взбалтывать, чтобы трикрезол смешался с мочой. Присылка 30 см<sup>3</sup> мочи достаточна.

До производства опыта испробуют реакцию мочи. Если моча реагирует щелочно или нейтрально, то прибавляют несколько капель 10% уксусной кислоты, до кислой реакции (проба на лакмус). Возникшую муть отфильтровывают, так что всегда употребляют прозрачную, фильтрованную мочу.

Трудным является нахождение целесообразных дозировок для выпрыскивания мочи. После многих вариаций мы пришли к следующей схеме.

Мочу инъцируем шестью порциями, которые вводим на протяжении 48 часов.

Инъекция мочи в шесть порций произойдет следующим образом:

- 1) понедельник: 11—12 часов, около 17 час. дня,
- 2) вторник: 10 часов утра, около 13 часов дня, около 17—18 часов дня.
- 3) среда: около 10 часов утра.

Мочу инъцируем инфантильным мышам в следующих количествах подкожно:<sup>1</sup>

Животное . . . . .	1 : 6 × 0,2	см <sup>3</sup>
» . . . . .	2 : 6 × 0,25	»
» . . . . .	3 : 6 × 0,3	»
» . . . . .	4 : 6 × 0,3	»
» . . . . .	5 : 6 × 0,4	»

Рис. 155. Атретическое желтое тело со включенным яйцом, при сильном увеличении. HVR III — положительная реакция на беременность.

указанием на гормональное действие, которое может быть обусловлено как гормоном передней доли (пролан А), так и фолликулярным гормоном (фолликулин). При употреблении метода обезвреживания мочи эфиром, стадия чешуек обусловлена проланом А. Реакцию на беременность можно проводить и без взятия влагалищного мазка. Я все же советую производить и влагалищный мазок, так как этим обостряется внимание, тем более что сейчас же после имплантации яйца, следовательно, в самой ранней стадии беременности, иногда может быть положительной только HVR I и только немного позже HVR II или III. Когда опыт начинается в понедельник, мы не берем влагалищных мазков у инфантильных животных в течение понедельника и вторника, а начинаем только со среды. Затем мазки у животных берут еще утром и вечером в четверг и в пятницу утром.

Однако взятие влагалищного мазка не является необходимым.

Если опыт был начат в понедельник, то инфантильных животных убивают в пятницу в предобеденное время, если же опыт был начат во вторник, то в субботу в то же время. Умерщвление проводят удушением светильным газом или эфиром. Животных растягивают на корковой пластинке спиной вниз при помощи

<sup>1</sup> Теперь я инъцирую 3 животным по 6 × 0,3 и двум животным по 6 × 0,4 см<sup>3</sup> мочи, обезвреженной эфиром (см. стр. 363).

булавок. Яичники делаются хорошо видимыми при поднятии рогов матки тонким хирургическим пинцетом (см. рис. 156). Половые органы тщательно исследуют макроскопически. Главное, — это изучение яичников. В преобладающем количестве случаев диагноз устанавливается при макроскопическом обследовании яичников. Если положительной является лишь HVR I (увеличенный фолликул, рост матки, глыбчатый секрет влагалища), то мочу обязательно исследуют еще раз через несколько дней. Если же простым глазом нельзя с уверенностью установить блотпункт или желтое тело, то диагноз может быть подкреплён гистологическим исследованием. Яичники после фиксации в жидкости Ценкера разрезают сериально (формалиновая фиксация непригодна, так как препараты вследствие сморщивания клеток могут дать повод для неправильных суждений). Чтобы избавить себя от отнимающего много времени и утомительного гистологического сериального исследования, я уже свыше 3 лет употребляю следующий метод с лучшими результатами.

Если я сомневаюсь, имеется ли в яичнике маленький блотпункт, то вырезаю яичник, схватывая пинцетом верхний конец рога матки. Яичник промываю затем в водопроводной воде и оставляю лежать в воде около  $\frac{1}{4}$  минуты.

Если я сомневаюсь, имеется ли в яичнике маленький блотпункт, то вырезаю яичник, схватывая пинцетом верхний конец рога матки. Яичник промываю затем в водопроводной воде и оставляю лежать в воде около  $\frac{1}{4}$  минуты. После этого яичник кладу на предметное стекло в несколько капель глицерина. Спустя 5—10 минут овариальная ткань полностью бледнеет, в то время как блотпункты выступают в виде резко ограниченных коричнево-черных образований, так что не может быть никакого сомнения (рис. 157). Удивительно, что такая простая методика до сих пор не употреблялась. Диагноз может быть еще уточнен микроскопическим осмотром. Яичник покрывают большим (40 × 24 мм) покровным стеклом, не производя давления. При максимально открытой диафрагме блотпункт узнается, как вишневокрасная резко очерченная поверхность (рис. 158), в то время как фолликулы и яйца выступают ясно. В яичнике видны сосуды и кровоизлияния в сосудах, которые не должны и не могут быть смешиваемы с блотпунктами.

Рис. 157. Блотпункт в яичнике инфантильной мыши. Свежий глицериновый препарат (макроскопический).

Для распознавания желтого тела нужно применить метод раздавливания, каким мы пользовались в начале наших исследований для установления целостности яичника, экстрипированного при кастрации (см. гл. 6 и рис. 23) (6), и который (метод) был рекомендован также Краусом для установления желтых тел. Яичник, промытый в водопроводной воде и помещенный затем на предметное стекло в 4—5 каплях глицерина, покрывается вторым предметным стеклом (но не покровным), стекла сильно сдавливают и концы их скрепляют резиновыми кольцами, так чтобы оба предметные стекла плотно прилегали друг к другу. Я рекомендую выждать 10—15 минут, так как за это время фолликулы и яйца так бледнеют, что распознаются как светлые, отчетливо ограниченные поверхности, в то время как богатые клетками массивные желтые тела и лютеинизированные фолликулы выступают как резко ограниченные темносерые поверхности, внутри которых можно даже увидеть множество маленьких лютеиновых клеток

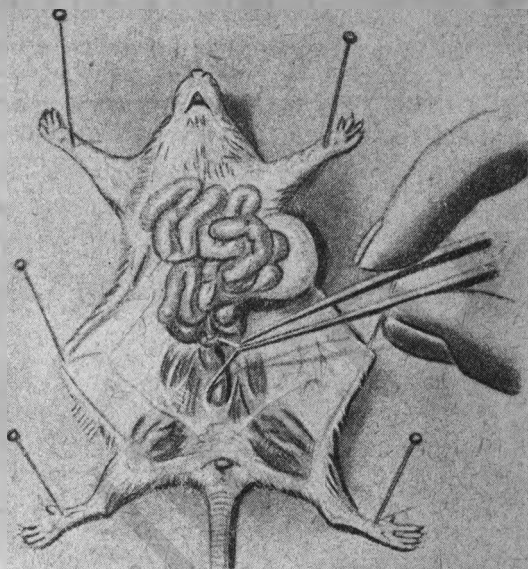


Рис. 156. Осмотр яичника инфантильной мыши для определения реакции на беременность у женщины. Яичники малы, бледны, не изменены — отрицательная реакция на беременность.

(рис. 159). При рассматривании раздавленного препарата диафрагма должна быть максимально сомкнута.

Я рекомендую эту методику также для ускоренной реакции на беременность (Fällungsschnellreaction — FSR).

### БЫСТРАЯ РЕАКЦИЯ ОСАЖДЕНИЯ (FSR) (ПО ЦОНДЕКУ) (7)

Если испытание мочи начинают в понедельник утром, то результат получится только в пятницу утром, а именно через 100 часов. В общем при постановке реакции на беременность мы можем ждать 4 дня без вреда для пациентки. Однако, бывают случаи (например, при внематочной беременности), когда относительно большая продолжительность течения реакции становится неудобной.

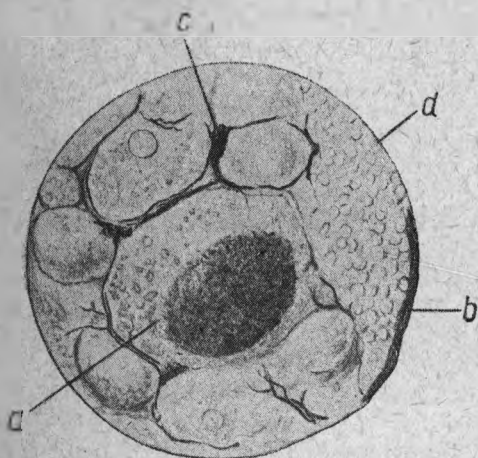


Рис. 158. Блютпункт в яичнике инфантильной мыши. Свежий глицериновый препарат (микроскопический):

a — блютпункт, b — сосуд, c — сосудистое кровозлияние, d — жировая ткань.

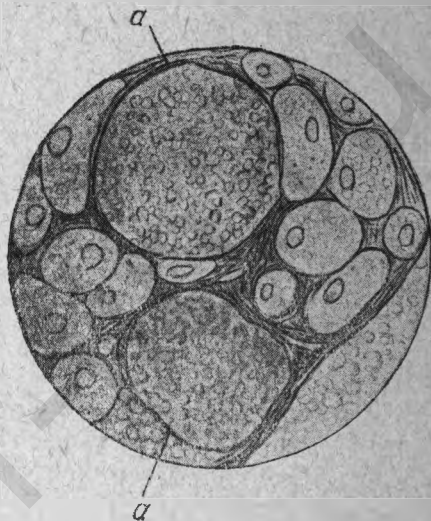


Рис. 159. Желтые тела в яичнике инфантильной мыши. Свежий глицериновый раздавленный препарат (микроскопический):  
a — желтое тело.

Инфантильным мышам нельзя инъцировать больше, чем  $3 \text{ см}^3$  мочи на протяжении двух дней, так как при больших количествах мочи животные почти постоянно погибают. Поэтому я пытался осадить и очистить гормон из больших количеств мочи, чтобы таким образом благодаря большим количествам гормона достигнуть более быстрой реакции.

Методика такова:  $66 \text{ см}^3$  свежей мочи подкисляют  $10\%$  уксусной кислотой до слабо кислой реакции на лакмус, фильтруют и смешивают с  $240 \text{ см}^3$   $96\%$  спирта. Раствор взбалтывают в течение 5 минут, причем образуется желтовато-белый, хлопьевидный осадок. Раствор оставляют стоять около  $1/2$  часа, затем центрифугируют. Гормон находится в осадке. Последний собирают для очищения, взбалтывают в течение 3 минут с  $30\text{--}50 \text{ см}^3$  эфира. Эфир сливают и осадок растворяют в  $11 \text{ см}^3$  дистиллированной воды. Раствор взбалтывают 5 минут и центрифугируют. Гормон теперь уже будет находиться в воде, осадок же выбрасывают. Раствор выглядит слегка желтым и часто потом мутнеет. Для опыта может быть использован и помутневший раствор. Получение длится около 1 часа.

В  $11 \text{ см}^3$  воды содержится гормон, полученный из  $66 \text{ см}^3$  мочи, и следовательно, этим было достигнуто шестикратное концентрирование. Каждая из 4 инфантильных мышей<sup>1</sup>, весом в  $6\text{--}8 \text{ г}$ , получает  $6 \times 0,4 = 2,4 \text{ см}^3$  раствора, следовательно, гормон из  $14,4 \text{ см}^3$  мочи беременных.

Если опыт начинают в понедельник, то животные получают в понедельник в 9, 12, 15 и 18 часов по  $0,4 \text{ см}^3$  раствора, во вторник рано утром и в полдень те же  $0,4 \text{ см}^3$ . Убивают животных в среду в полдень, лучше в среду вечером в 18 часов, т. е. спустя 51 или 57 часов после начала опыта.

Спустя 51—57 часов, даже при концентрированных растворах, лишь очень редко можно увидеть желтые тела, но очень часто — и иногда великолепно обра-

<sup>1</sup> Для этой ориентировочной быстрой реакции достаточно 4 животных, при прежнем же методе должно быть использовано пять мышей.

зованные — блютпункты. Посредством этой ускоренной реакции осаждения можно поставить диагноз на беременность не через 100 часов, а уже спустя 51—57 часов. Однако, и я это могу особенно подчеркнуть, эта ускоренная реакция осаждения (FSR) должна быть использована только при положительном результате, т. е. мы можем поставить диагноз «беременность» только по твердому установленному блютпунктов, в то время как при первоначальном методе диагноз на беременность ставился нами исходя из наличия блютпунктов (HVR II) или же желтого тела (HVR III); ускоренная реакция осаждения таким образом основывается на наличии блютпункта, т. е. на HVR II. Если при ускоренной реакции находят и желтое тело (что изредка случается), то реакция, само собой разумеется, положительная. Однако, бывает так, что даже концентрированная моча беременных спустя 57 часов не дает блютпунктов, при этом отрицательный результат ускоренной реакции не имеет никакого диагностического значения.

Следовательно, по точности ускоренная реакция не может равняться с оригинальным методом. Я применяю ее только тогда, когда она мне дает в диагностически важных случаях (например, для операции при внематочной беременности) выигрыш в 2 дня. Наряду с этим я постоянно применяю оригинальный метод, чтобы, при отрицательном результате ускоренной реакции, при помощи оригинального метода поставить правильный диагноз.

Мои комбинированные методы (ускоренная реакция осаждения + оригинальный метод) были проверены и рекомендованы ф. Л а т ц к а (v. Latzka) (8).

Реакция осаждения (FSR), о которой я (7) сообщил в начале 1930 г., одним годом позже была еще раз предложена Э б е р с о н о м и З и л ь в е р г б е р г о м (9), которые, повидимому, прошли мимо моей публикации. Предназначенную для исследования мочу согласно моим указаниям осаждали спиртом, осадок промывали эфиром и растворяли в воде, причем употребляли лишь растворимую в воде часть. В то время как я употреблял концентрацию 1 : 5, авторы пользовались концентрацией 1 : 30 даже 1 : 60. Таким образом диагноз на беременность по инфантильным крысам мог быть поставлен уже через 36—48 часов; на 175 случаев не наблюдалось ни одного ошибочного результата. Я бы возражал против такой сильной концентрации осадка, так как этим моча испробуется на содержание 6—11 К. Е. пролана, — количество, которое мы находим также и в моче небеременных (см. стр. 280).

Моя реакция осаждения была недавно использована для реакции на беременность на холоднокровных [*Xenopus laevis* (см. стр. 374)]. Она имеет также значение для гормональной диагностики смерти плода (см. стр. 368).

### ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ МОЧИ ЭФИРОМ (Б. ЦОНДЕК) (7)

#### Эфирно-сахарный метод

При оригинальном методе мы инъцируем фильтрованную нативную мочу инфантильным мышам в возрастающих дозах от 1,2—2,4 см<sup>3</sup>. Для каждого опыта мы употребляем 5 животных, так как индивидуальное течение реакции различно. Может случиться, что в одном опыте у всех 5 мышей, в другом опыте с той же мочой только у 2 животных получится положительная реакция. Только при применении 5 животных этот индивидуальный источник ошибки будет по возможности исключен. Моча нередко действует ядовито, так что одно или несколько животных при опыте погибают. Может однако случиться, что все животные погибают, так что реакция вообще не сможет быть проведена. Если погибнет больше, чем 3 животных, то реакция будет ненадежной, при гибели же 4 животных результат вообще нельзя реализовать.

В нашей оригинальной работе указывается общий падеж животных от 16% до 17%, — доказательство ядовитости многих образцов мочи. Важно, что из 511 испробованных видов мочи 37, т. е. 7,2% вообще не могли быть исследованы, так как все животные при инъекции погибали. Моча женщин с опухолями или эндокринными заболеваниями (например, при базедовой болезни, акромегалии) вызывает себя особенно токсически, но и моча здоровых женщин также часто действует ядовито. Э р х а р д т, обстоятельно занимавшийся пашей реакцией на беременность,



сообщил мне на мой запрос, что при 1 080 реакциях в 29 случаях все животные погибали. В 35 случаях из употребленных для реакции 5 мышей, 4 погибли, так что реакция не могла быть проведена. Таким образом, оказывается, что при 1 080 реакциях 64 раза, т. е. в 6<sup>0</sup>/<sub>10</sub>, метод отказывался служить. В дальнейшем у Э р х а р д та в 43 случаях (4<sup>0</sup>/<sub>10</sub>) погибали по 3 животных из 5 взятых для опыта, чем ставилась под вопрос точность реакции в этих случаях.

Мы видим таким образом, что реакция на беременность по нашему оригинальному методу вообще не может быть проведена из-за ядовитости мочи в 6—7<sup>0</sup>/<sub>10</sub>. Это несомненно является существенным недостатком методики; в то же время каждую химическую или серологическую реакцию можно провести всегда, т. е. в 100<sup>0</sup>/<sub>10</sub>. Из многих направленных ко мне запросов я усмотрел, что в других методах падеж животных из-за ядовитости мочи являлся большой помехой для реакции.

Следующими простыми методами я сумел обезвреживать мочу без потери гормона.

1) Фильтрация бывшей до сих пор ядовитой мочи через фильтр Зейтца или Беркефельда делает ее большей частью неядовитой, так что животные от нее погибают редко. Однако, я одновременно установил, что фильтр Зейтца, помимо ядовитых действующих субстанций, может адсорбировать и гормон, так что лучше фильтру Зейтца не употреблять. Как показали количественные исследования, гормон не задерживается фильтром Беркефельда. Я употребляю фильтр Беркефельда емкостью в 50—100 см<sup>3</sup>. После каждой фильтрации пористый фильтр должен быть хорошо промыт водой.

2) Еще более прост и поэтому мы наиболее рекомендуем следующий метод: если взбалтывать предназначенную для исследования мочу с эфиром, то все ядовитые действующие субстанции, но не гонадотропный гормон, — переходят полностью в эфир.

Если мы хотим исследовать мочу в том случае, когда результаты для нас очень важны, но при случайной гибели животных мы не сможем поставить второй реакции, то речь может идти лишь об эфирном методе. Так же точно эфирный метод должен применяться при всех эндокринных заболеваниях, при дифференциальном диагнозе между беременностью и опухолью, и, наконец, при лихорадке, так как именно при этих случаях моча часто действует ядовито. Так как эфирный метод технически очень прост, то я бы рекомендовал для реакции на беременность принципиально применять эфирный метод.

Метод проводят следующим образом: 30—40 см<sup>3</sup> утренней мочи фильтруют, в случае щелочной реакции подкисляют 10% уксусной кислотой до слабо кислой реакции на лакмус. Мочу сильно взбалтывают в делительной воронке с 90 или 120 см<sup>3</sup> эфира для паркоза, в течение 5 минут. Находящуюся внизу делительной воронки мочу сливают и, в случае примеси в ней эфира, мочу освобождают от него посредством нучи. Целесообразно мочу, пахнущую эфиром, оставить в широкой посуде на 1 час у открытого окна и тем самым дать испариться эфиру. Моча все же может еще немного пахнуть эфиром. Чтобы достигнуть более быстрого испарения эфира, ставят мочу на водяную баню, причем температура мочи (контроль необходим) не должна быть выше 45°. Целесообразней испарять мочу у открытого окна, так как при быстром нагревании мочи пролан может быть разрушен.

Путем эфирного метода можно обезвредить любую мочу и этим избежать гибели животных. В то время как при оригинальном методе 6—7<sup>0</sup>/<sub>10</sub> образцов мочи вследствие гибели животных вообще не могут быть исследованы, путем обезвреживания мочи эфиром я могу практически испробовать любую мочу и этим повысить точность реакции на беременность. Бывшие до сих пор осечки при применении метода (6—7<sup>0</sup>/<sub>10</sub>) этим устраняются.

Мы в оригинальной работе давали возрастающую дозировку от 6 × 0,2 до 6 × 0,4 см<sup>3</sup>, чтобы таким образом при токсической моче работать с меньшими и большими дозами. Это не необходимо при обезвреженной моче. Инъекцируют всем 5 животным по 6 × 0,3 см<sup>3</sup> или первым 3 животным по 6 × 0,3 см<sup>3</sup>, последним же двум по 6 × 0,4 см<sup>3</sup> мочи. Животных убивают спустя 100 часов после первой инъекции. Благодаря обработке эфиром фолликулин из мочи экстрагируется, в чем я вижу значительную пользу для реакции на беременность. Если мы находим теперь увеличенную и заполненную секретом матку, то это усиление роста не может быть вызвано фолликулином или проланом А, но только проланом А. В этом случае рекомендуется поставить еще одну реакцию, потому что, как было разъяснено на стр. 237.



при очень ранней беременности вначале может наступить HVR I и лишь немного позже HVR II или III.

**Сахарный метод.** Когда я исследовал мочу беременной — диабетички, я нашел такую великолепную реакцию на беременность, такое множество желтых тел, что не мог счастья этого случайностью. Вначале я полагал, что усиленный эффект нужно отнести за счет инсулина, так как пациентка применяла лечение инсулином. Связанные с этим опыты дали отрицательный результат. Тогда я прибавил к нормальной моче беременных виноградный сахар и мог установить (5), что благодаря сахару можно ускорить появление желтых тел и увеличить их количество. Лучшее всего себя оправдало прибавление 3% виноградного сахара (нужно прибавлять химически чистый виноградный сахар). Сахар имеет, кроме того, еще одно приятное свойство, — он действует обезвреживающе. Токсически действующие пробы мочи часто могут после прибавления виноградного сахара ингибироваться, не вызывая гибели животных.

Я рекомендую исследуемую мочу сначала взболтать с эфиром, а затем прибавить к ней 3% виноградного сахара (к 30 см<sup>3</sup> мочи добавляют одну таблетку — 0,9 г виноградного сахара). Таблетка сперва должна полностью раствориться, прежде чем моча будет ингибирована.

Благодаря эфирно-сахарному методу мы можем ускорить реакцию на беременность на один день. Я пользовался этим методом в течение 3 лет, когда практика по ускорению реакции была еще незначительна. Кроличий метод (см. стр. 372) означает несомненно шаг вперед в этом направлении, так что данную мною в то же время (1930 г.) реакцию с осаждением<sup>1</sup> (стр. 362) и сахарный метод вряд ли нужно употреблять. Однако, все же применение эфирного метода для реакции на инфантильных мышах важно, так как обезвреживанием мочи гибель опытных животных почти исключается. Из запросов, которые я некоторое время направлял в различные клиники и лаборатории, я убедился, что мой эфирный метод очень много применяли и что обезвреживающее действие его подтверждалось.

#### **ТИТРАЦИЯ МОЧИ ПРИ ДИАГНОСТИРОВАНИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИ ИЗМЕНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ (ПУЗЫРНЫЙ ЗАНОС, ХОРИОНЭПИТЕЛИОМА)**

##### **Количественное определение пролана (спинно-мозговая жидкость, молозиво)**

В первые недели беременности выделяется 5 000—30 000 М. Е. пролана на литр мочи. С развитием беременности кривая выделения гормона немного падает (см. стр. 234). При патологически нарушенной беременности выделение пролана (стр. 239) отчетливо повышено, так что при пузырьном заносе мы находим в утренней моче 2—3-кратное содержание гормона. Роберт Мейер нашел при хорионэпителиоме 70 000 единиц, Эрхардт при пузырьном заносе нашел даже 520 000 единиц в литре мочи. Это сильное увеличение количества гормона может быть использовано диагностически. У одной пациентки, у которой на 3 месяце беременности (время оплодотворения твердо установлено) матка была больше, чем это соответствовало беременности, я нашел (10) при титрации мочи сначала 50 000 М. Е. пролана в литре утренней мочи, при дальнейшем наблюдении — быстрое увеличение до 200 000 М. Е. (HVR II или III). Этот ненормально высокий гормональный титр был для меня доказательством наличия пузырьного заноса, что было клинически подтверждено.

Мы можем сегодня уже сказать, что при вызывании HVR II или III при помощи 0,02 см<sup>3</sup> утренней мочи (50 000 М. Е. в литре) налицо имеется подозрение патологического изменения плаценты и что диагноз тем вероятной, чем выше содержание пролана в моче (100 000 М. Е. в литре). Если реакцию на беременность можно вызвать уже с 0,005 см<sup>3</sup> мочи (200 000 М. Е. в литре), то в том случае, если не имеется никаких токсикозов<sup>2</sup>, диагнозы «занос» или «хорионэпителиома» гарантированы.

Титрацию я провожу следующим образом. Утреннюю мочу в том случае, если она не реагирует кисло, подкисляю 10% уксусной кислотой до слабо кислой реакции на лакмус и фильтрую чере-

<sup>1</sup> О значении реакции осаждения для диагностирования смерти плода см. на стр. 368.

<sup>2</sup> При токсикозах беременности содержание пролана в моче может быть очень повышено.

грубый фильтр. 1 см<sup>3</sup> мочи разбавляю 99 см<sup>3</sup> дистиллированной воды (раствор А) и 1 см<sup>3</sup> мочи разбавляю 49 см<sup>3</sup> дистиллированной воды (раствор В). Эти растворы инъцируют в возрастающих дозах инфантильным мышам:

<i>Раствор А.</i>		<i>Раствор В.</i>	
Животное 1—4	$1 \times 0,05 \text{ см}^3$	Животное 4—4	$4 \times 0,05 \text{ см}^3$
	= 250 000 М. Е.	2	$2 \times 0,1$
		»	$5—4 \times 0,1$
		»	$2 \times 0,05$
»	$2—4 \times 0,1 \text{ см}^3$	»	$6—6 \times 0,1$
	= 200 000 М. Е.	»	$7—3 \times 0,15$
		»	$3 \times 0,1$
		»	$8—6 \times 0,15$
		»	$9—6 \times 0,2$
»	$3—6 \times 0,1 \text{ см}^3$	»	$10—6 \times 0,3$
	= 166 666 М. Е.		

При наличии вариаций в индивидуальной реакции инфантильной мыши не нужно полагаться на титрацию мочи, через несколько дней необходимо вновь предпринять исследование.

Если реакция на беременность (HVR II или III) у животного № 9 или № 10 отрицательна, то с довольно большой достоверностью могут быть исключены пузырный занос и хорионэпителиома.

Если у животного № 8 реакция будет положительна, то диагноз «занос или хорионэпителиома» тем вероятней, чем выше содержание гормона в моче. Подобные женщины должны быть клинически хорошо осмотрены, моча их должна быть вновь проанализирована. Если реакция на беременность у животного № 2 положительна, то при атоксической беременности гарантирован диагноз патологического изменения плаценты (занос, хорионэпителиома).

Так как отдельные случаи пузырного заноса наблюдаются без повышенного выделения пролана (см. стр. 240), то нормальное содержание гормона в моче не говорит абсолютно верно против заноса. Однако, случаи пузырного заноса без повышенного выделения пролана крайне редки.

Помимо количественного анализа мочи, при диагностировании пузырного заноса возникает потребность еще в качественном исследовании *спинно-мозговой жидкости и молозива*. При чрезвычайно повышенном пропитывании тела проланом гормон появляется и в спинно-мозговой жидкости, которая у здоровой беременной женщины свободна от пролана. Нативную спинно-мозговую жидкость инъцируют 5 инфантильным мышам в дозах от  $6 \times 0,5 \text{ см}^3$ . Положительные данные (HVR II или III) при атоксической беременности говорят за злокачественное перерождение плаценты (занос, хорионэпителиома).

Точно так же может быть использовано диагностически качественное обнаружение пролана в молозиве, причем нужно инъекцией молозива от  $6 \times 0,3$  до  $6 \times 0,5 \text{ см}^3$  вызвать HVR II или III у инфантильных мышей. Так как пролан обнаруживается в молозиве и при нормальной беременности к 7-му месяцу (см. стр. 235), то вопрос о реакции с молозивом для диагноза пузырного заноса возникает лишь в отношении ранних месяцев беременности.

Оба эти качественные метода, как правило, дают положительную реакцию, когда сильно повышенная выработка пролана проявляется в повышенном проланом титре мочи. Так как исследования этой зависимости еще очень незначительны, я хотел бы обратить внимание на то, чтобы при подозрении на пузырный занос, помимо мочи исследовались спинно-мозговая жидкость и молозиво, чтобы по возможности пополнить наши сведения о ранней биологической диагностике злокачественного перерождения плаценты.

## КАЧЕСТВЕННОЕ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТКАНЕЙ НА СОДЕРЖАНИЕ ПРОЛАНА ПОСЛЕ ОБЕЗВРЕЖИВАНИЯ ТКАНЕЙ (11)

### Значение для диагноза хорионэпителиомы

При количественном изучении ткани я нашел, что содержание пролана в стенке пузырного заноса особенно высоко, в 5 раз больше, чем в нормальной плаценте. HVR II или III могут быть вызваны 7 мг плацентарной ткани на 7-й неделе беременности и 20—30 мг на 16 неделе беременности (см. стр. 231). Стенка заноса того же срока беременности (16-я неделя) дает реакцию уже в количестве 4—6 мг.

В самой хорионэпителиоме пролан также находится в повышенном количестве, так что Роберт Мейер (12) оценивает содержание гормона в метастазах печени в одном случае хорионэпителиомы почек в 3 раза выше, чем в нормальной плаценте. Этим выявляется новая диагностическая возможность, т. е. исследование на пролан подозреваемых и вырезанных или удаленных кюреткой тканей путем метода имплантации. При этом до сих пор испытывали трудности, заключающуюся в том, что кусочки ткани чрезвычайно токсичны, так что большинство животных погибло вскоре после имплантации хорионэпителиомы. Эта трудность устраняется применением моего метода обезвреживания. Если положить размельченные кусочки ткани, имплантация которых имела своим следствием гибель животных, на 24 часа в эфир (*pro narcosi*) и высушить их на воздухе у открытого окна и затем уже имплантировать, то животные остаются живыми. Эфиром экстрагируется из ткани не гонадотропный гормон, а только ядовитое вещество.

Если вырезать из влагалища или *portio* ткани, заподозренной на хорионэпителиому, которая после обработки эфиром при имплантации маленьких кусочков (0,02—0,15 г) вызовет HVR II или III-реакции, то тем самым гарантируется диагноз хорионэпителиомы.

Здоровая ткань никогда не дает реакции на беременность. Карциномной тканью я лишь очень редко мог вызвать реакцию, большей частью только HVR I, и то только после многократных имплантаций 0,5 г ткани (см. стр. 297).

Тканевый материал, полученный путем выскабливания, также может гормонально быть изучен путем имплантации после эфирной обработки. Но при этом нужно заметить, что и отпадающая оболочка матки (*decidua*) и здоровая плацента (см. стр. 236) могут вызвать HVR II и HVR III. Только отрицательный результат имел бы значение, так что одновременно с морфологическим исследованием можно было бы, пожалуй, исключить диагноз хорионэпителиомы. Для исследования содержимого матки в нашем распоряжении есть еще другой путь, именно количественное исследование ткани. Это мнение оправдывается моим вышеприведенным исследованием в отношении сравнения содержания гормона в здоровой и патологически измененной плаценте. Ткань удаляют при помощи выскабливания, освобождают от крови, взвешивают в возрастающих количествах в свежем состоянии (1—1 000 мг)<sup>1</sup>. Эти кусочки ткани для обезвреживания (уничтожения их ядовитости) кладут на 24 часа в эфир *pro narcosi*. После того как ткань пролежала несколько часов у открытого окна для испарения эфира, ее имплантируют инфантильным мышам. Если врачу не предоставляется возможности точно взвешивать, то достаточно разрезать ткань на маленькие кусочки и послать ее для исследования в пузырьке, наполненном эфиром (*pro narcosi*). Благодаря обработке эфиром свежая ткань, как я установил, теряет 20% веса, что должно быть принято во внимание.

При имплантации ткани из опухоли нет уверенности, что количество гормона, находящееся в имплантированной ткани, будет полностью резорбировано. Так, путем экстрагирования человеческого гипофиза может быть установлено значительно большее содержание пролана, чем при имплантационном методе (см. стр. 123). Поэтому я в последние годы при исследовании опухолей применял также экстрагирование. При этом я мог установить (например, в метастазе легких, при хорионэпителиоме) содержание пролана в 100 М. Е. (А и В) в грамме ткани (см. стр. 242), содержание гормона такой высоты могло быть найдено лишь при злокачественных опухолях. Г. О. Нейман (13) также мог таким путем проверить заподозренную на хорионэпителиому ткань. Экстрагирование ткани я провожу следующим простым образом:

Предназначенную для исследования ткань по возможности тонко нарезаю и сначала помещаю в эфир на 24 часа для обезвреживания. После того как эфир испарится при комнатной температуре, ткань, с прибавлением стерильного морского песка в 2—3-кратном количестве и воды в 10-кратном количестве, растираю в кашку. Смесь взбалтываю в течение нескольких часов в шюттельшпарате, нерастворимые части центрифугирую и экстракт (1 см<sup>3</sup> = 0,1 г ткани) исследую на инфантильных мышках на содержание пролана. Иногда для экстрагирования я применял 0,02% натронной щелочи или 1% аммония, однако результаты не улучшались.

<sup>1</sup> Я имплантировал следующие количества ткани на каждые 2 животных: 1 мг, 3 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг, 100 мг, 200 мг.

Занодозренный на хорионэпителиому и добытый путем выскабливания тканевый материал после обработки эфиром также может быть исследован на содержание в нем пролана путем метода экстрагирования. При этом нужно, однако, помнить, что и отпадающая оболочка матки (decidua) и здоровая плацента (см. стр. 231) содержат пролан. Гормональный анализ материала, добытого выскабливанием, может лишь тогда быть использован для диагноза хорионэпителиомы, когда будет показано, что в 1 г ткани имеется по меньшей мере 1 000 М. Е. пролана (HVR II или III).

Отдельным клиникам редко лишь приходится видеть хорионэпителиому, так что было бы желательно, чтобы это исследование было проведено всесторонне.

## РЕАКЦИИ НА БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ АБОРТЕ, СМЕРТИ ПЛОДА И ВНЕМАТОЧНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

*Аборт.* После родов пролан обнаруживается в моче до 8 дней. Это время необходимо телу, чтобы освободиться от своих гормональных запасов. В течение этого же времени мы можем найти положительную реакцию в моче и при аборте, при сбрасывании плода и плаценты. Однако, выделение гормона может длиться дольше, когда хориальные остатки, находящиеся в контакте с материнской циркуляцией, остаются в матке.

Реакция беременности может быть отрицательной, хотя матка еще содержит яйцо. Это наступает тогда, когда плод погибает (ложный аборт). При этом реакция становится отрицательной примерно через 2—3 недели после смерти плода.

*Смерть плода.* Можем ли мы по отрицательной реакции на беременность, при несомненно существующей беременности, диагностировать смерть плода? Смерть плода диагностировать нельзя, так как положительная реакция, как это мы знаем из наших данных по пузырному заносу, не зависит от плода. Мы можем только установить прекращение плацентарной функции и отсюда вторично заключить о смерти плода. Можем ли мы при отрицательной реакции диагностировать отмирание плаценты и тем самым и смерть плода? Этот диагноз может иметь большое значение, так как он иногда дает указание к специальному хирургическому вмешательству. Никогда не нужно полагаться при этом на одну отрицательную реакцию и особенно в последние месяцы беременности, когда выделение пролана само по себе значительно ниже и непостоянно по сравнению с первыми неделями. В последние месяцы беременности содержание пролана в моче может быть иногда меньше, чем 330 М. Е. в литре (см. стр. 234), так что путем инъекции  $6 \times 0,5 \text{ см}^3$  нативной мочи нельзя вызвать HVR II или III, получая таким путем отрицательную реакцию на беременность. На это указывают Рунге и Клауснитцер (14). Нужно также помнить, что гормональная реакция на беременность не имеет 100-% точности, так что в некоторых случаях можно оказаться жертвой 1—2-проц. источника ошибок. Так, Френкель (15), сообщает, что при одной прерванной беременности на 4—5 месяце, несмотря на трехкратную отрицательную реакцию, он испытал разочарование, убедившись в жизни плода. В соответствии со сказанным выше смерть плода можно диагностировать лишь тогда, когда функция плаценты угасает. Это возможно сделать самое раннее 8 дней спустя после отмирания плаценты. Тогда мы не находим в моче ни фолликулина, ни пролана. При функционирующей плаценте мы находим постоянно — и в последние месяцы беременности — 1 000 М. Е. фолликулина и 111 М. Е. пролана в литре мочи. Если при многократном исследовании мочи мы не в состоянии показать такие количества гормона, то мы можем на основании этого диагностировать смерть плода. Я рекомендую поступать следующим образом. Утреннюю мочу исследуют:

1) на кастрированных мышах; инъекция 5 животным  $4 \times 0,2$  и  $2 \times 0,1 = 1 \text{ см}^3$  на протяжении 48 часов (проба на 1 000 М. Е. фолликулина в литре);

2) на инфантильных мышах; 5 животным инъецируют  $6 \times 0,3$  или  $6 \times 0,4 \text{ см}^3$  нативной мочи, взболтанной с эфиром, на протяжении 48 часов (проба на 416—555 М. Е. пролана в литре);

3) на инфантильных мышах; метод спиртового осаждения (см. стр. 272); 5-кратное концентрирование; 5 животным инъцирует  $6 \times 0,3 \text{ см}^3$  концентрата на протяжении 48 час. (проба на 111 М. Е. пролана в литре мочи).

Я рекомендую, следовательно, применять не только оригинальный метод, но и мою реакцию спиртового осаждения (FSR) (см. стр. 362), причем мышей забивают не через 72 часа, а только через 96 часов. Когда обе пролановые реакции (2 и 3), при повторном исследовании, и кроме того анализ фолликулина в моче многократно будут давать отрицательный результат, то можно заключить о смерти плода. Эти несколько усложненные исследования нужно ограничивать лишь теми случаями, когда смерть плода не может быть диагностирована клиническим осмотром. Мне кажется важным наблюдение Ш п и л ь м а н а, Г о л ь д б е р г е р а и Р. Т. Ф р а н к а (16), что после угасания функции плаценты, вследствие смерти плода, фолликулин быстрее исчезает из крови, чем пролан из мочи. В 33 случаях первых месяцев беременности (частью прерывание беременности, частью спонтанный аборт) отсутствие фолликулина в крови неизменно указывало на смерть плода, в то время как положительный результат получался только при живом плоде. Для обнаружения фолликулина венозную кровь растирают с  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и появившийся порошок исчерпывающе экстрагируют эфиром. Остаток эфира растворяется в масле и титруется на кастрированных мышах. Реакция рассматривается как отрицательная, если нельзя обнаружить фолликулин в  $40 \text{ см}^3$  крови. В отношении вопроса, указывает ли отрицательный результат — отсутствие фолликулина в крови и в последние месяцы беременности на смерть плода, данные не приведены. Так как опыт по гормональной диагностике смерти плода еще относительно незначителен, я бы рекомендовал, наряду с вышеприведенными исследованиями мочи, проводить также и анализ крови на фолликулин и результаты суммировать, чтобы окончательно выяснить практически важный вопрос.

*Внематочная беременность при сохраненной, ненарушенной протекающей в полости живота беременностью дает, само собой понятно, положительную реакцию.* При нарушенной внематочной беременности (трубный аборт, разрыв трубы), реакция может оставаться положительной 6—8 дней, поскольку организму необходимо это время, как и после родов, для выделения в мочу гормона. Реакция однако может оставаться положительной и дольше, *если в трубе имеются еще живые ворсинки, находящиеся в контакте с материнской циркулирующей.* Стоит прекратиться этому контакту, как реакция будет отрицательной. В клиническом смысле внематочная беременность может еще существовать, т. е. в трубе может быть уже неживое яйцо, может быть кровяная грыжа (haematocoele) и т. д. и несмотря на это реакция будет отрицательная.

То же самое действительно и при маточном заносе!

*При внематочной беременности может быть использован лишь положительный результат реакции на беременность, а не отрицательный.*

Диагноз «внематочная беременность» не может быть поставлен лабораторией. Вопрос здесь должен решать клиницист. Отсутствие менструаций, увеличение матки, выявляемое пальпацией, увеличение придатков (или мягкой опухоли) и положительная реакция на беременность не указывает на наличие внематочной беременности. Все эти данные находят и при внутриматочной беременности, наряду с имеющимися увеличенным желтым телом беременности (corpus luteum graviditatis) и кистой желтого тела. Положительная реакция на беременность указывает нам лишь на существование беременности, — внутри- или внематочной, — мы это должны решить осмотром пациентки. Однако, при только что очерченных клинических данных более важен отрицательный результат реакции, так как мы благодаря этому заключаем о существовании внематочной беременности и этим можем избежать длительного полного боязни и забот клинического наблюдения и нередко производимой для подкрепления диагноза пробной лапаротомии. При аменоррее, увеличенной мягкой матке, опухоли придатка и отрицательной реакции на беременность мы должны помнить о полигормональной аменоррее (см. стр. 273), диагноз которой может быть поставлен количественным анализом фолликулина в моче. Аменоррея в этом случае обуславливается персистентным пузырьчатым фолликулом или перистентным желтым телом.



Для диагностирования нарушенной внеутробной беременности реакция на беременность имеет подчиненное значение. При остром кровотечении в полость живота нет времени для биологического исследования, так как нужно тотчас же оперировать. При скрыто протекающих случаях трубного аборта [кровавой грыжи (haematocoele) и др.] можно отказаться от реакции на беременность, так как несмотря на отрицательную реакцию, вследствие отмирания клеток хориона, могут все же существовать показания для операции. Тут мы можем при помощи пункции Дугласа выяснить ситуацию в несколько минут и не нужно будет ожидать результатов биологической реакции.

Для диагноза запущенной внеутробной беременности может, пожалуй, иметь значение установление HVR I в нативной моче (выявление пролала А). HVR I сама по себе, как это уже часто отмечалось, не должна быть использована для диагноза на беременность, так как она имеет место и помимо беременности (амеоррея, климакс, опухоли и др.). Пролан А естественно выделяется и у беременных; при имплантации яйца пролан А появляется в моче часто раньше, чем пролан В (см. стр. 237). Г и а н е л л а (Gianella) (17) указывает на то, что HVR I при запущенной внеутробной беременности часто получается положительной в течение  $1\frac{1}{2}$ —2 месяцев после предполагаемого прекращения молодой беременности, так что эти данные могут быть использованы диагностически и это Ш п и т ц е р (18) подтвердил на 3 случаях. Если хотя бы использовать диагностически более длительное выделение пролала А, то нужно клинически быть уверенным в том, что *никакие другие причины* не могут обусловить повышенное выделение пролала А. Я боюсь, что произойдет много ошибочных диагнозов. Клиническое течение и данные пальпации, связанные с пункциями Дугласа, разъясняют большинство случаев, но все же затянувшееся выделение пролала А может быть использовано как дальнейший диагностический симптом.

Диагноз «внеутробная беременность» должен быть поставлен клиницистом, при этом для дифференциального диагноза может иметь значение и гормональная реакция.

#### ЦЕННОСТЬ РЕАКЦИИ НА БЕРЕМЕННОСТЬ

Нет такой биологической реакции, которая была бы всегда правильной. Реакция Вассермана имеет свыше 5% ошибочных результатов, несмотря на это она является отличным методом. К реакции на беременность нужно однако предъявлять особенно высокие требования. Тут каждый ошибочный результат особенно тяжело дает себя чувствовать. Ни при каком диагностическом методе правильность диагноза не может быть так точно проверена самим пациентом, как при беременности. До тех пор пока (вследствие гибели животных в силу ядовитости мочи) 6—7% случаев не могли быть испытаны, реакции на беременность был присущ значительный недостаток. Путем моего эфирного метода обезвреживания (см. стр. 363) эти источники осечек устранены, так что сейчас практически любая моча может быть испробована.

*Можно сделать общий вывод, что гормональная реакция на беременность по моче в руках различных исследователей давала источник ошибок<sup>1</sup> в 1—2%. Подобный результат с биологической реакцией можно отметить как лучшее, что у нас есть.*

Метод этот был дополнительно проверен в многочисленных клиниках различных стран. При множестве публикаций я могу отказаться от индивидуального описания. К л а у б е р г (19) сопоставил опубликованные случаи, поскольку они могут быть приняты в расчет на основе детальных указаний. Из 13 345 реакций количество ошибок доходило до 233, т. е. до 1,75%. Реакция имела таким образом в руках различных исследователей точность в 98,25%, что хорошо согласуется с нашими результатами. К л а у б е р г пишет при своем сопоставлении: «Для биологической реакции это столь небольшие ошибки, что более благоприятного нельзя и не должно ожидать».

Главное требование, которое нужно предъявлять реакции на беременность, заключается в возможности раннего диагноза и в безусловной достоверности. Это должно быть отнесено и к нашей реакции на беременность по моче. Метод имеет тот недостаток, что его нужно проводить экспериментально на животном, так что

<sup>1</sup> Точное исследование является предпосылкой хорошего результата. Реакция проводилась в различных институтах и аптеках, причем она, повидимому, не всегда ставилась с достаточной тщательностью. Только этим я могу объяснить то, что коллеги сообщали мне о некоторых ошибочных результатах, исходящих всегда из одних и тех же пунктов исследования.

постоянно наготове должны быть 3—4-недельные инфантильные мыши. Продавцы сейчас так занялись разведением инфантильных мышей, что несмотря на большую потребность в настоящее время не существует никакого недостатка в этих опытных животных. Так как реакция проводится сейчас в большинстве крупных городов, то затруднения в отношении животных, которые выдвигались первоначально против пашей реакции, должны отпасть.

### МОДИФИКАЦИЯ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕАКЦИИ НА БЕРЕМЕННОСТЬ ПО МОЧЕ

В первом сообщении о гормональной реакции на беременность в докладе 27 апреля 1928 г. я сказал следующее: «Такова судьба новых методов, что они последующими исследователями будут модифицированы» (20).

Высказанное мной тогда предположение за протекшие 7 лет многократно подтверждалось. Реакцию всесторонне модифицировали или, лучше сказать, пытались модифицировать. Большинство попыток нужно рассматривать как неудавшиеся, так что модификации, как правило, применялись только самим автором.

Прежде всего об опытных животных. Боязнь того, что реакция на инфантильных мышках из-за недостатка в них с трудом сможет быть поставлена, опровергается фактом распространения реакции, так что в настоящее время трудностей больше не существует. Как мне сообщил проф. Ф и к к е р, также указал Д а р м е н д р а (Dharmendra) (21), в тропиках трудно работать с мышами, так что реакция должна ставиться на крысах. Я сомневаюсь в достоверности реакции при применении инфантильных крыс, так как желтые тела и прежде всего блотпункты возникают у крысы значительно менее регулярно, чем у инфантильной мыши. Морские свинки, по моим исследованиям, не могут быть использованы, так как реакция яичников у них очень ненадежна. Когда нет в распоряжении мышей, то нужно применить кроликов (см. стр. 372).

#### а) Реакция на самцах животных

Путем имплантации передней доли гипофиза и инъекций мочи беременных можно гонадотропно повлиять на половые органы инфантильных самцов (см. стр. 185). Семенники опускаются, делаются значительно гиперемичными, однако, при непродолжительном опыте увеличиваются лишь незначительно. Особенно характерно стимулирование роста семенных пузырьков и простаты (см. рис. 82). Эти реакции роста казались мне в свое время, как тест для гонадотропного гормона передней доли, далеко не так пригодными, нежели пластичные реакции в инфантильном яичнике, столь макроскопические, что бросаются в глаза. При реакции у мужских особей (самцов) приходится иметь дело только с увеличением органа, которое наступает и в яичнике, но в яичнике мы, наряду с этим, вызываем вполне характерные для инфантильного яичника новообразования, блотпункт и желтое тело. Тем не менее было естественным использование для диагностирования беременности также реакции на самцах. Так, Б р у а, Э н г л е и С и м о н е (Brouha, Hinglais, Simonett) (22) рекомендовали инъцировать ежедневно инфантильным самцам мыши, весом в 8—15 г, 0,1—0,3 см<sup>3</sup> мочи и ставить диагноз на беременность по увеличению роста семенных пузырьков. Б р у а работал также и со зрелыми самцами и при этом использовал диагностически прибавление в весе семенных пузырьков. Прибавка в весе составляла 100 мг. К этому же времени реакция на самцах была проведена и Е. И. К р а у с о м (23), который подчеркивает, что применение самцов [реакция семенных пузырьков (Samenbläschenreaction = SBR)] хотя и возможно, но не дает никакой особой выгоды. Если реакция на самцах длится 8—10 дней, то этим, по моему мнению, практическое применение ее должно быть очень снижено, так что эта модификация, по сравнению с нашим оригинальным методом, не дает никакой выгоды, напротив, имеет ту невыгодную сторону, что длится в 2 раза дольше. Б у р г (Bourg) (24) предложил комбинацию: инфантильной самке и самцу крысы инъцировал на протяжении 5 дней по 1 см<sup>3</sup> мочи, к вечеру 5 дня животных убивал и для диагноза использовал как увеличение роста семенных пузырьков, так и появление блотпункта и желтого тела.

У меня создалось впечатление, что реакция на инфантильной мыши, на которой я в свое время нашел гонадотропную реакцию (июль 1925 г.), оказывается настолько пригодной и для реакции на беременность, что едва ли должен возникнуть вопрос об инфантильном самце, как тесте, разве только тогда, когда у кого-либо имеются в распоряжении только лишь или почти только одни самцы. Из запросов в различных женских клиниках я усмотрел, что реакция на самцах ставится крайне редко. Все же реакция на мужских особях интересна и должна применяться, но с определенной осторожностью. Я бы рекомендовал ее только в тех случаях, когда в распоряжении пет самок ни мышей, ни кроликов.

### б) Гиперемия и увеличение яичника, как тест-реакция

С момента первых моих опытов с гипофизом меня всегда интересовала реакция роста яичника. Яичники могут прибавить в весе во много раз, при чем особенно запечатлевается обусловливаемая сильной гиперемией красная или коричневатокрасная окраска яичников. Обычно совершенно бледные яичники инфантильного животного по окраске подобны почкам. В течение ряда лет я много раз пытался использовать диагностически реакции роста и окраски яичников. Реакцию яичников на инъекцию мочи беременных я рассматривал как положительную, когда, наряду с увеличением яичника, он приобретал окраску, которая лишь бы незначительно отличалась от цвета почек. Эти изменения можно установить уже через 24—36 часов после инъекции мочи беременных. Пространственными исследованиями я однако установил, что оценка этой реакции роста и окраски дает широкий простор субъективизму. Я установил, что увеличение и обусловленное гиперемией изменение окраски яичников могут быть вызваны также мочой, дающей лишь HVR I, но не HVR II и III. Так, я мог вызвать описанные реакции также с мочей от женщин с миомой, от аменоррейных, климактеричных, кастратов, старых и карциноматозных женщин. Основное в реакциях на беременность заключается в том, что мы не должны использовать для диагностики беременности HVR I (т. е. выделение пролана А). В дальнейшем я пытался количественно определить повышенное содержание крови в яичниках, наступающее после инъекции мочи беременных, для диагностического использования. Однако, этим я не продвинулся вперед. Я не опубликовал эти опыты и не упомянул бы их здесь, если бы Рей и Рих (25) недавно не выдвинул бы этот метод, как «новую быструю реакцию на беременность по моче». Рейприх инъципировал крысам, весом 40—50 г, на протяжении 6—9 часов 10—14 см<sup>3</sup> мочи. Реакция макроскопически заметна приблизительно через 30 часов после первой инъекции. Диагноз ставился на основании сильной гиперемии и увеличения яичников в два и в три раза. Крыса, как я уже показал в начале моих исследований, чувствительней к пролану, чем мышь, но чувствительней только к пролану А, напротив, менее чувствительна к пролану В. В этом заключается слабая сторона предлагаемой реакции. Увеличение и гиперемия яичника вызывается также и мочой, содержащей пролан А, так что подобная реакция должна будет давать осечку как раз в тех случаях, в которых дифференциальный диагноз особенно важен. Так, я мог вызвать указанные реакции как с мочой аменоррейных и климактерических женщин, так и с мочой миомоносительниц.

### в) Реакция на беременность на кроликах путем интравенозной инъекции мочи

Сравнительные исследования чувствительности к пролану различных грызунов показали мне, как было уже только что отмечено, что для вызывания блютпунктов и желтых тел наиболее пригодна инфантильная мышь; инфантильная крыса менее пригодна; инфантильная морская свинка еще менее пригодна. Опыты, которые я провел в 1928 г. на кроликах и о которых я сообщил на втором Далемском вечере (23. XI. 1928 г.) показали (26), что кролик очень пригоден для выявления пролана и что у него блютпункты и желтые тела возникают особенным пластичным и макроскопически бросающимся в глаза образом. Этими данными была создана база для проведения реакции на беременность на кролике. Однако, заслугой Фридмана (27) является использование

моей пролановой реакции для практического диагностирования беременности на кроликах, причем особенно важно было то, что путем интравенозной инъекции мочи было получено укорочение времени реакции. Прежде всего Фридман использовал половозрелых крольчих, инъецируя им  $6 \times 4 \text{ см}^3$  мочи интравенозно и спустя 48 часов осматривал яичники. При этом оказалось, что многие — увеличенные у половозрелых животных фолликулы — содержали в себе кровь, и что также последовало лопание фолликулов. Беллерб (28) было уже показано, что овуляция у кролика может быть вызвана экспериментально гонадотропными веществами.

Фридман уже через 18 часов после интравенозного введения мочи мог получить у половозрелой крольчихи кровоизлияние в фолликулы (HVR II). Однако, к этому времени результаты еще не являются достоверными и нужно употребить много животных, чтобы исследовать их одно за другим через определенные интервалы времени в том случае, если первый кролик будет отрицательно реагировать спустя 18 часов. Ввиду того что половозрелые животные только тогда могут быть использованы, когда они долго содержались изолированно, Шнейдер употреблял 12—14-недельных кроликов, так как у них нет опасности, что кровоизлияние в фолликулы или желтые тела наступят спонтанно. При этом, однако, нужно упомянуть, что блютпункты могут спонтанно возникнуть и у инфантильных и ювенильных кроликов (см. стр. 137). Хотя здесь приходится иметь дело в исключительных случаях, но все же вследствие этого можно поставить ложный диагноз беременности. При применении половозрелых животных, каждое животное должно содержаться изолированно в течение 4 недель, чтобы не вызвать попытку к спариванию лопание фолликулов и кровоизлияние в фолликулы. Нельзя содержать в одной клетке двух самок, так как трением между собою они могут вызвать лопание фолликулов (Хэммонд). Применение ювенильных животных представляется мне более целесообразным, но животные не должны быть слишком молодые, так как созревание фолликулов должно уже несколько продвинуться, чтобы до момента кровоизлияния в фолликулы не протекало слишком много времени. Доддс (Dodds) (29) при сравнительных исследованиях нашел, что реакция, проведенная на крольчихах весом в 1 000 г, имела 30% осечек, в то время как при применении ювенильных животных в возрасте от 12 до 20 недель получаются всегда правильные результаты. Когда я провожу реакцию на беременность на кроликах при клинически срочных случаях, то я употребляю двух животных весом  $1$  в 1 000—1 800 г. Перед опытом яичники исследуют путем лапаротомии при маленьком разрезе, чтобы с достоверностью исключить спонтанное возникновение блютпункта. Первое животное получает  $10 \text{ см}^3$  нативной мочи интравенозно и убивают его спустя 24 часа. Второму животному я инъецирую в первый день  $7,5 \text{ см}^3$  интравенозно, спустя 24 часа то же количество мочи и убиваю животное только на следующий день, т. е. через 48 часов после первой инъекции. Я беру двух животных, так как спустя 24 часа наблюдал отрицательную реакцию, которая потом у второго опытного животного, следовательно еще на 24 часа позже, проявляла себя положительно.

Применение кроликов вместо инфантильных мышей и интравенозной инъекции вместо подкожной инъекции дает возможность несомненно укоротить время реакции и ставить, следовательно, ускоренную реакцию на беременность. Этот вывод, как это вытекает из литературных данных, получил многостороннее применение Браун, Броун (Brown), Корнер, Доддс, Эрхард, Р. Т. Франк, Магат-Рондаль, Рейнгардт-Скотт, Вильсон, Веймерш (Weymersch), Сайки, Стриккер и др.. Важно то, что с реакцией на кролике также получаются очень хорошие результаты. Так, Клауберг сопоставил 2 281 случай из литературы и при этом насчитал 1,1% ошибок.

Интересны сравнительные исследования, которые Ф. Е. Зондерн и

<sup>1</sup> Примечание при корректуре. В Палестине (субтропический климат) реакция на кроликах паталживается на трудности, так как даже у инфантильных (весом в 1 000—1 200 г) изолированных кроликов спонтанно возникают блютпункты (см. также стр. 137). Если при лапаротомии перед производством реакции гематомы фолликулов не были найдены, то после инъекции мочи может случайно возникнуть блютпункт и таким образом затуманить положительную реакцию. Такие климатически обусловленные гематомы фолликулов я не видел у инфантильных мышей.

И. Сильверман (F. E. Sondern и I. Silverman) (30) провели в параллельных опытах на инфантильных мышах и ювенильных кроликах. Был исследован 81 образец мочи небеременных, которые как у мыши, так и у кролика дали отрицательный результат. При испытании мочи беременных при обоих методах был получен сходный источник ошибок, около 2<sup>0</sup>%. Ложные результаты, полученные на мышах, не были одинаковы с полученными на кроликах, так что при одновременном применении инфантильной мыши и ювенильного кролика, как опытных животных, возможно будет еще более снизить число осечек; предложение это было также сделано и авторами.

Я полагаю, что дальнейшее улучшение результатов едва ли возможно. При каждой биологической реакции нужно считаться с возможностью некоторого количества ошибок. К тому же возможно смешение образцов мочи, что в каждой большой лаборатории случайно может произойти. Но прежде всего течение какого-нибудь клинического случая может само по себе дать ошибочный результат, в действительности же являющийся правильным. Я мог бы упомянуть один случай, который я сам наблюдал во время разработки реакции на беременность. У одной 35-летней пациентки прекратились менструации, так что нужно было решить вопрос, налицо беременность или аменоррея. Анализ мочи дал положительную реакцию на беременность. Дальнейшее клиническое исследование показало, что матка не увеличилась, так что беременность клинически могла быть исключена. Исследование мочи давало отрицательный результат. Установленная несколько недель тому назад положительная реакция должна была быть истолкована как осечка и как таковая в свое время была зарегистрирована. Некоторое время спустя пациентка меня вновь посетила по случаю легких кровотечений. Проведенное выскабливание показало давно умершее яйцо (занос). Тут, следовательно, существовала беременность, вследствие чего первая реакция была положительной. Яйцо потом отмерло и осталось лежать в матке, реакция стала отрицательной. Если бы я сам не наблюдал столь долгое время пациентку, то мы должны были бы безусловно допустить ошибочную реакцию на беременность. Я отмечаю этот случай, чтобы показать, что гормональная реакция иногда может истолковываться, как осечка, в то время как в действительности здесь подводит клиническая диагностика. На протяжении последних лет я наблюдал свыше 100 случаев в моей частной практике, когда я следил за клиническим течением и сам контролировал реакцию на беременность на инфантильных мышах. В этих случаях у меня не было ни одной осечки. Это укрепило мое мнение, что дальнейшее улучшение гормональной реакции на беременность невозможно.

Если я сам предпочитаю реакцию на инфантильных мышах, то это происходит возможно потому, что я на этом опытном животном в свое время впервые нашел гонадотропную реакцию и также и потому, что применение мышей удобней и дешевле, чем применение кроликов. Я мог бы, однако, еще раз подчеркнуть, что реакция на кроликах представляет ту выгоду, что диагноз можно поставить раньше, чем на мышах.

#### г) Реакция на беременность холоднокровных

1. *Реакция у Xenopus laevis.* Недавно реакцию на беременность пытались проводить также и на холоднокровных животных. В собственных исследованиях, изложенных на стр. 191, нельзя было проланом вызвать явлений течки у болотной лягушки (*Rana fusca*) и у зеленой водяной лягушки (*Rana esculenta*). Несмотря на многодневную обработку яйца не поступали в пинжии части мюллеровых протоков, в так называемую матку. Напротив, Х о г б е н (31) вызывал овуляцию у южноафриканской жабы (*Xenopus laevis*) путем инъекции экстракта из передней доли гипофиза (прозилана). Если держать опытных животных при температуре в 20—25°C, то достаточно однократной инъекции в лимфатический мешок, чтобы в течение 9 часов, чаще после 6 часов, вызвать овуляцию с выходом большого количества яиц из клоаки. Это гонадотропное действие у *Xenopus laevis* использовал Б е л л е р б и (32) для реакции на беременность. Если моча получена от женщины с ранней беременностью, то Б е л л е р б и употребляет мою, описанную на стр. 362,



реакцию осаждения (FSR), при которой моча концентрируется в 10 раз, так что в 1 см<sup>3</sup> получаемого раствора содержится пролан из 10 см<sup>3</sup> мочи. Если беременность не короче 4 недель, то инъцируется нативная моча (1 см<sup>3</sup>). Для каждого опыта используют 10 животных. Реакция рассматривается как положительная, когда наступает откладывание яиц в течение 9 часов не меньше чем у 5 жаб. С этими же опытыми животными работали Ш а п и р о и Ц в а р е н ш т е й н (Schapiro и Zwarenstein) (33), которые сначала по моим указаниям обезвреживали мочу эфиром (см. стр. 363) и после того осаждали спиртом (реакция осаждения, стр. 159 и 272). Водный экстракт инъцируют 5 жабам и реакцию оценивают как положительную, когда наступает выход макроскопически видимых яиц через клоаку в течение 12—18 часов при комнатной температуре (в 18° С). При повышении внешней температуры приблизительно до 27°С овуляция может наступить уже через 5—6 часов. Если яйца не будут вытолкнуты, то животное убивают для установления выхода яиц в яйцеводы. Яйца в яйцеводах служат положительным тестом. Животные могут быть многократно употреблены для реакции. В то время как Б е л л е р б и указывает, что опытные животные могут долгое время содержаться в лаборатории, Ш а п и р о и Ц в а р е н ш т е й н особенно подчеркивают, что жабы не должны оставаться в лаборатории дольше 3—4 недель, так как они постепенно становятся нечувствительны к пролану из мочи, и может получиться ошибочный результат. Если бы это имело место, то проведение реакции было бы возможно лишь в тех лабораториях, которые могут постоянно получать свежий животный материал, что практически едва ли выполнимо. Авторы указывают, что у Xenopus в неволе овуляция спонтанно не наступает. Проф. Нильс Х о л м г р и н (Holmgren) из Института зоотомии Стокгольмского университета сообщил мне, что жабы, уже много лет находящиеся в его лаборатории (Xenopus laevis), в летние месяцы регулярно овулируют, если их содержать в благоприятной среде (большой аквариум, свет). Я видел в лаборатории проф. Хольмгрена множество личинок Xenopus. Так как овуляция, т. е. тест, употребляемый для реакции на беременность, наступает также и спонтанно, то необходимо реакцию на Xenopus использовать лишь с осторожностью. Дальнейшие исследования покажут, надеюсь, дают ли эти реакции при массовых испытаниях надежные результаты.

2. Меланофорная реакция у лягушек. К о н с у л о в (34) полагает, что экспансию меланофоров у лягушки (Rana esculenta и temporaria) можно применить как реакцию на беременность. Чтобы по возможности усилить эффект, используют гипофизектомированных лягушек, так как после удаления гипофиза животные долгое время остаются светлыми. Если налицо будет ранняя беременность, то сначала в лимфатический мешок инъцируют 2,5 см<sup>3</sup>, через полчаса еще 1—1,5 см<sup>3</sup> мочи, смотря по величине животного. В случае же далеко зашедшей беременности достаточно инъекции 2,5 см<sup>3</sup> мочи. При положительной реакции спинная поверхность становится значительно темнее, особенно характерно появление или наступление большей отчетливости довольно больших точек и пятен на брюшной стороне. Обусловленное максимальной экспансией меланофоров изменение окраски наступает очень быстро, так что реакция может быть учтена уже через полчаса, самое позднее — через час. Экспансия меланофоров, согласно моим исследованиям, которые я подробно описал во 2-й главе приложения, является реакцией, зависящей от такого множества факторов (например, от величины рН), что к такому методу выявления беременности я отношусь скептически<sup>1</sup>, тем более, что выработка меланофорного гормона при беременности не повышена (см. стр. 396).

#### д) Диагностирование беременности по высохшей крови и трупной крови

Вопрос о том, можно ли по высохшей крови и по трупной крови установить, что кровь происходит от беременной, имеет по Г о р о н с и (Goronsy) (35) интерес с судебной точки зрения. Автор проделал связанные с этим исследования и в свое время заинтересовал меня подобными экспериментами. В согласии с Г о р о н с и я могу сказать, что и высохшая кровь также может дать реакцию на бере-

<sup>1</sup> Опыт нашей лаборатории очень четко говорит, что меланофоры амфибий реагируют на разнообразные реагенты, и едва ли могут быть рекомендованы в качестве теста на пролан. (Ред. М. Зав.)

менность. Для проведения реакции необходимо отскоблить кровь, если она находится на твердом субстрате. Я рекомендую кровяной порошок прибавить к дистиллированной воде, или лучше к 0,02% NaOH и встряхивать в шюттельшпарате 1—2 часа. Если кровь присохла к материи (рубашке, простыне), то нужно ее разрезать на мелкие кусочки и несколько часов экстрагировать с помощью дистиллированной воды или 0,02% NaOH и экстракт инъцировать инфантильным мышам. Г о р о н с и превращает высохшую кровь в экстракт, годный для инъекции, путем замораживания твердой углекислотой и внезапным оттаиванием, — прием более сложный, чем только что указанное экстрагирование. Кроличий метод для этих опытов кажется мне непригодным, так как животные после интравенозной инъекции часто погибают. Только положительный результат опыта должен быть принят во внимание. Реакция может получиться отрицательной, даже если кровь происходит от беременной, вследствие того что имеющегося в распоряжении количества крови слишком мало или кровь высохла уже очень давно. Но и при положительном исходе, с криминальной стороны нужно соблюдать большую осторожность, так как реакция, хотя и крайне редко, может быть положительной и у небеременных (карцинома, гипофизарное нарушение).

Я не могу принципиально согласиться с предложением употреблять для реакции на беременность вместо мочи кровь или сыворотку (В р о у н (36), Г о ф м а н (37)). Я не постигаю, зачем нужно брать у пациентки кровь (по Г о ф м а н у, необходимы 12 см<sup>3</sup> сыворотки из 25 см<sup>3</sup> крови), когда реакцию можно поставить с мочой. Вопрос о диагностике по крови, по моему мнению, может возникнуть лишь тогда, когда в определенном случае не может быть получена моча, что практически едва ли когда-либо бывает.

### е) Химическая реакция на беременность

а) У человека. Биологическая реакция на беременность имеет ту неудобную сторону, что она должна быть проведена на животных, для чего необходим аппарат лаборатории. В то же время до сих пор предложенные химические реакции на беременность не имели успеха. Следует коротко описать предпринятые в этом направлении новые попытки. Ф о г е (Voge) (38) сообщил в 1929 г. о применимости для диагностирования беременности реакции Кюопа с бромной водой, причем он предположил, что реакция эта обусловлена присутствием в моче беременных гистидина. Метод подкупает своей простотой. К 2,5 см<sup>3</sup> мочи прибавляют 1 см<sup>3</sup> разбавленного водного раствора брома и смесь нагревают. Темно-оранжевое вплоть до красного окрашивание указывает якобы на положительную реакцию, при отрицательной реакции остается исходная окраска. Х о н д а (39) еще в 1923 г. показал, что гистидин, наряду с другими аминокислотами, выделяется в мочу беременных в повышенном количестве. А р м с т р о н г и У о к е р (Armstrong and Walker) (40) могли из 1 л мочи изолировать 20 мг хлоргидрата гистидина.

Я проверил в 100 случаях предложенный Ф о г е метод. Источник ошибок так велик, что эта реакция не может быть применена для диагностирования беременности. Положительная реакция получается с мочой небеременных и отрицательная с мочой беременных. Регина К а п е л л е р - А д л е р (Regine Kapeller-Adler) (41) нашла, что упомянутая реакция с бромной водой по моче вообще не может быть поставлена так как фосфаты мочи заметно мешают этой операции или иногда совсем ее тормозят. К а п е л л е р - А д л е р рекомендовала сначала освободить утреннюю мочу от фосфатов при помощи насыщенного раствора барита, после чего осадок отфильтровывается, а избыточный барит удаляется из фильтрата кислотой. Был предложен метод колориметрического определения гистидина, который основывается на преобразованной реакции Кюопа с бромной водой. Дав гистидину осторожно прореагировать с раствором бромуксусной кислоты, добавляют затем заранее приготовленную аммонийно-аммиачно-углекислую смесь. При нагревании — темносине-фиолетовое окрашивание. Метод должен быть в 50 раз чувствительнее, чем реакция Кюопа с бромной водой. Этим методом были исследованы около 300 случаев, причем было установлено, что выделение гистидина в мочу (6—74 мг%) специфично для беременности. Так как исследование каждой мочи длится только 30 минут, то тем самым могла бы быть предложена простая химическая реакция на беременность. Однако при проверке хорошие результаты, указанные К а п е л л е р - А д л е р (3% ошибок) не могли быть подтверждены. О л и г м а х е р (42) исследовал мочу 76 беременных и получил 30 раз отрицательные результаты, следовательно, источник ошибок был равен 39,5%. Л у р о з (Louros) (43) проверил ценность этого метода на 210 случаях. При моче беременных ошибки составили 31%, при моче небеременных — 38%. Моча климактерических женщин дала, почти без исключения, положительную реакцию. Из этих исследований вытекает, что реакция на беременность, основанная на обнаружении повышенного выделения гистидина, настолько неточна, что практически не может быть применена.

б) У кобылы. Предложенная мною гормональная реакция на беременность у кобылы по моче (см. стр. 377) основывается на биологическом обнаружении сильно повышенного выделения фолликулина. К у б о н и (Cuboni) (44) пытался заменить биологический метод химическим обнаружением фолликулина. Он использовал при этом описанную Г. К. В и л а н д о м, В. Ш т р а у б о м и Д о р ф м ю л л е р о м (1929) реакцию, при которой наступает зеленая флуоресценция как только экстракт, содержащий фолликулин, обрабатывается концентрированной серной кислотой. Такую же реакцию можно вызвать также

с тригидроксиэстрином (М э р р и а н). С. К о б е р (S. Kober) описал модификацию этой реакции, которая дает возможность произвести одновременно и стандартизацию фолликулина.

Если к высушенному бензольному экстракту из подкисленной и прокипяченной мочи кобылы прибавить концентрированную серную кислоту, то, по К у б о н и, если моча получена от жеребой кобылы, наступает зеленая флуоресценция. Этот простой метод давал у 35 жеребых кобыл постоянно положительный результат, хотя, правда, исследовалась лишь моча уже продвинувшейся жеребости (6—8 месяцев). У нежеребых кобыл, у мерина и жеребца реакция была всегда отрицательна.

Хотя я и не проверял этой реакции, но все же хотел бы высказать свое мнение. К у б о н и получил с мочой жеребцов отрицательные результаты, приводя это в качестве доказательства специфичности химической реакции для обнаружения фолликулина. Мы же теперь знаем, что моча жеребцов содержит еще большие количества фолликулина, чем моча жеребой кобылы (см. стр. 79). Если химическая реакция основывается на обнаружении фолликулина, то К у б о н и должен был бы с мочой жеребца получить положительные результаты. Его отрицательные результаты заставляют призадуматься.

## Гормональная диагностика беременности по моче у животных

а) У обезьян. Мы видели, что гонадотропный гормон передней доли выделяется в мочу у самок обезьян приблизительно так же, как у женщин (см. стр. 237). Мы можем поэтому устанавливать беременность у самок обезьян той же методикой, что и у женщины — по выявлению HVR II или III по моче. Эта реакция имеет значение, как для человекоподобных обезьян, так и для низших обезьян.

б) У лошади. Массовое выделение пролана при беременности наступает только у обезьян, но не у других животных. Мы исследовали (см. стр. 237) мочу беременных мышей, крыс, кроликов, коровы, свиньи, барсука, козули и слона, не найдя в ней пролана. Опыты с концентрированием (45) путем осаждения пролана из 25 см<sup>3</sup> мочи супоросной свиньи и стельной коровы также привели к отрицательным результатам. Из того факта, что гонадотропный гормон выделяется в увеличенном количестве при беременности только у людей и обезьян, мы заключили в свое время, что это особенное гормональное соотношение нужно отнести за счет гемохориальной плацентации приматов. Это заключение в настоящее время более не оправдывает себя после того как было показано, что и у жеребой лошади наступает перепроизводство и переполнение организма гонадотропным гормоном передней доли. Лошадь имеет не гемохориальную, но как и свинья и корова диффузную плаценту (Haftplacenta). Почему только у людей, обезьян и у лошади, но не у других млекопитающих наступает перепроизводство гонадотропного гормона, мы совершенно не знаем. Приведенное на стр. 79 содержание гормона у жеребца показывает, что массовая выработка и массовое выделение фолликулина совсем не связано с беременностью. Изучение качественного и количественного содержания гормонов у жеребой лошади (см. стр. 239) привели меня к следующим интересным выводам (46):

1. В крови жеребой кобылы я нашел фолликулин (800 М. Е. в литре сыворотки).  
2. Гормон, вызывающий созревание фолликулов (пролан А), поступает в кровь в очень меняющихся количествах. Я обнаруживал в литре сыворотки в среднем 2 000 К. Е.<sup>1</sup>

3. Лютеинизирующего гормона (В) я нашел в литре сыворотки 1 000 М. Е.<sup>2</sup> Совершенно иное положение с гормонами в моче жеребой кобылы. Тут я нашел:  
1. Фолликулин в больших количествах, в среднем 100 000 М. Е. в литре мочи.  
2. Гормон, вызывающий созревание фолликулов (выявленный методом осаждения, стр. 272), — 800 К. Е. в литре мочи.

3. Лютеинизирующий гормон (В) в мочу не выделяется.

В то время как у людей и обезьян продуцируемый в избытке и циркулирующий в крови гормон при беременности выделяется в мочу, у лошади переходит в мочу в значительных количествах только фолликулин и в очень незначительных количествах пролан А (5—10%), но не пролан В. За счет чего отнести это значительное различие, я не могу сказать. Факты представляются мне весьма достойными внимания.

<sup>1</sup> По Колу и Харту, количество пролана А доходит до 100 000 К. Е. в литре между 45—90 днем жеребости. (Перев.)

<sup>2</sup> Пролан В мы неоднократно обнаруживали в количестве свыше 20 000 М. Е. в литре. (Перев.)

Мои исследования о гормоне созревания фолликулов привели меня к изучению гормональных соотношений у лошади. Я нашел, что пролап А при прекращении оварияльной функции (климактерий), особенно при кастрации, выделяется в повышенных количествах в мочу (см. гл. 43). Когда я испытывал мочу кастрированных животных, я установил различие между разными видами животных. В то время как гормон созревания фолликулов не обнаруживается в моче кастрированной мыши (см. стр. 286), я находил его редко у крысы и гораздо чаще у кастрированной лошади (мерина). Эти данные привели меня к тому, чтобы ближе заняться гормональным соотношением у лошади, причем, к своему удивлению, нашел большие количества гормона в моче жеребых кобыл.

Я сначала принимал большие количества гормона (100—400 000 единиц и больше в литре) за гормон созревания фолликулов, так как гормон обнаруживался в моче, которую я много раз встряхивал с большими количествами эфира. Однако я убедился, что имел дело не с гормоном созревания фолликулов, поскольку в кипяченой моче обнаруживались такие же количества гормона. Так как гонадотропный гормон разрушается при кипячении, то вызванная у инфантильной крысы реакция течки не могла быть обусловлена пролапом А. Когда я попробовал осадить из мочи гормон (реакция осаждения спиртом), я получил на каждый литр выход лишь 5—10%. Этим было показано, что встречающийся в моче жеребых кобыл, вызывающий течку, гормон лишь в меньшей части (5—10%) является гормоном, вызывающим созревание фолликулов, в большей же части (90—95%) — фолликулином.

Большие количества гормона, о которых только что отмечено, могут быть обнаружены и в моче, встряхиваемой с эфиром. В этом состоит характерное различие от гормона из мочи беременных женщин. Если взболтать последнюю с эфиром, то фолликулин полностью или большей частью переходит в эфир. *Находящийся в моче жеребых кобыл<sup>1</sup> фолликулин не переходит в органический растворитель<sup>2</sup>, как эфир и бензол* (см. стр. 57—59).

Количественное исследование приводит к выводу, что концентрация фолликулина в моче жеребых кобыл в общем в 100 раз выше, чем в крови. *Беременный организм стремится возможно быстрее удалить из организма продуцируемый для беременности, но неиспользованный фолликулярный гормон (фолликулин). Это одинаково справедливо для человека и лошади.*

В то время как, о чем мы уже выше излагали, гонадотропный гормон (А и В) выделяется в мочу только у беременной женщины и обезьяны, гормон, вызывающий созревание фолликулов (А), встречается также и у жеребой кобылы, фолликулин же выделяется при беременности не только у человека, обезьяны и лошади, но, например, и у коровы. Количество гормона у коровы незначительно. В среднем они составляют 500 М. Е. в литре (см. стр. 56, 238 и 255). Так как корова выделяет в мочу фолликулин и вне стельности, то относительно небольшое повышение количества гормона при стельности не может быть использовано диагностически. Другие отношения имеют место у лошади. Моча непокрытой или оставшейся холостой (покрытой, но неоплодотворенной) кобылы содержит в литре 300—800 М. Е. фолликулина. Зато моча жеребой кобылы содержит 100 000 М. Е., повышение при жеребости, следовательно, больше чем в 100 раз. Это интенсивное выведение фолликулина я использовал для диагностики жеребости у лошади.

*Гормональная реакция на жеребость у лошади основывается на выявлении фолликулярного гормона (фолликулина) и гормона, вызывающего созревание фолликулов (пролапа А).*

При диагностическом выявлении гормона фолликулин играет главную роль (почти 90—95%), гормон, стимулирующий созревание фолликулов, только побочную роль. Отношение обоих гормонов друг к другу подвержено, конечно, значительным колебаниям.

Реакцию на жеребость я провожу на инфантильных крысах. Жеребость диагностируется по наступлению реакции течки, что выражается в росте матки и раньше всего, однако, в разрастании вагинального эпителия и в появлении чистой стадии чешуек во влагалищном секрете.

<sup>1</sup> Относительно мочи жеребцов приводятся данные на стр. 82.

<sup>2</sup> О наличии в моче лошади тормозящего вещества, растворимого в эфире, сообщено на стр. 58.

Реакция течки, как известно, вызывается фолликулярным гормоном (фолликулином) и проланом А. Следовательно, когда мы после впрыскивания мочи жеребой кобылы получаем у инфантильной крысы реакцию течки, то это может быть вызвано как фолликулином, так и проланом А.

Между гормональной реакцией на беременность по моче у человека и лошади существует поэтому коренное различие. *Диагноз беременности у человека покоится на показе HVR II и III, причем реакция течки, обусловленная фолликулином или гормоном созревания фолликулов, не должна быть использована при диагностировании беременности у человека. Напротив, для лошади реакция течки, обусловленная фолликулином или гормоном созревания фолликулов, как раз решает вопрос при диагностировании жеребости.*

При этом нужно упомянуть, что К ю с т и Г р а в е р т (47), опираясь на наши работы, сделали попытку диагностировать жеребость у лошади по выявлению фолликулярного гормона. Они нашли, что содержание фолликулина в моче жеребой кобылы достигает 2—3 М. Е. в 1 см<sup>3</sup>, в то время как в моче холостых кобыл может быть показана лишь 1 М. Е. Кобылу с уверенностью можно считать жеребой, когда в моче спустя 2 месяца после последней даты покрытия содержится 2 и больше М. Е., спустя 3 месяца после последнего покрытия — 3 или больше М. Е. фолликулина в 1 см<sup>3</sup>. Диагноз положительный, когда при нескольких, предпринятых спустя 3—4 недели после последнего покрытия, испытаниях можно установить отчетливый прирост в содержании фолликулина. Диагноз отрицателен, когда спустя 4 месяца после последней даты покрытия в 1 см<sup>3</sup> мочи имеется не более 1,5 М. Е. фолликулина.

Для диагноза, следовательно, должны быть проведены многократные гормональные исследования с промежутками во много недель, так что К ю с т и Г р а в е р т у 14 жеребых кобыл в 5 случаях путем гормональной титрации мочи могли установить жеребость лишь спустя 4—7 месяцев после последнего срока покрытия.

Согласно моим исследованиям, невозможно основывать биологическую реакцию на столь малом количественном гормональном различии (1 или 3 М. Е.), т. е. при подобных титрациях гормона благодаря вариациям слишком велик источник ошибок.

В остальном от биологической реакции на жеребость мы требуем: 1) чтобы она указывала на жеребость раньше, чем это можно сделать при клиническом исследовании, 2) чтобы диагноз был установлен путем *однократного* биологического исследования. Этим условиям отвечает моя реакция на жеребость, которая, да будет еще раз упомянуто, покоится на выявлении в моче лошади фолликулярного гормона<sup>1</sup> и гормона созревания фолликулов (пролан А).

К ю с т и Г р а в е р т нашли в моче жеребой кобылы 3—4 М. Е. фолликулина в 1 см<sup>3</sup>. В действительности в 1 см<sup>3</sup> имеются 100—400 М. Е. Только такое большое увеличение (в 100 раз) выделения гормона, обусловленное жеребостью, делает возможной биологическую реакцию. Я потому нашел большие количества фолликулина, что еще в первых опытах исследовал мочу, встряхнутую с эфиром, благодаря чему устранил из мочи лошади неизвестное тормозящее вещество (см. стр. 58). Наличие гормона созревания фолликулов (пролан А) в моче жеребой кобылы К ю с т о м и Г р а в е р т о м было упущено.

Сильно щелочная моча лошади действует часто на инфантильных грызунов очень токсично. Впрыскивания мочи, однако, хорошо переносятся, когда моча обезвреживается при помощи эфира (см. стр. 363). В эфир переходят только ядовитые вещества, но не пролан А. Из лошадиной мочи, как это было раньше установлено, фолликулин, обычно так легко растворяющийся в органических растворителях, не переходит в эфир при встряхивании с ним (что бывает с мочой беременной женщины). *Мы достигаем, следовательно, взбалтыванием лошадиной мочи с эфиром ее обезвреживания и удаления тормозящих веществ без уменьшения содержания в моче фолликулина и гормона созревания фолликулов (пролан А)!*

#### ТЕХНИКА ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕАКЦИИ НА ЖЕРЕБОСТЬ У КОБЫЛ

Лучше всего испытывать мочу кобыл, собранную до кормления. Сильно щелочную мочу подкисляют уксусной кислотой до слабо кислой реакции на лакмус и фильтруют. Затем мочу в течение 5-ти мин. тщательно встряхивают с 4—5-кратным количеством эфира в делительной воронке. Отстоявшуюся на дне колбы мочу сливают и ставят на несколько часов у открытого окна для испарения эфира. Моча может еще немного пахнуть эфиром.

<sup>1</sup> Можно удовлетворяться выявлением одного фолликулина и проводить реакцию на кастрированных половозрелых мышах.



Реакцию проводят на инфантильных крысах весом в 25—35 г в возрасте 4—5 недель (на инфантильных мышях лошадиная моча действует более ядовито, чем на крыс). Реакцию проводят на инфантильных крысах потому, что у инфантильного животного действие и фолликулина и пролана А выразится в реакции течки. Для каждого опыта применяют 5 инфантильных крысят, так как несмотря на обезвреживание при очень токсичной моче может случиться, что животное погибнет.

Животные получают подкожно следующие количества мочи:

Животные 1, 2 и 3 —  $6 \times 0,05 \text{ см}^3$   
» 4 и 5 —  $6 \times 0,1 \text{ см}^3$

Если мы начинаем опыт в понедельник, то крысы в 10 и 17 часов получают по  $0,05 \text{ см}^3$  или  $0,1 \text{ см}^3$ , во вторник в 9, 13 и 17 часов те же количества мочи, в среду в 9 часов последнюю инъекцию мочи (по  $0,05$  или  $0,1 \text{ см}^3$ ). В среду вечером начинают брать мазки; взятие мазков возобновляется в четверг утром и вечером, в пятницу утром.

*Беременность диагностируется по влагалищным мазкам, именно по наступлению чистой стадии чешуек.* Достаточно, чтобы реакция образования чешуек была положительной у одного животного; в большинстве случаев все 5 крыс дают стадию чешуек.

Так как увеличение роста матки инфантильных грызунов, вызванное мочой жеребых кобыл (фолликулин, пролан А) очень изменчиво, то оно не может быть использовано диагностически для реакции на жеребость.

Если реакция течки не наступает, если влагалищный мазок состоит из слизи, то реакция на жеребость отрицательна.

В ы в о д. Я исследовал мочу 80 кобыл<sup>1</sup>.

1. В моче 9 непокрытых кобыл реакция на жеребость была отрицательна.

2. В моче 17 холостых кобыл (покрытых, но неоплодотворенных) реакция на жеребость в 16 случаях была отрицательна, в 1 случае положительна. Эти случаи особенно важны. Из конного завода (Тракенен) мне сообщали лишь срок покрытия, но не клинический диагноз.

3. С мочой 54 жеребых кобыл реакция на жеребость была в 53 случаях положительна, в 1 случае отрицательна. При ошибочном результате мы имели дело с жеребостью на 91 день после покрытия.

Таким образом, из 80 случаев ошибочный результат был в двух случаях (2,5%).

Я исследовал мочу с 74—260 дня после покрытия (длительность жеребости у лошади около 320 дней). Моча более ранней жеребости не была в моем распоряжении.

Эта реакция применима также к животным близко стоящим к лошади (осел, зебра), т. е. к Equidae, но не к остальным млекопитающим.

Моя реакция на жеребость у лошади тем временем была проверена и подтверждена. Ш е п е р (48) исследовал 31 образец мочи (от 13 жеребых и 18 нежеребых кобыл) и во всех случаях получил положительные результаты. Жеребость может быть диагностирована по моче уже на 59-й день после покрытия. Э р х а р д т и Р у л ь (Ruhl) (49) могли устанавливать беременность даже на 44-й день, причем на 25 случаев ни одного ошибочного результата.

Как мы ранее подробно сообщали, жеребая кобыла в гормональном отношении занимает исключительное место, поскольку у нее на ограниченной стадии жеребости (42—125 день) происходит сильное перепроизводство гонадотропного гормона (прозилана). Гормон может быть обнаружен в крови в повышенной концентрации, в мочу же поступают лишь незначительные количества гормона созревания фолликулов, но не лютеинизирующего гормона. Выявление гонадотропного гормона в крови, по моим исследованиям, также может быть использовано для диагностирования жеребости. Для этой цели сыворотку инъцируют инфантильным мышам после того, как ее предварительно встряхнут с эфиром для обезвреживания. Для каждого анализа я употребляю 5 животных, 2 животных получают по  $6 \times 0,3 \text{ см}^3$ , 2 животных по  $6 \times 0,4 \text{ см}^3$  и одно животное  $6 \times 0,5 \text{ см}^3$  сыворотки. Этим возможно выявить 333—555 М. Е. пролана (правильнее, прозилана) в литре сыворотки. Реакция рассматривается как положительная, когда у животного будут

<sup>1</sup> При гормональных исследованиях у лошади (кровь, моча), которые я провел на 1 300 грызунах, мне помогал мой ассистент д-р Г р у н с ф е л ь д (Grünfeld).

Материал для исследования доставлялся мне из конного завода в Тракенене.

выявлены блютпункт или желтое тело. Диагностирование жеребости по крови кобылы, следовательно, подобно реакции на беременность у женщины (реакция Апгейм-Цондека), но для реакции у женщины должна быть применена моча, для лошади же — кровь.

Обнаружением гонадотропного гормона в крови Вольтерс, Шюттерлини и Крампе (50) могли установить жеребость на 41-й день после покрытия. Глуд, Педерсен-Бьергард (Bjergaard) и Портман (51) исследовали 56 кобыл (27 нежеребых, 29 жеребых) и во всех случаях получили правильный результат. Авторы испытывали сыворотку на содержание до 200 М. Е. в литре. Диагноз мог быть поставлен с 42-го дня после покрытия. Наибольший материал исследовал Магнуссон (52) (140 жеребых и 149 нежеребых животных). Реакция оказалась неправильной в 1,7%. Также удовлетворительные результаты он получил с ускоренной реакцией на кроликах весом свыше 1 400 г. Интравенная инъекция сыворотки впрочем часто действует смертельно.

Во время как диагноз на беременность у женщины может быть поставлен уже очень рано, у кобылы он возможен лишь спустя 5—6 недель. Чтобы повысить по возможности точность реакции, я рекомендую комбинировать в отношении кобылы оба метода, таким образом: 1) выявление гонадотропного гормона в крови на инфантильных мышах и 2) выявление фолликулина и гормона созревания фолликулов (пролан А) в моче на инфантильных крысах. Диагноз может быть поставлен, если одна из двух реакций положительна, т. е. достаточно выявления фолликулина в моче или проzilана в крови; часто, однако, обе реакции бывают положительны. Таким путем я мог диагностировать жеребость и до 40-го дня после случки. Комбинированный метод был также рекомендован Кюстом (53).

Гормональная диагностика жеребости у лошади, как я усмотрел из ветеринарно-медицинской литературы, получила широкое распространение и имеет практическое значение.

При разведении чистокровных лошадей и рысаков очень важно установить, было ли животное оплодотворено, ибо при обнаружении отсутствия зажеребления до 15/VI, — рассматриваемого как последний срок для случки, животное вновь сможет быть покрыто. Если кобыла оказывается неспособной к зачатию, то ее по возможности нужно сейчас же изъять и снова взять для тренировки. Продажа производителей часто зависит от того, жеребы ли кобылы или нет.

Гормональная диагностика жеребости превосходит клиническую, так как путем ректальной пальпации диагноз может быть поставлен лишь не ранее 60 дней после покрытия<sup>1</sup>. Обследование рукой многократно отвергалось из-за опасности аборта.

Гормональные данные у Equidae во многих отношениях представляют общий биологический интерес.

Исследования нам показали, что гормональный баланс совершенно различен не только у человека и животных, но и у различных видов животных. При этом Equidae занимают исключительное место.

1) У Equidae при жеребости мы находим, как ни у кого больше, две последовательно протекающие полигормональные фазы, сначала полипролановую (верхней, полипрозилановую), затем полифолликулиновую.

2) В то время, как у беременной женщины и обезьяны пролан переходит в мочу, это не имеет места у лошади (за исключением малых количеств гормона, вызывающего созревание фолликулов).

3) Установление выработки фолликулина в семенниках жеребца и массовое выделение фолликулина в мочу у самцов Equidae показало нам, что массовая выработка гормона не связана с беременностью, как это мы недавно еще полагали.

4) Моча лошади, будь то жеребой кобылы или жеребца, насколько мы до сих пор знаем, представляет наиболее богатый исходный материал для получения фолликулина.

<sup>1</sup> Советскими научными и практическими работниками опровергнуто это положение, установлено большое значение ректального способа определения жеребости, позволяющего определять жеребость с 25 дня после покрытия (Животков, Флегматов, Зальцман и др. (Ред.)

5) Химическое исследование фолликулина было значительно стимулировано изоляцией различных изомеров из мочи кобылы.

6) Высокоактивные, находящиеся в продаже препараты фолликулярного гормона приготовлены все из мочи кобылы и лишь с этими концентрированными препаратами сделались возможными клинические результаты, о которых было сообщено ранее.

ЛИТЕРАТУРА, ЦИТИРОВАННАЯ В I РАЗДЕЛЕ ПРИЛОЖЕНИЯ

1. Polano, O.: Arch. Gynäk. 120, 308 (1923).
2. Binz: Münch. med. Wschr. 1924, Nr 27.
3. Trivino: Klin. Wschr. 1926, Nr 43, 2022.
4. Aschheim u. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1128, Nr. 30 u. 31.
5. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1931, Nr 32, 1484.
6. Arch. Gynäk. 127, 268 (1925).
7. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1930, Nr 21, 964—966.
8. V. Latzka, A.: Klin. Wschr. 46, 1906 (1933).
9. Ebersson u. Silverberg: J. amer. med. Assoc. 96, 2176 (1931).
10. Zondek, B.: Zbl. Gynäk. 1930, Nr 37, 2306.
11. Zondek, B.: Zbl. Gynäk. 1930, Nr. 37, 2307.
12. Meyer, R.: Zbl. Gynäk. 1930, 431.
13. Neumann, O. H. Arch. Gynäk. 144, 479 (1931).
14. Runge, U. Clausnitzer: Zbl. Gynäk. 1932, Nr 41, 2450.
15. Fraenkel, L.: Ms hr. Geburtsh. 88, 263 (1931); 89, 131 (1931).
16. Spielmann, F., Goldberger, M. A., u. Frank, R. T.: J. amer. med. Assoc. 101, 266 (1933).
17. Gianella, C.: Schweiz. med. Wschr. 1933, Nr 26.
18. Spitzer, W.: Zbl. Gynäk. 31, 1815 (1934).
19. Clauberg, C.: Ber. Gynäk. 25, H. 4/5, 177.
20. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1928, Nr 30.
21. Dharmendra: Inii n. J. med. Res. 1931, 19.
22. Brouha, L., Hinglais u. Simonnett, H.: C. r. Soc. Biol. Paris 1928, 99; Gynäk. Gynec. et Obstétr. 1929, 20; Amer. J. Obstetr. 23, (1932).
23. Kraus, E. J.: Klin. Wschr. 1, 731 (1929). Med. Klin. 2, 1484 (1930). Münch. Med. Wschr. 1, 214 (1932).
24. Burg, R. Arch. Internat. Méd expér. 1930. 6. Le Scip. 2, 1421; (1931). Rev. franç. Gynec. 26, 65, 505 (1931). — Rev. franz. Endocrine 11, 1 (1932).
25. Reiprich, W.: Klin. Wschr. 1933, Nr 37, 1441.
26. Zondek, B.: Klin. Wschr. 1929, Nr 4, 147; Zbl. Gynäk. 14, 834—847 (1929).
27. Friedmann, M. H. c, s.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 1929; Amer. J. Physiol. 9 Amer. J. Obstetr. 21, 405 (1931).
28. Bellerby, C. W.: J. of Physiol. 67. (1929). Proc. roy. Soc. Lond. 32, (1929).
29. Dodds, G. H.: Brit. med. J. 1930, 3620; 1931, 3693.
30. Sondern, F. E., a. Silverman, I. J.: Amer. J. clin. Path. 3 (1933).
31. Hogben, L. T.: Proc. roy. Soc. S. Africa 1930, arch.
32. Bellerby, C. W.: Nature (Lond.) 133, 494 (1934).
33. Schapiro, H. A.: u. Zwarenstein, H.: Nature (Lond). 133, 762 (1934).
34. Konsuloff, St.: Klin. Wschr. 21, 776 (1934).
35. Goroney: Dtsch. med Wschr. 1932, Nr 17.
36. Brown, T. K.: Amer. J. Obstetr. 23, (1932).
37. Hoffmann, H.: Zbl. Gynäk; 1932, 2534.
38. Voge: Brit med. J. M 2, 928 (1929), Proc. roy. Soc. Med. 23, 638 (1930).
39. Honda: J. of Biochem. 2, 351 (1923). Ber. Physiol. 32, 596 (1925).
40. Armstrong u. Walker: Biochem. J. 26, 143 (1932).
41. Kapeller-Adler, R.: Biochem. Z. 264, 131 (1933). Klin. Wschr. 1, 21 (1934). Wien. klin. Wschr. 6 168 (1934).
42. Ohligmacher, Klin. Wschr. 30. 1078 (1934).
43. Louros N. C.: Klin. Wschr. 32, 1156 (1934);
44. Cuboni, C.: Klin. Wschr. 8, 302 (1934); 19. 703 (1934).
45. Zondek, B.: Dtsch. med. Wschr. Nr 8, 1930.
46. Zondek, B.: Klin. Wschr. 49, 2285 (1930).
47. Kst., u. Crawert: Tierärztl. Rdsch. 1930, Nr 3.
48. Schaeper: Klin. Wschr. 1931, 1905.
49. Ehrhardt, K. u. Ruhl, H.: Arch. Gynäk. 154, 307 (1933).
50. Wolters, Sütterlin u. Krampe: Tierärztl. Rdsch. 19, 428 (1932).
51. Glud, P., Federsen-Bjergaard, K. u. Portman, K.: Endokrinol. 13, 21 (1933).
52. Magnusson, H.: Skand. Veterinärtidskr. 1934, 141.
53. Küst: Berl. Tierärztl. Wschr. 51. 817 (1932).

## 2. ГОРМОН ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ДОЛИ ГИПОФИЗА (ИНТЕРМЕДИН)

В первом издании этой книги, в приложении, я сообщал о моих исследованиях по культивированию *in vitro* ткани человеческого яичника. Так как это изучение не имеет существенного значения для гормональной проблемы, то я изъясил его. В этом же издании я сообщаю дополнительно о гормоне средней доли гипофиза, что хотя также не имеет значения для проблемы половой функции, но тест — появляющийся при половом акте брачный наряд — и место образования его стоят в связи с занимающей меня проблемой функции гипофиза.

Изучение гормона промежуточной доли гипофиза возникло как продолжение проводящегося мною сравнительного изучения действия пролана у различных видов животных. В то время как введением пролана, полученного из мочи беременных, может быть приведена в действие овариальная функция у всех инфантильных млекопитающих, у птиц, как сообщалось на стр. 190, этого не происходит. Так, я не мог оказать влияния на созревание яичника у инфантильных самок голубей инъекцией даже больших количеств пролана. Опыты оказываются отрицательными и у холоднокровных (Rana, — см. стр. 191). Для расширения этих данных я в сотрудничестве с моим ассистентом Г. К р о н о м (H. Krohn) (1) проводил опыты на рыбах. При этом нас интересовало вызывание путем гормонального процесса брачного паряда, который спонтанно появляется только во время икрометания, т. е. при половых процессах. Брачный наряд представляет собой бросающуюся в глаза интенсивную окраску рыбы, при чем черные пигментные клетки (меланофоры), красные пигментные клетки (эритрофоры), желто-зеленые клетки (ксантофоры) расширяются и отесняют белые цветные клетки (лейко- и гуанофоры). Первое место в цветном эффекте занимают черная и красная окраска рыбы, которая локализована на определенных участках тела (см. стр. 384).

Брачный наряд появляется в наиболее выявленном виде только у некоторых пресноводных рыб. В качестве наиболее замечательных представителей следует назвать: 1) колюшку (*Gastrosteus*), 2) гольяна (*Phoxinus laevis*) и 3) горчака (*Rhodeus amarus*). Среди рыб, водящихся в теплых водах, мы могли, как будет показано ниже, вызвать брачный наряд у макроподов. У них появляется великолепная перебивающаяся красная поперечная полосатость на всем теле и красное окрашивание хвостовых плавников, в отличие от интенсивно черного окрашивания лежащей между ними основной части кожи.

Мы пытались вызвать экспериментально брачный наряд половыми гормонами, которые продуцируются у теплокровных. Мы инъектировали в повышенных дозах фолликулин и пролан. Все опыты заканчивались отрицательно. При проведении этих исследований мы сделали другое наблюдение, которое явилось основой для последующего изучения. *Когда мы инъектировали гольяну экстракт гипофиза, свободный от пролана, то через короткое время вызывали у оснований грудного, брюшного и анального плавников великолепную интенсивную красную окраску, которая часто переходила и на плавники.* Это покраснение, как легко может быть установлено микроскопически, основано на максимальном расширении эритрофоров, находящихся на груди и брюшке.

Поскольку эритрофоры, как клеточный тип, принадлежат к той же группе, что и меланофоры, предполагали, что покраснение гольяна должно быть отнесено за счет вещества, известного как меланофорное вещество гипофиза.

*Меланофорная реакция (M<sub>1</sub>).* При исследованиях, проводимых в связи с «меланофорным веществом», пользовались меланофорной реакцией лягушек. Величина этих пигментных клеток зависит от освещения. При затемнении расширяются черные пигментные клетки, вытягиваются выступы и образуются в конце коцпов звездной сетчатые формы. Вследствие этого кожа лягушки темнеет. Если же лягушку осветить, то меланофоры сжимаются и лягушка светлеет. Если освещаемой светлой лягушке инъектировать в лимфатический мешок экстракт из задней доли гипофиза (например, питуитрин, питугландол), то уже спустя короткое время появляется темное окрашивание кожи, вызванное сильной экспансией меланофоров [Х о г б е н и У и н т о н (Hogben и Winton) (2)]. С в и н г л (Swingle), А л л е н, так же как и О т у е л (Atwell) и С м и с добивались потемнения у нормальных и лишенных гипофизов головастиков имплантацией ткани задней доли гипофиза или помещением головастиков в экстракт задней доли. Экспансия меланофоров

от экстракта из задней доли гипофиза может быть получена также и в вырезанном кусочке кожи лягушки, причем различная степень расширения была использована в качестве количественного масштаба [Хогбен и Уинтон, П. Тренделенбург, Леве и Илсон (P. Trendelenburg, Loewe, Ilson)].

Реакция меланофоров представляет значительные затруднения. Исследования, которые я проводил в прошлом в сотрудничестве с моим ассистентом д-ром Грунфельдом по поводу меланофорного вещества, были оставлены, так как результаты, получаемые с меланофорной реакцией, были слишком ненадежны. Поэтому мне и не кажется удивительным, что в литературе имеются большие противоречия, которые могут быть проиллюстрированы отдельными примерами.

В то время как Крог и Мак Лин (Krogh и Mc Lean) (3) обнаружили меланофорное вещество в крови или диализате крови животных, а Дитель (Diétel) (4) в крови человека, Эрхард (5) не нашел гормона в человеческой крови, а Кюстнер (16) в сыворотке больных эклампсией. Такие же противоречия наблюдаются и при анализах ткапи. В то время как Эрхард и Тренделенбург (7) не могли обнаружить меланофорного вещества при исследовании органов (сердце, легкие, печень, почки, мозг и др.), Дитель нашел его почти во всех органах, но преимущественно в печени человека и свиньи. Меланофорная реакция как тест отвергается ди-Маттеи (di Mattei) (8), ибо он мог вызвать расширение меланофоров даже консервирующими средствами, которые примешаны к продажным препаратам гипофиза. Реакция вызывается также рядом неспецифических веществ, как например, хином и курарином (Трейделенбург), затем холином и ацетилхолином, паральдегидом и кофеином (Эрхард)<sup>1</sup>.

Меланофорная реакция Йореса (Iores) (9) считается пригодной, если только обращать внимание на определенные пункты. По его мнению, важнее, чем неспецифические раздражения, является соблюдение реакции исследуемого неспецифического раствора. Уже при незначительном превышении нейтральной точки в сторону кислотности наступает расширение меланофоров. Следовательно, нужно всегда работать с нейтральным или слабощелочным раствором. Гипертонические растворы оказывают тормозящее, а гипотонические — стимулирующее влияние на меланофоры. Поэтому растворы должны быть изотоническими. Дистиллированная вода часто обуславливает положительную реакцию. Несмотря на учет этих правил предосторожности при оценке меланофорной реакции приходят к разноречивым результатам. Так, Дитель, который в последние годы детально занимался меланофорным веществом, нашел гормон почти во всех органах и жидкостях тела человека. Йорес и Хельброи (Helbron) (10) при проверке данных Дителя нашли, что хотя целый ряд экстрактов из органов и вызывает положительную меланофорную реакцию, но они почти при всех реакциях имели дело с неспецифическим раздражением. Этот пример показывает, как авторы, детально занимающиеся меланофорной реакцией, приходят к совсем противоположным результатам.

Меланофорная реакция лягушки бесспорно зависит от гипофиза, потому что лягушки, лишённые гипофиза, теряют способность приспосабливать окраску кожи к изменению освещения. Также очевидно, что экстрактом из задней доли гипофиза можно вызвать расширение меланофоров, сжавшихся под влиянием освещения. На черные пигментные клетки, которые уже изменены световым раздражением, можно подействовать и на вырезанном кусочке кожи лягушки.

### РЕАКЦИЯ ЭРИТРОФОРОВ (ЭР) ГОЛЬЯНА, КАК ТЕСТ

*Эритрофорная реакция гольяна (Phoxinus laevis) обоего пола, о чем следует предупредить заранее, по нашим исследованиям, является совершенно специфической реакцией, так что может быть прекрасно использована для обнаружения пигментного гормона гипофиза (интермедина). Введением хромофорного вещества мы вызываем расширение также и других красящих клеток, особенно меланофоров, чем может быть достигнуто потемнение гольяна. Расширяются, помимо того, и жел-*

<sup>1</sup> Читатель может ознакомиться с пигментной реакцией вещества из задней доли гипофиза по работам Бляхера, Воронцовой, Вундера и др., опубликованным в Трудах лаборатории экспериментальной биологии Моск. зоопарка под ред. М. Завадовского, тт. III, IV, V, VII, 1927—1932 г. (Ред.)



тые красящие клетки (ксантофоры), так что особенно в местах перехода брюшка и груди на спину появляется желто-зеленое окрашивание. Эти изменения окраски, т. е. темное окрашивание и желто-зеленое окрашивание вызываются расширением меланофоров и ксантофоров, но могут быть вызваны и рядом других не специфических веществ. Как вытекает из того факта, что иногда, хотя и редко, интермедии вместо потемнения на спинке вызывает посветление, т. е. не расширение, а сжатие меланофоров, у гольяна меланофорная реакция не может быть использована.

Как тест у гольяна должно быть использовано, следовательно, только расширение эритрофоров, т. е. переливающаяся пурпурно-красная окраска у основания брюшных, грудных и анальных плавников, так же как и покраснение самих плавников.

Если инъцировать гольяну интермедии, то спина темнеет, особенно интенсивно наступает черное окрашивание внизу головы, в суббронхиальной области. Темное окрашивание контрастирует с соседним интенсивным покраснением, которое тянется резко ограниченно через брюшко и грудь. Следовательно, интермедию мы можем вызвать брачный наряд. Но для определения интермедии мы на основе наших исследований можем в качестве специфической реакции, т. е. теста, использовать не брачный наряд, как таковой, а только покраснение (ЭР) в то время, как потемнение (МР) у гольяна для этого не может быть употреблено.

*Покраснение, т. е. расширение эритрофоров, количественно зависит от введенных доз гормона. Минимальнейшая доза может быть установлена точно.*

Мы обозначаем одной фоксину-единицей (Ф. Е.) то минимальное количество гормона, которое в состоянии привести трех из пяти гольянов (6,5—7,5 см длины) к покраснению у основания грудных и брюшных плавников в 4—9 мм<sup>2</sup> величиной и к появлению за анальным плавником штрихового, пластического, бросающегося в глаза, переливающегося, пурпурно-красного окрашивания. Реакция должна появиться примерно через 1/2 часа после инъекции и может сохраняться до 4 часов (цветн. табл. 5, В).

Если мы введем большое количество гормона, то мы вызовем образование распространяющихся по груди и брюшку пурпурно-красных полос, которые могут сохраниться свыше 24 часов (цветн. табл., 5, С).

Если микроскопически исследовать кожу гольяна, лучше вблизи суббронхиальной полости, то можно видеть, что все эритрофоры находятся в равномерном сжатом состоянии, в то время как меланофоры отчасти сжаты, а отчасти расширены (цветн. табл., 5, D). Меланофоры реагируют на многочисленные гормональные и негормональные раздражения, в то время как эритрофоры могут быть расширены только под гормональным воздействием. Если гольяну инъцировать экстракт из задней доли гипофиза, то эритро- и меланофоры максимально расширяются и образуют красивый звездчатый узор, изображенный на рис. E цветн. табл. 5.

Большое преимущество нашего теста заключается в абсолютной специфичности, точности и, прежде всего, в скорости реакции. В то время как для доказательства присутствия фолликулярного гормона и гонадотропного гормона передней доли гипофиза требуется 100 часов, здесь мы можем прочесть результат уже через 1 час. Еще преимущество нашего теста я вижу в том, что здесь может быть незначительное число погрешностей в отношении несовпадения результатов. Важно и то, что работа с гольяном дешева, одни и те же рыбы могут быть многократно использованы для опыта.

Реакция читается самым простым образом непосредственно при помощи зрения. О положительном ответе реакции мы говорим только в том случае, если на груди и брюшке белой рыбы появляется великолепное переливающееся пурпурно-красное окрашивание. Кто однажды видел реакцию, никогда больше не ошибется и после одного упражнения сможет работать количественно точно.

Наши опыты мы проводили не в период икрометания. Т. к. в период икрометания брачный наряд появляется спонтанно, то лучше в это время не проводить опыты.

Гольяны являются пресноводной рыбкой, которая встречается в очень многих водоемах средней Европы, имеет свыше 30 различных наименований, так что можно предположить широкое распространение этой рыбы. Наиболее распространенные названия этой рыбы — Elritze, Pfrille, Pfelle, Rümphen, Elderich, Pfal, Hundert-tausend, Maigänschen и др. Гольян принадлежит к семейству карповых, длиной не превышает в общем 9 см, самое большое — 14 см. Средний вес составляет

3,5—5 г, максимум — 9 г. Для наших опытов должны быть использованы рыбы в 6,5—7,5 см длины. Гольяи держится большей частью стаей, питается и растительной пищей, но преимущественно червями.

**О к р а с к а.** Основной тон спины у некоторых гольянов оливково-зеленый, у других больше серый или коричневый. На боках рыбы часто видна — параллельно средней линии — продольная полоса, составленная из черных пятен. Грудь же и брюшко, что важно для наших опытов, белые, иногда с голубоватым отливом. У основания грудных, брюшных и анальных плавников гольяны слегка буроваты, сами плавники от светло-серого до слегка желтоватого оттенка.

Красящее вещество кожи гольяна разделяется на два слоя [Ф р и ш (Frisch) (11)]. В верхнем слое на спине, группируясь вокруг чешуек, находятся расположенные в несколько слоев меланофоры. По направлению к брюшку между меланофорами встречаются ксантофоры. Здесь лежат, особенно у основания плавников, строго локализованные шарообразные эритрофоры, расширение которых для нас является мерилом реакции. В обилии встречаются также эритрофоры и на губах.

**Техника.** Мы содержали рыб в больших стеклянных сосудах, которые применяются также и для сохранения от мышей. Рыбы чувствуют себя лучше в проточной воде. Мы имеем для этой цели одну, запаянную на концах, газовую трубку со многими отверстиями и соединенную с водопроводным краном. Таким способом каждый сосуд может снабжаться свежей водой в небольших количествах равномерно и постоянно. Мы держали в каждом сосуде в общем не больше 10 рыб.

**Инъекции.** Исследуемое вещество должно быть инъецировано. Интермедии при введении *reg os* не действует, о чем позже еще подробнее будет указано.

Для опыта рыбы должны быть перенесены из аквариума в наполненную водой чашку Петри. На левую руку расстилают полотенце и пойманная сачком рыба помещается в полотенце. Большим и указательным пальцами левой руки рыбу держат спинкой вверх. Правой рукой делают инъекцию так, что прокол производят на каудальном конце основания спинного плавника. Игла вводится приблизительно на 1 см, причем ее направляют плотно подкожно. Не следует прокалывать плавательный пузырь. Рыба тотчас же помещается в воду. При некотором навыке инъекция производится без каких-либо повреждений. Мы инъецировали вещество, подлежащее исследованию, в общем в дозе 0,1 см<sup>3</sup>. Не следует инъецировать больше 0,3 см<sup>3</sup>.

#### а) Специфичность нашего теста

Если хотят использовать биологическую реакцию в качестве теста для определения гормона, то эта реакция должна вызываться только гормоном, а не другим веществом. Выше мы видели, что меланофорная реакция (расширение) у лягушек может быть вызвана не только экстрактом из задней доли гипофиза, но также и неспецифическими средствами (холин, ацетилхолин, кофеин, паральдегид, консервирующие средства и т. д.). Чтобы иметь возможность использовать реакцию эритрофоров у гольянов как тест, необходимо было доказать, что расширение (*expansio*) не может быть вызвано другими способами. При наших многочисленных опытах нам еще ни разу не удалось вызвать ЭР каким-либо иным веществом.

Мы инъецировали рыбкам неспецифические белки, ряд биогенных аминов, раствор поваренной соли, виноградный сахар, калий, кальций и др. Все опыты были отрицательны. Все находящиеся в продаже препараты из всех возможных эндокринных желез также давали бесспорно отрицательную реакцию.

Мы исследовали полученные до сих пор гормоны. Женские половые гормоны, фолликулярный гормон (фолликулин), так же как и гормон желтого тела (прожестин), давали отрицательную реакцию. Мужской половой гормон не оказывал никакого влияния. О том, что опыты с проланом окончились отрицательно, было упомянуто уже раньше (см. стр. 383). Далее мы инъецировали тироксин (до 0,3 мг), инсулин (до 6 Е) и адреналин (0,3 мг) с совершенно отрицательным результатом.

Затем мы исследовали вещества, известные своим раздражающим влиянием на половую систему, как нохимбин и кантаридин. Опыты протекали отрицательно. Также не могли получить действия возбуждающими средствами, например, стрихнином и кокаином.

Из более поздних сообщений видно, что мы испытывали почти все железы, органы и тканевые жидкости человека и животных, не будучи в состоянии оказать этими веществами какого-либо действия на эритрофоры гольяна.

Эритрофоры гольяна не реагируют на внешние влияния, в то время как меланофоры лягушки, как указано выше, изменяются от освещения (см. стр. 383). Если положить вырезанный кусочек кожи гольяна (с брюшка и груди) в раствор интермедина, то расширение эритрофоров не происходит.

Из этих экспериментов мы заключаем, что покраснение на брюшке и груди у гольяна, обусловленное расширением эритрофоров, может быть вызвано только гормоном гипофиза, образование которого, как мы покажем, происходит в промежуточной доли (*pars intermedia*) (интермедии). *Реакция эритрофоров у гольяна, следовательно, является специфическим тестом для определения интермедина. Следует употреблять только гольянов, а не каких-либо других рыб.*

### б) Хроматофорная реакция у других видов рыб

После того как было установлено, что экстрактом из задней доли гипофиза можно вызвать изменения пигментных клеток (расширение меланофоров) у лягушек, многократно занимались вопросом, как действует экстракт из задней доли гипофиза на хроматофоры рыб [Шпэт (Spaeth), Джипферри, Аболин, Хеве]. Об этих исследованиях Пауль Тренделенбург в своей книге о гормонах пишет следующее: «О влиянии вытяжек из задней доли на пигментные клетки рыб указания расходятся». Приведенные авторы большей частью интересовались совокупностью пигментных реакций у рыб, отчасти с точки зрения механизма движения пигмента, места колораторного центра и др. Взгляды о пигментной реакции у рыб после инъекции экстракта из задней доли должны расходиться. Это следует из того факта, что различные рыбы, как мы установили, реагируют совершенно различно. Так, мы нашли, к примеру, что эритрофоры, имеющиеся у колошки (*Gastrosteus*), подвергаются влиянию интермедина очень регулярно. Следовательно, колошка совершенно не подходит для наших опытов. Из пресноводных рыб далее мы исследовали окуни, линя, сома и зеркального карпа. Эти рыбы также совершенно непригодны для определения интермедина.

Особенно детально мы исследовали горчака (*Rhodeus amarus*). Глазер и Гемпель (12) указали, что брачный паряд у горчака может быть вызван мужским половым гормоном, как мы видели это у макроподов. Глазер и Гемпель рекомендовали вызывание брачного паряда у самцов горчака в качестве теста для определения мужского полового гормона. По нашим исследованиям горчаки реагируют на разнообразные вещества; так, брачный паряд можно вызвать, помимо мужского гормона, интерmediном, иохимбином, стрихнином, кантаридином, эрготином, холином, ацетилхолином и экстрактом из печени. Благодаря любезности профессора А. Бутенандта я получил три препарата мужского полового гормона разной степени очистки. При испытании оказалось, что у горчака брачный паряд лучше всего вызывается наименее очищенным веществом, в то время как с более очищенным он получается значительно реже, а с самым чистым (кристаллическим) препаратом едва может быть вызван. Поэтому мне кажется, что мужской половой гормон, который типичным образом влияет на гребень петуха, вообще не действует на горчака, и что реакция, наблюдавшаяся Глазером и Гемпелем (брачный паряд), вероятно была вызвана неспецифическими примесями к исследовавшемуся препарату.

Имеется ряд рыб, живущих в теплых водах (в жарком поясе), которые кажутся подходящими для наших опытов своим богатством эритрофорами. Если инъцировать интермедии макроподам (китайский вид лабиринтовых рыб), то это приводит к великолепному, интенсивно-переливающемуся красному окрашиванию параллельно идущих поперечных полос на обоих боках рыбы, так же как и к покраснению всего хвостового плавника (см. цветн. табл. 5, F). Но тот же цветовой эффект, обусловленный расширением эритрофоров, может быть получен также и мужским половым гормоном и иохимбином, причем цветовая реакция может держаться несколько дней. Следовательно, покраснение у макроподов может быть вызвано не

только определенным гипофизарным веществом, но также и другим гормоном (мужским половым гормоном) и пегормопальными раздражителями (нохимбин), и поэтому макроподы, как тест, для наших опытов не могут приниматься в расчет. Далее, из рыб теплого пояса мы исследовали *Cichliden* и *Gurami*, причем наступала совсем атипическая реакция. Если инъцировать интермедин *Betta pugnax splendens*, то рыба в результате великолепно сверкает всеми цветами радуги, без преобладания одного какого-либо цвета. Эти рыбы также не могут быть использованы для наших опытов.

Таким образом получается, что для определения интермедина речь может идти только об одной цветной реакции покраснения вследствие расширения эритрофоров у одной совершенно определенной рыбы, у гольяна (*Phoxinus laevis*).

Нас интересует при этом (что должно быть еще раз особенно подчеркнуто) не брачный паряд гольяна, как таковой; но мы исследуем цветную реакцию у этой рыбы для установления определенного гормона, как химик пользуется определенной цветной реакцией в пробирке для доказательства присутствия определенного вещества.

### ИНТЕРМЕДИН В ГИПОФИЗЕ

С помощью нашего теста можно было бы изучить значение этого гормона для организма. Мы изучали следующие вопросы.

#### а) Содержание интермедина в гипофизе у холоднокровных и теплокровных

Хроматофорное вещество имеется как в гипофизе холоднокровных (лягушки), так и теплокровных (крупный рогатый скот) (Х о г б е н и У и н т о п).

Чтобы провести количественное и сравнительное изучение содержания гормона в гипофизе человека и различных видов животных, необходимо количественно извлекать гормон из гипофиза. Это удается только многократным кипячением высушенного ацетоном порошка с 1/4% уксусной кислотой (основной раствор).

Для химического исследования, т. е. для получения гормона, исходным пунктом является основной раствор (уксуснокислый экстракт из гипофиза).

Мы постоянно получали из 1 г сухого порошка 30 см<sup>3</sup> основного раствора, так что могли количественно сравнивать содержание гормона. Количество гормона пересчитывалось как на свежее вещество, так и на сухое.

Таблица 55

Содержание интермедина в гипофизе животных и людей (в Ф. Е.)

Гипофиз	Интермедин (в Ф. Е.)
Гольян . . . . .	7
Лягушка . . . . .	10
Курица . . . . .	75
Кролик . . . . .	2—300
Баран . . . . .	2 500
Крупный рогатый скот . . . . .	5—6 000
Обезьяна ( <i>Macacus rhesus</i> ) . . . . .	1 000
Человек . . . . .	4—7 000

Прежде всего мы исследовали целый гипофиз и при этом нашли у различных животных и у человека близко стоящие величины.

Содержание гормона непропорционально величине гипофиза. Гипофиз крупного рогатого скота в среднем в 3 раза тяжелее, чем гипофиз человека, а содержание гормона почти одно и то же. Рассчитывая на грамм ткани гипофиза, мы находим у крупного рогатого скота значение 3 300, у человека же 10 000 Ф. Е.

## б) Содержание гормона в различных частях гипофиза. Образование гормона в промежуточной доле

После того как было установлено, в каких количествах находится гормон в гипофизе человека и животных (холоднокровных и теплокровных), возник вопрос, в какой части гипофиза образуется этот гормон.

В гипофизе, как известно, различают четыре части:

1) железистая передняя доля, 2) железистая промежуточная доля, 3) нейрогенная задняя доля и 4) ножка гипофиза с *pars tuberalis*.<sup>1</sup>

Не у всех видов животных 4 части гипофиза развиваются одинаковым образом. Так, у рыб (круглоротых) собственно *pars neuralis* отсутствует, ткань же промежуточной доли гипофиза имеется. Тогда как у птиц *pars intermedia* развита слабо, у млекопитающих мы находим ясно выраженную промежуточную долю, состоящую из нескольких клеточных слоев. У низших обезьян имеется хорошо развитая эпителиальная промежуточная доля, в то время как у антропоидных обезьян, как показали Бенда, Полорни и Плат, соотношение такое же, как и у человека. В эмбриональной жизни человека и даже еще у новорожденных находят типичную промежуточную долю в виде эпителиальной каймы, которая все больше деградирует, так что у взрослых передняя и задняя доли непосредственно граничат друг с другом, причем промежуточная доля, как эпителиальная ткань, отсутствует. У взрослого человека при переходе от передней доли к задней находят большей частью лежащие в передней доле, выстланные эпителием, пузырчатые образования (кисты Ратке), в которых имеются характерные для передней доли хромофильные клетки. В то время как процвет часто заполнен коллоидом. Эрдргейм придерживается взгляда, что здесь будто бы наступает дифференцировка эмбриональной полости гипофиза в направлении передней доли. Кисты Ратке не следует сравнивать с промежуточной долей млекопитающих (Эрдргейм, Бенда, Берблингер, Краусе, Пич, Краусе). Школа же Ашофа (Aschoff) стоит на той точке зрения, что в этой части гипофиза мы имеем дело с внедрившимся эпителием передней доли и что промежуточную долю у человека также следует представлять как особую самостоятельную часть гипофиза, которая отщепляется из полости гипофиза в фолликул, причем эпителий, как исходный эпителий полости гипофиза, способен к образованию коллоида и преобразованию в крупные базофильные клетки. Шафер в своих рисунках прямо называет указанные пузырчатые образования промежуточной долей гипофиза человека. По Я. Бауэру, нет никаких оснований для необозначения этой части человеческого гипофиза средней долей, коллоидосодержащим мозговым слоем передней доли. Должно быть подчеркнуто, что Бицль приписывает средней доле значительное большее функциональное значение, чем задней доле, причем даже образование окситоцина и вазопрессина переносит в переднюю долю (собственные исследования см. на стр. 397). Следует также подчеркнуть, что такие авторы, как Бенда, Берблингер и Краусе, которые детально занимались анатомией гипофиза, не допускают существования особой промежуточной доли у взрослого человека.

Таким образом, мы видим, что у млекопитающих выявленная железистая средняя доля существует как широкое эпителиальное образование, в то время как у взрослого человека и антропоидных обезьян анатомически точно охарактеризованной промежуточной доли уже обнаружить нельзя. Из этого мы, повидимому, должны сделать заключение, что функция промежуточной доли у человека, как уже подчеркнул Берблингер, взята другими частями гипофиза, вероятно, частью передней доли, так как передняя и средняя доли онтогенетически совместно возникают из кармана Ратке. Можно предположить, что существуют еще особые, анатомически до сих пор еще неизвестные, клетки в гипофизе, которые принимают гормональную функцию промежуточной доли, если не считать кисты в передней доле, в соседстве с задней долей, специфическим образованием с гормональной функцией.

Для наших исследований необходимо использовать гипофиз, у которого промежуточная доля еще видна и может быть безусловно отпрепарована. Поэтому мы работали с гипофизом крупного рогатого скота, тем более, что эта железа имеется в достаточном количестве для массовых опытов. Для всех наших опытов, так же и химических, мы использовали в круглых цифрах 7 000 гипофизов крупного рогатого скота.

Гипофизы сейчас же после убоя помещают в ацетон и через несколько часов (8—24) их препарируют. На сагиттальном разрезе бледная промежуточная доля ясно отделяется от других тканевых образований гипофиза. Промежуточная доля гипофиза отделена от передней доли, наполненной коллоидом гипофизарной полостью, в то время как связь с задней долей значительно теснее. При некотором навыке легко удаётся чисто отпрепаровать ткань средней доли.

Ткань мелко измельчают бритвой, при больших количествах — мясорубкой (Latarie), несколько раз обрабатывают ацетоном, пока ацетон не станет бесцветным. Экстрагирование гормона, как уже сказано раньше, производится многократным кипячением с  $\frac{1}{4}\%$  уксусной кислотой. При качественном исследовании отдельных частей гипофиза оказалось, что гормон обнаруживается во всех долях гипофиза, т. е. как в передней, так и в средней и задней долях гипофиза, и в ножке гипофиза.

<sup>1</sup> По Берблингеру, *pars tuberalis* является частью аденогипофиза. *Pars tuberalis* относится к железистой части, а не к ножке.



При количественном изучении — мы хотим сообщить только об одном опыте — выяснилось следующее:

Опыт № 95. 100 свежих гипофизов крупного рогатого скота после кратковременного выдерживания в ацетоне были сагиттально разрезаны и различные части тщательно отделены друг от друга. Общий вес составлял: 100 передних долей — 140 г, 100 задних долей — 21,6 г, 100 средних долей — 0,75 г. Количественный анализ гормона дает:

Т а б л и ц а 56

Количество гормона на долю гипофиза (крупного рогатого скота)

Часть ткани гипофиза	Средний вес доли гипофиза (в г)	Содержание ин-термедины (в Ф. Е.)
Передняя доля гипофиза . . . . .	1,4	4 000
Средняя доля . . . . .	0,0075	600
Задняя доля . . . . .	0,21	2 500

Содержание гормона (Ф. Е.) в доле гипофиза крупного рогатого скота на грамм свежей ткани:

Передняя доля . . . . . 2 857 Ф. Е.  
 Средняя доля . . . . . 80 000 »  
 Задняя доля . . . . . 11 904 »

Содержание гормона в ножке гипофиза:  
 на ножку . . . . . 10 Ф. Е.  
 на грамм ткани ножек . . . . . 500 Ф. Е.

Содержание гормона в гипофизарном коллоиде (100 гипофизов—0,05 г коллоида):  
 на гипофиз . . . . . 50 Ф. Е.  
 на грамм коллоида . . . . . 20 000 Ф. Е.

Исследования показывают, что передняя доля гипофиза, как, между прочим, самая тяжелая по массе, содержит наибольшее количество гормона. Так, каждая передняя доля содержит в 6,6 раза больше гормона, чем средняя доля, и в 1,6 раза больше гормона, чем задняя доля. Чтобы установить место образования, нужно содержание гормона рассчитывать не на различные по величине доли, а на грамм гипофизарной ткани. При этом оказывается, что средняя доля является наиболее богатой гормоном, что она содержит 80 000 единиц на грамм ткани, в противоположность передней и задней долям, содержание гормона в которых составляет только 2 857 или, соответственно, 11 904 Ф. Е. на грамм ткани. Следовательно, средняя доля содержит гормона, рассчитывая на грамм, в 28 раз больше, чем передняя доля, и в 6,7 раза больше, чем задняя доля.

Чтобы сделать вывод об отношении гормонов в гипофизе, мы провели еще следующий опыт. Гипофиз был разделен на 6 различных сегментов, благодаря чему стало возможным исследовать аналогичные части ткани из многих гипофизов. Детали ясны из схематических рисунков 160 и 161.

Содержание гормона в 6 сегментах гипофиза на грамм ткани в Ф. Е.

Сегмент 1. Верхушка задней доли . . . . . 4 000  
 » 2. Задняя доля вблизи промежуточной доли . 10 000  
 » 3. Сегмент промежуточной доли . . . . . 30 000  
 » 4. Передняя доля вблизи промежуточной доли 7 800  
 » 5. Середина передней доли . . . . . 1 480  
 » 6. Верхушка передней доли . . . . . 1 200

Наибольшее содержание гормона мы находим в сегменте № 3, т. е. в промежуточной доле. В этих опытах промежуточная доля отпрепаровывалась не очень строго, а лишь так, что сегмент в основном содержал промежуточную долю, и, кроме того, еще и пограничные ткани передней и задней долей. Поэтому мы на грамм ткани находим значительно меньшее содержание гормона (30 000) по сравнению с чистой тканью, содержащей 80 000 единиц на грамм. Опыт ясно показывает, и в этом вся сущность, что наивысшая концентрация гормона имеется в третьем сегменте, т. е. в промежуточ-

ной доле, и от этого места постепенно уменьшается в обе стороны, т. е. к задней и передней долям. Например, на верхушке задней доли (сегмент № 1) мы находим уже только 4 000 Ф. Е. на грамм, т. е. концентрацию гормона, составляющую только 13,3% по сравнению с сегментом промежуточной доли. В верхушке передней доли (сегмент № 6), т. е. в части еще более удаленной от промежуточной доли, мы находим только 1 200 Ф. Е. на грамм, т. е. концентрацию гормона, составляющую только 4% по сравнению с промежуточной долей.

Из этих исследований заключаем, что гормон продуцируется в промежуточной доле, переходя отсюда диффузно как в железистую часть передней доли, так и в нейрогенную часть задней доли. По месту образования в *pars intermedia* мы можем гормон назвать «интермедином».

Поскольку передняя доля по объему и весу является наибольшей частью гипофиза, продуцируемый в промежуточной доле интермедин наиболее хорошие условия для распространения имеет в передней доле, вот почему здесь мы его находим в относительно больших количествах (4 000 Ф. Е. на переднюю долю). Установление этого обстоятельства имело особое значение для химического изучения и получения интермедина, о чем будет сообщено позже (см. стр. 396).

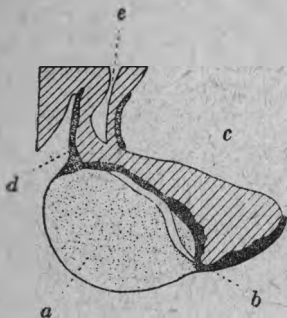


Рис. 160. Медиальный сагиттальный разрез гипофиза крупного рогатого скота (схема):

*a* — передняя доля; *b* — промежуточная доля, *c* — *pars tuberalis*; *d* — углубление воронки на дне 3-го желудочка (*recessus infundibuli*). (По Атуэллу и Маринусу).

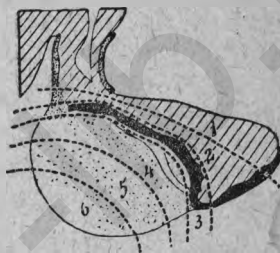


Рис. 161. Гипофиз разделен на 6 сегментов:

1 — верхушка задней доли, 2 — задняя доля около промежуточной доли, 3 — промежуточная доля, 4 — передняя доля вблизи промежуточной доли, 5 — середина передней доли, 6 — головка передней доли.

В то время как взгляды относительно многих вопросов, касающихся меланофорного вещества, широко расходятся, единое мнение имеется только в том отношении, что это вещество продуцируется в промежуточной доле [Свингль (Swingle), Хогбен и Уинтон, Аллен и Атуэлл, Хуссей и Унгер (Houssey и Unger), П. Тренделенбург]. Ван Дайк (van Dyke) (13) установил по кусочкам ткани особенно высокое содержание меланофорного вещества в *pars intermedia*. По Хогбену и Уинтону, концентрация в промежуточной доле в 50 раз выше, чем в *pars neuralis*. Однако, в связи с этим следовало бы обратить внимание на описанных Байером (14) «белых» лягушек. В одной посылке, состоявшей из 70 съедобных лягушек, находилось животное, которое особенно поражало, по сравнению с другими лягушками, своей постоянной необычайно светлой окраской. Даже при многодневном содержании в темноте расширение меланофоров не наступало. При гистологическом исследовании гипофиза оказалось, что у этого животного промежуточная доля уничтожена паразитами, в то время как остальные части гипофиза оставались совершенно неповрежденными. Этот естественный эксперимент определенно указывает на то, что промежуточная доля гипофиза имеет особое значение для регулирования пигментных клеток.

### в) Содержание интермедина в гипофизе человека

Интермедин, как в гипофизе животных, так и в гипофизе человека (как у зародышей, так и у новорожденных и взрослых) обнаруживается регулярно. У новорожден-

ных мы находим 60 Ф. Е., у взрослых среднее количество 4 000—70 000 единиц на гипофиз. Мы исследовали почти все заболевания, о чем вкратце должно быть сказано следующее (количество дается в пересчете на гипофиз):

У артериосклеротиков (мужчин и женщин) мы находим 5 000—60 000 Ф. Е., на гипофиз.

При церебральных процессах (апоплексии) 6 000—7 000 Ф. Е., в одном случае размягчения мозга — только 2 800 Ф. Е.

При сердечных заболеваниях (грудной жабе, склерозе венечных артерий, эндокардите, декомпенсации) количество гормона лежит между 3 500 и 5 000 Ф. Е. в одном случае недостаточности аорты около 8 000 Ф. Е.

При легочных заболеваниях (туберкулезе, пневмонии, опухоли) 3800 — 7 000 Ф. Е.

При поражении печени (закупорке желчного протока, циррозе печени, острой желтой атрофии печени) 2 200—6 000 Ф. Е.

При желудочных заболеваниях (язва) 5 000—6 000 Ф. Е.

При заболеваниях мочеполового аппарата (гипертрофии простаты, абсцессе почек, пиелонефрозе) 4 000—7 000 Ф. Е. В одном случае уплотненной почки — 8 500 Ф. Е., при одном случае уремии — 10 000 Ф. Е.

При заболеваниях обмена веществ (диабете) 4 000—5 500 Ф. Е.

При заболеваниях крови мы при острой лейкемии нашли от 5 000 до 9 000 Ф. Е., в одном же случае пернициозной анемии только 1 400 Ф. Е.

При карциноматозах (опухоли на различных органах) анализ дал 3 000—7 000 Ф. Е. Высшая величина в 12 000 Ф. Е. констатирована при одной сильно развитой карциноме печени.

Во время беременности количество не изменяется. При одной тяжелой инфекции во время родов с анатомическим кровотечением мы нашли 6 000, при эклампсии 8 000 на гипофиз.

Я имел возможность исследовать три гипофиза негров. Содержание у них интермедиана количественно было равно содержанию у европейцев.

*Резюме.* Наименьшее количество гормона (1 400 Ф. Е.) мы нашли при пернициозной анемии, большие количества — при уремии (10 000 Ф. Е.), при сильно развитой карциноме печени (12 000 Ф. Е.) и при евпнухоидальном ожирении (13 000 Ф. Е.). Мы удовлетворяемся сообщением этих данных.

Следовало бы упомянуть, что при циррозе печени мы нашли 4 000—6 000 Ф. Е., что составляет порну. Исследованием гипофиза человека на меланофорное вещество до сих пор занимался только Эрхардт, который имплантировал гипофизы лягушкам. При этом в одном случае цирроза печени Эрхардт не мог доказать наличия гормона в гипофизе. Но, по нашим исследованиям, цирроз печени не занимает какого-либо особого места.

### ИНТЕРМЕДИН В МОЗГЕ ЧЕЛОВЕКА

Интермедин оставляет гипофиз через ножку гипофиза. То обстоятельство, что мы в ножке (см. выше) находим гормона значительно меньше, чем в гипофизе, нам кажется, указывает на то, что отдача гормона происходит быстро, так что мы находим в ножке, т. е. на пути следования, мало интермедиана, в то время как гормон скопляется в железе. С помощью нашего теста мы можем качественно и количественно исследовать отдельные части мозга, чтобы получить ясное представление о содержании интермедиана в мозге. При этом мы систематически изучали все части мозга здоровых коров и быков, а также людей, умерших от различных заболеваний. В качестве примера приведем один опыт (табл. 57).

Опыт показывает, что интермедин мы можем найти в гипофизе только в одном месте мозга, в 3-м желудочке. Здесь мы находим гормон в сером мозговом бугре, в *Hypothalamus* и в перивентрикулярном сером веществе, в то время как интермедин в глубоких слоях зрительного бугра больше не обнаруживается. В жидкости 3-го желудочка гормон обнаруживался непостоянно, иногда жидкость была свободна от гормона, иногда мы находили в 1 см<sup>3</sup> жидкости 5—10 Ф. Е. интермедиана. Помимо этого, мы никогда не могли обнаружить гормон в мозге, за исключением

Мозг 36-летней женщины, умершей внезапно от эмболии  
(Извлечение гормона кипящей 1/4% уксусной кислотой)

Части мозга	Анализируемое вещество мозга (вес свежей ткани в г) <sup>1</sup>	Содержание гормона (в Ф. Е.)
Кора мозга . . . . .	2,8	0
Передняя доля гипофиза . . . . .	<b>0,44</b>	4 000
Задняя доля гипофиза . . . . .	<b>0,07</b>	1 500
Ножка гипофиза . . . . .	<b>0,02</b>	10
Серый мозговой бугор . . . . .	<b>0,25</b>	15
Hypothalamus непосредственно у бугра . . . . .	1,53	50
Серое вещество зрительного бугра . . . . .	2,82	40
Глубокий слой зрительного бугра . . . . .	2,00	0
Tractus opticus . . . . .	<b>0,32</b>	0
Nervus opticus . . . . .	<b>0,25</b>	0
Сосцевидные тела . . . . .	<b>0,11</b>	0
Ножки большого мозга . . . . .	1,45	0
Choreoidplexus . . . . .	0,12	0
Мозолистое тело . . . . .	1,3	0
Шишковидная железа . . . . .	<b>0,13</b>	0
Дно 4-го желудочка . . . . .	0,23	0

одного случая тяжелой эклампсии, когда мы в choreoidplexus (1,48 г) нашли в общем 20 Ф. Е. интермедина. Тот факт, что мы нашли гормон в стенке 3-го желудочка только в незначительном количестве (30—60 Ф. Е. на грамм), говорит о том, что гормон здесь быстро потребляется в отличие от накопления его в гипофизе.

Помимо гипофиза, мы находим интермедин в мозге только в стенке 3-го желудочка, т. е. в том месте, где лежат вегетативные центры.

### Мозговая и спинномозговая жидкости

В то время как анализ гормона в жидкости 3-го желудочка был непостоянным, исследование субокципитальной жидкости (4-й желудочек) и спинномозговой жидкости всегда давало отрицательный результат. При этом мы постоянно исследовали жидкость нативную или сконцентрированную выпариванием. Так, мы в большинстве случаев концентрировали 20 см<sup>3</sup> жидкости мозга до 1 см<sup>3</sup> и из этого количества инъцировали по 0,15 см<sup>3</sup>, таким путем возможно было определение гормона в 6 см<sup>3</sup> жидкости желудочков мозга.

Жидкость желудочков мозга получалась в случаях тиреотоксикоза, наследственных мигреней, множественного склероза, склерозного менингита и др.

Спинномозговая жидкость бралась при водянке головы, образовании ненормальных полостей в спинном мозгу (syringomyelie), спастическом спинном параличе, мозговых опухолях, lues cerebri, эклампсии и др. Спинномозговая жидкость также исследовалась как нативной, так и после концентрирования.

Отрицательные данные относительно присутствия гормона в мозговой и спинномозговой жидкостях мы особенно выдвигаем потому, что на основании меланофорной реакции у лягушек были получены положительные данные. Так, Тренделенбург указывает, что он четырьмя пробами жидкости, полученными субокципитально у человека, постоянно получал резко положительный результат, в то время как Эрхардт субокципитальной жидкостью мог вызвать расширение меланофоров только в 10% случаев. Мы убеждены, что эта реакция может быть получена не только гормонально, но и неспецифическими веществами, так как наши опыты протекали бесспорно отрицательно, даже если мы сильно выпаривали жидкость.

Результат: жидкость 4-го желудочка (мозговая жидкость), так же как и спинномозговая жидкость, свободны от интермедина.

<sup>1</sup> Цифры, отпечатанные жирным шрифтом, обозначают, что здесь исследовалась вся железа или вся ткань мозга (например, сосцевидные тела).

Наши опыты показывают, что присутствие интермидина идет не параллельно окситоцину и вазопрессину. Оба эти вещества, как выяснили Купинг и Геч (Goetsh) (15), Диксон (16), а также Тренделлебург (17), находятся в цереброспинальной жидкости, в то время как интермидин в ней мы обнаружить не можем. Напротив, перечисленные авторы коллоидом гипофиза совершенно не могли оказать действия, подобного окситоцину и вазопрессину, в то время как мы, как указано выше, обнаружили в коллоиде интермидин (см. стр. 390).

*Окситоцин, вазопрессин и интермидин оставляют гипофиз через ножку гипофиза. В то время как окситоцин и вазопрессин переходят в жидкость 3-го желудочка и могут быть найдены в жидкостях желудочков мозга и в спинномозговом пункте, интермидин обнаруживается только в месте своего действия, т. е. только в стенке 3-го желудочка.*

## ОТСУТСТВИЕ ИНТЕРМИДИНА В ДРУГИХ ОРГАНАХ И ЖИДКОСТЯХ ТЕЛА

Мнения относительно присутствия вещества, вызывающего расширение меланофоров в организме теплокровных, как сообщалось на стр. 384, сильно расходятся. В то время как, например, Тренделлебург мог вызывать отчетливое торможение расширения меланофоров, Дитель находил меланофорное вещество в сыворотке птиц, людей и млекопитающих, особенно в печени, затем в моче мужчин и особенно женщин. Сыворотка беременных содержит больше меланофорного вещества, чем сыворотка небеременных и рожениц. Особенно высокая концентрация была найдена в сыворотке при эклампсии. Выделение же в мочу у небеременных и рожениц значительно выше, чем у беременных. Эрхардт нашел в плаценте эклампсическое вещество, вызывающее расширение меланофоров, в то время как в нормальной плаценте их нет.

Испытывая нашим тестом, мы могли показать, что вне мозга в организме здоровых и больных людей интермидина нет.

При своей проверке Иорес и Вельде (Iores и Velde) (8) полностью подтвердили наши данные, они также не нашли хромофорного гормона в органах и экстрактах из органов.

Для большей уверенности в том, что мы извлекаем нашей методикой интермидин, мы добавляли его в органы животных и человека (кашица из органов) или жидкости тела и затем определяли вновь извлеченное количество интермидина. При этом мы пришли к следующей методике.

### Методика:

а) *Экстрагирование интермидина из органов.* Органы, подвергающиеся исследованию, мелко измельчают. При исследовании мелких органов (например, шишковидной железы, надпочечника и т. д.) общую кашицу из органов несколько раз кипятят с  $1/4\%$  уксусной кислотой, причем из одного грамма свежего вещества образуется  $30\text{ см}^3$  уксусно-кислого раствора (основной раствор). Если хотят экстрагировать большие количества органов, то нужно к кашице из органов прибавлять ацетон (3—4 раза) каждые 24 часа при комнатной температуре, пока ацетон не станет бесцветным. После этого гормон получают из высушенного ацетоном сухого порошка многократным кипячением с  $1/4\%$  уксусной кислотой.

б) *Извлечение интермидина из жидкостей тела (кровь, спинномозговая жидкость, жидкость брюшной водянки).* Гольяну можно инъцировать максимум  $0,1\text{—}0,15\text{ см}^3$  сыворотки. Так как этим путем можно обнаружить только большие количества гормона (6 600—10 000 единиц в литре), то мы осаждаем гормон в крови ацетоном. При этом сыворотку или цитратную кровь смешиваем с 5-кратным количеством ацетона. Интермидин переходит в объемистый осадок. Последний несколько раз экстрагируется кипячением с  $1/4\%$  уксусной кислотой. Добавленный интермидин может быть вновь найден в уксуснокислом экстракте. Если можно переработать свежую кровь, то целесообразно влить кровь прямо в 5-кратный по объему ацетон. Тот же способ мы применяли, работая с жидкостью брюшной водянки. Жидкость, получаемую от спинномозгового прокола, можно инъцировать гольяну без предварительной обработки, если же хотят обнаружить небольшие количества, то после 5—10-кратного концентрирования путем выпаривания. Находящаяся в спинномозговой жидкости зольные составные части не оказывают никакого влияния на эритрофоры.

в) *Извлечение интермидина из мочи.* Гольяну можно инъцировать  $0,1\text{—}0,15\text{ см}^3$  нативной мочи, чем обнаруживаются, правда, только большие количества интермидина (6 600—10 000 Ф. Е. на литр). Можно также инъцировать мочу, сконцентрированную выпариванием, однако, она часто действует токсически. Ацетоновая методика, предложенная для других жидкостей тела, не может быть употреблена для мочи. Здесь интермидин переходит в осадок от ацетона и только с очень большими потерями вновь получается из фильтрата.

Лучшие результаты получают при обработке мочи 5-кратным количеством  $96\%$  спирта. Довольно объемистый осадок практически свободен от интермидина, так что мы применяем только фильтрат. Филь-



трат вынаривавшем освобождается от спирта и соответственно концентрируется (например, 100 см<sup>3</sup> исходной мочи = 20 см<sup>3</sup> препарата). Впрочем, при работе по этому методу также получаются потери, так что вновь извлекается только 30% привнесенного интермедина.

Изложение в деталях всех исследований завело бы нас слишком далеко. Мы удовлетворяемся сообщением результатов только с приведением отдельных примеров.

**Эндокринные железы.** Описанной методикой мы исследовали все эндокринные железы у животных и человека. Мы ни разу не могли обнаружить в них — за исключением гипофиза — интермедина.

В качестве примера следовало бы привести опыт, в котором были одновременно исследованы гипофиз и мозг, как указывалось выше. Речь идет об одной 36-летней женщине, умершей от эмболии (см. табл. 57).

Мы изготовили концентрированный экстракт из эндокринных желез, причем гольян получал экстракт из следующих количеств ткани:

Эпифиз . . . . .	0,16 г	Панкреатическая железа . . .	1,7 г
Тимус . . . . .	1 г	Щитовидная железа . . . . .	1 г
Надпочечники . . . . .	0,45 г		

Все опыты окончились с отрицательным результатом, т. е. ни разу экстрактами из эндокринных желез не удалось вызвать покраснения гольяна.

**Железистые органы.** В печени здоровых животных (кролик, свинья, крупный рогатый скот) мы не обнаружили интермедина, даже если изготовляли концентрированный экстракт.

Также совершенно отрицательно прошли опыты с печенью человека. Не был обнаружен интермедин в ткани печени и при заболеваниях этого органа (цирроз, желтая атрофия печени др.).

С отрицательным результатом было проведено изучение и желчи человека. Мы инъцировали пассивную желчь, затем концентрированный экстракт, полученный с помощью ацетонового метода, описанного на стр. 394.

**Кровь.** После того как отрицательно закончились опыты с сывороткой (инъекции 0,1—0,2 см<sup>3</sup>) и тем самым была исключена возможность присутствия в крови 5 000—10 000 Ф. Е. интермедина на литр сыворотки, экстрагировали гормон посредством ацетонового метода, чтобы благодаря этому можно было бы обнаружить даже небольшие количества интермедина. При этом мы инъцировали гольяну до 0,3 см<sup>3</sup> в 8 раз сконцентрированного экстракта из крови, так что тем самым было возможно выявить 417 Ф. Е. интермедина в литре крови. Мы изучали кровь здоровых и больных людей, например, случаи артериосклероза, базедовой болезни, цирроза печени, острой желтой атрофии печени, уремии и др. Все опыты без исключения протекали отрицательно, т. е. мы никогда в крови не могли обнаружить интермедина.

**И о р е с** (9) обнаруживал в крови незначительные количества гормона (от 0,5 до 1,5 Ф. Е. на литр, в пересчете на щелочной стандарт Фетглина). В качестве теста он применял реакцию расширения меланофоров лягушки, которая (реакция) должна быть в 5 раз чувствительнее, чем реакция на гольянах. В пересчете это означало бы, что кровь содержит 25—75 Ф. Е. интермедина в литре, предполагал, что меланофорный и эритрофорный гормоны идентичны между собой (см. стр. 408).

**Брюшная водянка.** Исследование жидкости брюшной водянки при циррозе печени, карциноме яичника и диффузном перитонеальном карциноматозе дало отрицательный результат даже после концентрирования. Особенно следовало бы упомянуть один случай с жидкостью брюшной водянки при тяжелейшем токсикозе беременности. Из-за резко угрожающих явлений [кровяное давление 220 мм, сильная водянка, тяжелое острое изменение ретины (см. стр. 236)], я должен был произвести кесарево сечение, причем в брюшной полости нашел 2 л водяночной жидкости. Изучение этой полости жидкости, возникшей в результате проницаемости капилляров, дало отрицательный результат даже при 20-кратной концентрации (ацетоновый метод).

**Глаз.** У теплокровных мы встречаем пигментные клетки в глазу. Поэтому мы исследовали на интермедии также и глаз (кролика), а именно — ретину, сосудистую оболочку глаза и жидкость глазной камеры. Все опыты прошли с отрицательным результатом.

Порес (19), пользуясь меланофорной реакцией, обнаружил гормон в глазу и приписывает ему значение для приспособления зрительного органа к темноте. У человека, вливанием гормона в глаз по каплям, может быть достигнуто укорочение времени приспособления (adaptatio), у лягушек — ускорение переноса пигментных клеток к потемнению.

**Беременность.** Особенно тщательно мы изучили наличие интермедины во время беременности.

*В то время как у человека во время беременности гонадотропный гормон передней доли циркулирует в особенно усиленной степени, по отношению к гормону промежуточной доли это не имеет места. Во время беременности не установлено повышенного образования интермедины.*

В гипофизе беременных (см. стр. 246) гонадотропный гормон в передней доле обнаружен несмотря на обильное переполнение им организма (Филипп, Цондек, Фельс, Эрхардт). В отличие от этого, интермидии в гипофизе беременных найден в том же количестве, как и у небеременных женщин.

Также и в плаценте мы не могли установить наличия интермедины даже при экстрагировании из больших количеств ткани, что подтвердили также Иорес и Вельде (18). Следовало бы указать, что мы не могли найти гормона также в плаценте эклампсичек, в отличие от положительных данных, которые с плацентой эклампсичек получил Эрхардт посредством меланофорной реакции (см. стр. 394).

Исследование крови и мочи в разные месяцы беременности, во время родов и в послеродовой период дало отрицательный результат. Не нашли мы интермедины в жидкости брюшной водянки при токсикозах беременности (см. выше).

Как уже было упомянуто раньше (см. стр. 393), однажды у беременной мы получили отклоняющиеся от нормы данные относительно мозга. В случае тяжелой эклампсии мы нашли в plexus chorioideus в 1,48 г ткани 20 Ф. Е. интермедины. Имеем ли мы здесь дело со случайным материалом, или это наблюдение имеет какое-то значение, нельзя ответить, основываясь только на одном случае. При других заболеваниях мы всегда находили plexus свободным от интермедины. Было бы желательно особое внимание уделить изучению plexus chorioideus при эклампсии, так же как и при цереброспинальных процессах.

**Выводы:** *Интермидин не обнаружен ни в органах, ни в жидкостях тела как здорового, так и больного организма.*

*Продуцируемый в промежуточной доле гипофиза гормон потребляется в стенке 3-го желудочка.*

## ХИМИЯ И ПОЛУЧЕНИЕ ИНТЕРМЕДИНА

Является ли интермидин самостоятельным гормоном или его действие на пигментные клетки представляет собой только побочное действие другого гипофизарного вещества?

Продуцируемые передней долей гипофиза гормоны — гормон роста, гонадотропный гормон, тиреотропный и вещество обмена веществ не принимаются во внимание при обсуждении действия на хроматофоры. Как выяснено было раньше, у лягушек расширение меланофоров может быть получено известными экстрактами из задней доли гипофиза. Аболлин показал, что у голыяна экстрактом задней доли может быть вызвано как потемнение, так и покраснение. Поскольку существовал взгляд, что действие на меланофоры вызывается тем же веществом задней доли, что и действие на матку и кровяное давление, меланофорную реакцию использовали для установления активности экстракта из задней доли [Хогбен и Уинтон Трейтер (Treuter) (20)]. Точно так же со стороны фармакологии [Леве и Илисон (Loewe и Pison) (21)] «меланофорная картина» в кусочке кожи лягушки была дана в качестве метода для биологической оценки препаратов задней доли гипофиза. Предположение об идентичности активного вещества задней доли гипофиза и меланофорного вещества вытекает из того, что Дитель (4) еще в 1931 г. подчеркнул, что «Содержание меланофорного гормона в крови и органах показывает, насколько большое количество веществ, регулирующих тонус капилляров и влияющих на диурез, циркулирует в организме».

Опыты получения вещества задней доли гипофиза привели Дедли (Dudley) (22) к пикрату, а Абеля (23) к тартрату, обладающему очень сильной активностью.

Тартрат Абеля вызывал, наряду с действием на матку и кровяное давление, также и расширение меланофоров. Против этого представления о единстве гормона задней доли гипофиза говорят исследования К н а у с а, Д р е й е р а и К л а р к а (24), которые при сравнении экстрактов из свежих желез и из сухого порошка задней доли нашли различное соотношение между действием окситоцина и вазопрессорным действием, с одной стороны, и меланофорной реакцией, с другой. Из этого авторы делают вывод, что меланофорное действие должно быть вызвано особым веществом.

Особое значение имеют известные исследования К а м м а, А л ь д р и х а, Г р о т е, Р о у э и Б е г б и (Rowe и Bugbee) (25). Эти авторы изолировали 2 вещества из задней доли, а именно: 1) окситоцин, заключавший в себе только вещество, действующее на матку, и 2) вазопрессин, действующий на повышение кровяного давления, сокращения кишечника и антидиурез. При испытании веществ на меланофоры лягушек уже Р о у э (26) мог установить, что расширение меланофоров связано в основном с вазопрессином. При дальнейшем изучении К а м м, Г р о т е и Р о у э (27) пришли к убеждению, что меланофорное вещество, в непостоянном количестве содержащееся в  $\beta$ -фракции гормона (вазопрессин), возможно является производным гормона («derived-hormon»). Они однако подчеркивают, что до сих пор будто бы не было никаких доказательств того, что в гипофизе имеется больше двух гормонов (т. е. окситоцина и вазопрессиона).

На основании нижеследующих данных нам кажется, что интермедин не может быть идентичен с окситоцином и вазопрессином:

1. В субокипитальной жидкости, как сообщено на стр. 393, найдены были окситоцин и вазопрессин (Т р е и д е л е п б у р г и др.), но мы не могли найти в жидкости интермедина. В соответствии с этим интермедин может не находиться в связи с наличием других веществ.

2. Обратное: в коллоиде гипофиза мы находим интермедин (стр. 390), в то время как окситоцин и вазопрессин здесь не были обнаружены (К у ш ц и г и Г е ч). Следовательно, интермедин встречается в теле изолированно.

3. При изучении трех долей гипофиза, отделенных друг от друга, мы нашли, что содержание окситоцина, вазопрессиона и интермедина совершенно различно. Так, 1 г сухого порошка из задней доли содержит в 487 раз больше окситоцина и вазопрессиона (см. табл. 58), но только в 4,2 раза больше интермедина, чем передняя доля. Задняя доля на грамм сухого вещества содержит только в 2,7 раза больше окситоцина и вазопрессиона, чем промежуточная доля; та же задняя доля содержит интермедина значительно меньше, чем промежуточная доля, а именно только 6,6.

Таким образом, если в субокипитальной жидкости, в гипофизарном коллоиде и, прежде всего, в различных долях гипофиза, окситоцин и вазопрессин, с одной стороны, и интермедин с другой, встречаются или изолированно, или совсем в различных концентрациях, из этого следует, что интермедин не может быть идентичен с окситоцином и вазопрессином.

О содержании гормона в различных долях гипофиза справку дает таблица 58.

Таблица 58

Интермедин, окситоцин и вазопрессин в долях гипофиза  
в расчете на грамм сухого вещества  
(ацетоновый сухой порошок)

Доля гипофиза	Интермедин (в Ф. Е.)	Окситоцин (в VE)	Вазопрессин (в VE)
Передняя доля . . . . .	14 300	1,5	1,5
Промежуточная доля . . . . .	400 000	273	270
Задняя доля . . . . .	60 000	730	730

Из таблицы видно, что задняя доля значительно богаче (в 2,7 раза) окситоцином и вазопрессином, чем средняя доля. Исходя из этого, мы не можем примкнуть к мнению Б и д л я об образовании в промежуточной доле также и этих гормонов (окситоцин и вазопрессин).

## а) Химия интермедина

Если несколько раз вскипятить ацетоновый сухой порошок гипофиза с  $1/4\%$  уксусной кислотой, то этим можно интермедин извлечь почти количественно. Содержащий белок экстракт из гипофиза мы обозначаем «основным раствором». Мы исследовали свойства интермедина как в основном растворе, так и после получения формы, свободной от белка.

Интермедин устойчив по отношению к кипячению. Гормон также весьма нечувствителен к холоду, так что при охлаждении жидким воздухом (ниже  $-200^\circ$ ) повреждается лишь в незначительной степени.

**Ферменты.** Интермедин очень чувствителен к протеолитическому ферменту. Трипсином он разрушается совершенно, пепсином — в общем на  $85\%$ . В этом также заключается различие между окситоцином и вазопрессином, которые хотя и разрушаются трипсином, но не подвергаются действию пепсина [Дэли (Dale), Абел (Abel)].

Интермедин чувствителен к ультрафиолетовым лучам. Облучение кварцевой лампой в течение 30 минут на расстоянии в 15 см разрушает  $95\%$  интермедина.

Растворимость интермедина в различных органических растворителях различна, что видно из таблицы 59.

Таблица 59

Растворимость интермедина в органических растворителях

Органический растворитель	Основной раствор, содержащий белок. Растворимость в процентах	Интермедин, свободный от белка. Растворимость в процентах
Этиловый спирт (30-проц.) . . . . .	$66\frac{2}{3}$	—
» » (70-проц.) . . . . .	45	—
» » (50-проц.) . . . . .	33	—
» » (100-проц.) . . . . .	20	50
Метиловый спирт . . . . .	15—20	50
Пропиловый спирт . . . . .	12—15	30
Бутиловый спирт . . . . .	10	20
Бензол . . . . .	5	—
Хлороформ . . . . .	5	3
Эфир . . . . .	0	0
Ацетон . . . . .	0	0
Уксусно-этиловый эфир . . . . .	0	0

Было испытано отношение к экстрагированию (способность экстрагироваться) интермедина из основного раствора, содержащего белок, и из раствора интермедина, свободного от белка.

Интермедин нерастворим в эфире, ацетоне, уксусно-этиловом эфире; в бензоле и хлороформе растворяется только  $5\%$ . В то время как интермедин экстрагируется этиловым спиртом только на  $15-20\%$ , растворимость в спиртах интермедина, освобожденного от белка, значительно выше ( $50\%$ ). Растворимость интермедина в спирте, следовательно, увеличивается со степенью очистки интермедина.

## б) Отношение к адсорбентам и осаждающим средствам

Интермедин легко адсорбируется. Так, гормон совершенно адсорбируется углем из основного раствора и из чистого раствора интермедина. Гидроксид железа и алюминия адсорбирует до  $50\%$ , беркфельдовский фильтр до  $100\%$ . Из свободного от белка раствора очищенного интермедина гормон адсорбируется углем и каолином на  $100\%$ , кизельгуром на  $90\%$ . Детали видны из таблицы 60.

## Адсорбция интермедины

Адсорбент	Основной раствор (содержащий белок). Адсорбция в %	Интермедия (свободный от белка). Адсорбция в %
Уголь . . . . .	97	100
Каолин . . . . .	92	100
Кизельгур . . . . .	80	90
Фильтр Беркефельда . . . . .	100	80
Гидроокись железа . . . . .	50	50
Гидроокись алюминия . . . . .	50	50

Из содержащего белок основного раствора интермедины осаждаются солями тяжелых металлов, в круглых цифрах, процентов на 10. В фильтрате вновь мы можем обнаружить только 10—20% гормона. Мы полагаем, что гормон в значительной части разрушается.

## в) Отношение интермедины к кислотам и щелочам

Вещество задней доли гипофиза, как вытекает из литературных данных, чувствительно и к минеральным кислотам, и к натронной щелочи. Впрочем, мы не могли подтвердить данных А б е л я, так же как и Д э л я и Д у д л и относительно того, что окситоцин и вазопрессин разрушаются уже 0,5% соляной кислотой. По нашим исследованиям, эти вещества не подвергаются воздействию даже после 24-часовой обработки кислотой, когда лишенный белка раствор гормона соответствует 0,5% раствору HCl. Даже при повышении концентрации соляной кислоты (1%) разрушается только 25% окситоцина и вазопрессина, при 2—4% HCl — 75—80%.

Чувствительность интермедины по отношению к минеральным кислотам (HCl) идет приблизительно параллельно чувствительности окситоцина и вазопрессина (см. табл. 61). Если не содержащий белка раствор интермедины соответствует 1% раствору HCl (24-часовое воздействие кислотой, затем нейтрализация), то наступает потеря интенсивности в 20—25%. При повышении концентрации кислоты разрушающее действие быстро увеличивается и при концентрации HCl в 2% наступает потеря уже 80%, при концентрации HCl в 4% наступает потеря 90% интермедины. Сообразно с этим интермедия, вазопрессин и окситоцин поддаются действию HCl примерно в одинаковой степени.

**Щелочи.** Чувствительность окситоцина, вазопрессина и интермедины к аммиаку относительно мала. Если добавить к свободной от белка смеси гормонов аммиак в таком количестве, что получается 2% раствор, то наступит соответственная потеря 20—25% у всех трех гормонов.

По отношению к натронным щелочам гормоны ведут себя иным образом. Если к безбелковой смеси трех гормонов добавить столько щелочи, чтобы раствор соответствовал 0,5% натронной щелочи, то для окситоцина и вазопрессина установлена потеря 50—90%, для интермедины же только 40%. При повышении концентрации NaOH (1%) потеря для интермедины составляет 50%, для окситоцина и вазопрессина — 100%. При 2% концентрации NaOH интермедия также теряет только 50% активности, тогда как окситоцин и вазопрессин совершенно разрушаются. Следовательно, все три гормона разрушаются натронной щелочью, но чувствительность к NaOH окситоцина и вазопрессина больше, чем интермедины. Благодаря этому при определенной концентрации NaOH можно разрушить окситоцин и вазопрессин, в то время как интермедия сохраняется. Х о г б е н и Г о р д о н (28) после обработки NaOH наблюдали разрушение вазопрессина и ясное повышение концентрации меланофорного вещества, что может быть объяснено тем обстоятельством, что отсутствие обусловленного вазопрессинном сжатия капилляров повышает активность меланофорного стимула.

Подробности наших исследований ясны из таблицы 61.



## Отношение интермедина к кислотам и щелочам

Свободная от белка смесь гормонов в	Потеря интерме- дина (в %)о	Потеря оксито- цина и вазопрес- сина (в %)о
1-проц. соляной кислоте . . . . .	20—25	25
2- » соляной кислоте . . . . .	80	75
4- » соляной кислоте . . . . .	90	80
1- » аммиаке . . . . .	10	20
2- » аммиаке . . . . .	25	20
1/2 » натронной щелочи . . . . .	40	50—90
1- » натронной щелочи . . . . .	50	100
2- » натронной щелочи . . . . .	50	100
4- » натронной щелочи . . . . .	80	100

## г) Диализ интермедина, окситоцина и вазопрессина

Интермедин, как мы видим, резко отличается от окситоцина и вазопрессина своей растворимостью в органических растворителях и отношением к щелочам. Различия обнаруживаются также и в способности к диализу.

Из промежуточной и задней долей гипофиза мы изготовляли «основной раствор», который содержал в кубическом сантиметре 1200 Ф. Е. интермедина, 45 VE окситоцина и 35 VE вазопрессина. После 24-часового диализа [через шлейхер-шюллеровскую мембрану (№ 579) при комнатной температуре, 35-кратный объем внешней жидкости] получились близкие данные.

Три гормона диализируют медленно. Различие здесь обнаруживается в том, что интермедин диализирует лучше, чем оба другие гормона, так что во внешней жидкости было вновь открыто 15% интермедина и только 3,3% окситоцина и вазопрессина.

Таблица 62

Интермедин, окситоцин и вазопрессин после  
24-часового диализа

Гормон	Внешняя жидкость (основной раствор) (в %)о	Внешняя жид- кость (вода) (в %)о
Интермедин . . . . .	—27	+ 15
Окситоцин . . . . .	—40	+ 3,3
Вазопрессин . . . . .	—30	+ 3,3

## д) Получение интермедина

Для получения интермедина надлежит руководствоваться следующими методами:

1. Интермедин должен получаться в возможно более концентрированном свободном от белка растворе и с возможно меньшим содержанием сухого вещества.

2. Интермедин должен быть свободен от окситоцина и вазопрессина.

Каждая фракция должна быть количественно испытана:

а) на гольяне на наличие интермедина (в Ф. Е.),

б) на переживающей матке девственной морской свинки на окситоцин (в единицах Фегтлина),

в) на изолированной кишке морской свинки и в опытах по кровяному давлению у собак и кошек на вазопрессин (в единицах Фегтлина). Затем на антидиуретическое вещество (методом Гибсона на мышках).

Важнейшим моментом является получение интермедина свободным от окситоцина и вазопрессина. Для этого нам представляется целесообразным использовать в качестве исходного материала для получения интермедина в первую очередь переднюю долю гипофиза, которая значительно беднее окситоцином и вазо-

прессинном, чем задняя доля. Как видно из табл. 58, передняя доля содержит на грамм сухого вещества только 1,5 VE окситоцина и вазопрессина, в то время как 1 г задней доли содержит 730 VE этого вещества.

Наиболее простой метод получения интермедины — отделение белка в основном растворе, изготовленном из передней доли (уксуснокислый экстракт). Если обработать такого рода раствор сульфосалициловой или трихлоруксусной кислотой, то раствор интермедины освобождается от белка и при содержании в кубическом сантиметре 150—200 Ф. Е. интермедины заключает в себе только от 0,1 до 0,12 VE окситоцина и вазопрессина. Раствор, следовательно, беден, но не совсем еще лишен окситоцина и вазопрессина.

Если экстрагировать порошок передней доли гипофиза дистиллированной водой, физиологическим раствором поваренной соли или разведенными кислотами, то после освобождения от белка также получают экстракт, в котором содержится несколько гормонов. Экстракты могут содержать как интермедин, гонадотропный гормон, тиреотропный гормон, вещество обмена веществ, так и незначительное количество окситоцина и вазопрессина. Если подобными экстрактами получают определенное биологическое действие, то об определенном специфическом действии говорят только тогда, когда это вещество изолировано от других гормонов или если установлено, что другие гормоны такого действия не оказывают.

Констатация факта, что интермедин присутствует в значительной концентрации в безбелковом экстракте передней доли, не является достаточной для изоляции интермедины, потому что в этом экстракте, как было только что разъяснено, наряду с окситоцином и вазопрессинном, присутствуют также и другие гормональные вещества.

Очищение интермедины от балластных веществ достигается обработкой органическими растворителями, особенно этиловым спиртом. Ввиду того, что растворимость интермедины в абсолютном спирте больше, чем растворимость окситоцина и вазопрессина, то спиртовой экстракцией — при использовании в качестве исходного материала передней доли — мы получаем раствор интермедины, который совершенно свободен от окситоцина и вазопрессина. Спиртовой метод имеет, кроме того, и то преимущество, что интермедин изолирован от других гормонов, продуцируемых в передней доле. При использовании же в качестве исходного материала задней доли, как видно из таблицы 63, спиртовая обработка пригодна для того, чтобы получить интермедин свободным от окситоцина и вазопрессина. При этом основной раствор досуха выпаривают, а остаток многократно кипятят с абсолютным спиртом, причем используют только часть, растворимую в спирте. После выпаривания спирта остаток многократно кипятят с водой. После 24-часового отстаивания образующийся осадок центрифугируют. В качестве примера приводим следующий опыт.

Т а б л и ц а 63

№ препарата	Исходный материал <sup>1</sup>	Интермедины в Ф. Е. на 1 см <sup>3</sup>	Окситоцин в VE на 1 см <sup>3</sup>	Вазопрессин в VE на 1 см <sup>3</sup>
58	Основной раствор (уксусно-кислый экстракт из передней доли) . . . . .	1000	0,2	0,2
58a	После обработки спиртом . . . . .	200	0	0
78	Основной раствор из промежуточной и задней долей . . . . .	1000	11	11
78a	После обработки спиртом . . . . .	200	1,5	1,5
97	Основной раствор из задней долей . . . . .	1250	15	15
97a	После обработки спиртом . . . . .	250	1,5	1,5

Дальнейшее очищение гормона может быть достигнуто применением нескольких органических растворителей. Если перенести концентрированный раствор интермедины в абсолютном спирте в большое количество органического растворителя, в котором интермедин не растворяется (эфир, ацетон, уксусно-этиловый эфир), то гормон выпадает, а балластные вещества переходят в раствор. Также надежным способом является смешивание с растворимыми и с нерастворимыми в воде растворителями (уксусно-этиловая вода).

Описанный способ (спиртовой метод) пригоден для получения интермедины, из передней доли гипофиза. При этом мы получаем раствор интермедины, который свободен от окситоцина и вазопрессина. Его недостаток заключается в том, что эти растворы еще сравнительно богаты сухим веществом, поскольку передняя доля, по сравнению с другими частями гипофиза, содержит на грамм свежей ткани (см. стр. 390, табл. 56) интермедины меньше всего.

<sup>1</sup> Исходный материал при передней доле составляет 74 мг на 1 см<sup>3</sup>, при промежуточной доле — 11 мг и при задней доле — 21 мг сухого вещества.

Если применять в качестве исходного материала промежуточную и заднюю доли, то мы можем (когда это касается сухого остатка) получить гормон значительно более чистым. Правда, при этом недостаточно одного спиртового метода, потому что промежуточная и задняя доли значительно богаче окситоцином и вазопрессинном, чем передняя доля, и, например, растворы с содержанием 200—250 Ф. Е. интермедина еще содержат 1,5 VE окситоцина и вазопрессина (табл. 63). Как сообщалось прежде (табл. 61), окситоцин и вазопрессин чувствительнее к натронным щелочам, чем интермедин. Так, в одном растворе гормонов, соответствующем 1—2% NaOH, интермедин разрушается только наполовину, а окситоцин и вазопрессин — полностью. Следовательно, дополнительной обработкой NaOH мы можем растворы гормона, полученные спиртовой обработкой из промежуточной и задней долей гипофиза, освободить от окситоцина и вазопрессина, эти растворы будут после этого содержать только интермедин.

Так как продуцируемый в средней доле интермедин переходит путем диффузии и в железистую переднюю долю и в нейрогенную заднюю долю, то мы для получения гормона можем использовать как целый гипофиз, так и отдельные его части. Получение производится следующим образом.

Сейчас же после убоя гипофизы помещают в ацетон. Через 8, но не позже как через 24 часа, гипофизы разрезают сагиттально и отдельные части разделяют друг от друга. После размалывания железистой ткани мелкую кашку в течение нескольких дней неоднократно экстрагируют при комнатной температуре ацетоном, пока последний не станет бесцветным. Высушенный порошок желез теперь трижды кипятят с  $\frac{1}{4}$ % уксусной кислотой, каждый раз в течение 5—10 минут таким образом, что из грамма сухого порошка образуется 30 см<sup>3</sup> уксуснокислого, содержащего белок экстракта (основной раствор). Основной раствор выпаривают досуха и сухой остаток при нагревании трижды экстрагируют абсолютным спиртом. Нерастворимую часть удаляют центрифугированием и используют только часть, растворимую в спирте. Спирт отгоняют и остаток растворяют в воде. Возникающую после 24-часового стояния на холоде муть отфильтровывают. После этого интермедин находится в водном растворе. Если в качестве исходного материала используют только переднюю долю, то полученный таким путем раствор интермедина свободен от окситоцина и вазопрессина. Если же применяют промежуточную и заднюю доли или целый гипофиз, то полученный раствор интермедина обрабатывают натронной щелочью, которая разрушает окситоцин и вазопрессин. Нужно добавлять натронной щелочи столько, чтобы раствор интермедина соответствовал по крайней мере 1% едкого натрия. После 24-часового стояния при комнатной температуре он нейтрализуется HCl. После этого интермедин свободен от окситоцина и вазопрессина.

Дальнейшее очищение может быть проведено по указанному методу (обработка различными органическими растворителями, затем способом разделения смеси).

Степень очистки. Мы получили интермедин в виде тонкого аморфного белого порошка, сухое вещество которого содержит 1 γ в единице (Ф. Е.). Интермедин растворим в воде. Мы в общем работали с раствором, содержащим в 1 см<sup>3</sup> 500—1000 Ф. Е. Раствор прозрачен, бесцветен и свободен от белка. (От сульфосалициловой и трихлоруксусной кислот никакого помутнения не образуется.)

Интермедин отличается по своим химическим свойствам от окситоцина и вазопрессина (различная растворимость в органических растворителях, другое отношение к щелочам, ферментам и иная способность к диализу).

*Изолированным получением доказано, что интермедин представляет собой самостоятельный гормон.*

## БИОЛОГИЯ ИНТЕРМЕДИНА

### а) Действие на пигментные клетки у холоднокровных

Интермедин является специальным гормоном пигментных клеток.

Интерmediном у голяна (*Rhoxinus laevis*) вызывается расширение эритрофоров; так что на губах, у основания брюшных и грудных плавников и за анальным плавником появляется переливающееся пурпурно-красное окрашивание, которое и используется для определения гормона. Как было указано выше, только эта реакция должна применяться в качестве теста на интермедин. Но интермедин может вызывать также и расширение всех хроматофоров, так что у холоднокровных (лягушка, рыба) также наступает потемнение вследствие расширения меланофоров и желто-зеленое окрашивание вследствие расширения ксантофоров. Но эти клетки реагируют на интермедин не так точно и постоянно, как эритрофоры. Следовательно, при помощи интермедина мы получаем у рыб тот разнообразный цветовой эффект, который физиологически появляется только ко времени икрметания и называется брачным нарядом.

1. *Гольян* (*Phoxinus laevis*). У гольяна мы можем интермедином вызвать брачный паряд. На губах, так же как на брюшке и груди, появляется великолепная красная окраска, которая контрастирует с почернением суббранхиальной области. Потемнение же спины нерегулярно, что, как было показано выше, должно быть отнесено за счет нерегулярной реакции меланофоров.

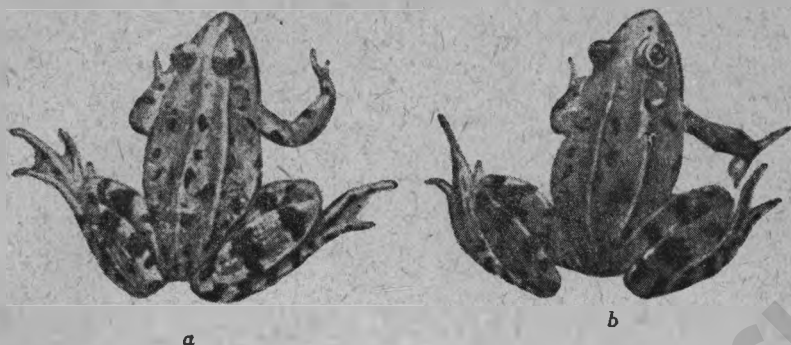


Рис. 162. Расширение меланофоров у лягушки (спина) после введения интермедиана:  
а — контрольное животное, б — после инъекции интермедиана.

2. *Горчак* (*Rhodeus amarus*). После инъекции интермедиана у горчка наступает покраснение анального плавника и верхних краев спинных плавников, затем потемнение спины. Рыба великолепно переливается разными цветами (брачный наряд).

3. У рыб теплых вод (макроподов) интермедином также вызывается расширение эритрофоров, причем особенно характерно интенсивно переливающееся покраснение параллельно идущих поперечных полос на боках рыбы и покраснение хвостового плавника (см. цветн. табл., 5, F).



Рис. 163. Расширение меланофоров у лягушки (живот):  
а — контрольное животное, б — после инъекции интермедиана.

4. *Лягушка*. После инъекции интермедиана лягушка становится очень темной, при больших дозах почти черной. Меланофоры максимально расширяются. В то время как на спине имеется равномерное потемнение, на животе появляются в 2—3 мм величиной круглые, множественные черные пятна, резко выступающие на белом фоне (см. рис. 162).

5. *Аксолотли*. Цветовой эффект может быть установлен только на аксолотлях альбиносах. После инъекции интермедиана на голове появляются множественные черные точки, а на спине (у основания спинного плавника) тянущиеся до хвоста узкие черные полосы.

## б) Действие интермедиана на пигмент

Как мы видели, интермедин оказывает влияние на расширение пигментных клеток холодопокровных, вследствие чего интенсивно выступает окраска. Подвергается ли влиянию сам пигмент? Мы провели сравнительное исследование красного красящего вещества гольяна. Красящее вещество экстрагировалось из одинаковой величины и веса кусочков кожи; у контрольных животных — из белой кожи живота и груди, у подопытных животных (после введения интермедиана) из соответствующих участков покрасневшей кожи.

Красное красящее вещество гольяна растворимо в органических растворителях, хуже всего — в эфире, лучше — в спирту и ацетоне и лучше всего в хлороформе. Прежде всего мы помещали кусочки на несколько минут в абсолютный спирт для обезвоживания, а затем экстрагировали хлороформом. Точное изучение красного красящего вещества, которым я обязан проф. Г. Эйлеру (Стокгольм), дало следующие данные. В видимой части спектра раствор красящего вещества (хлороформ) дает поглощение с максимумом при 461 и 490 м $\mu$ . Чтобы установить, не является ли красящее вещество кислотой, хлороформенный раствор выпаривался, а осадок омылялся кали-этиловым спиртом. После добавления эфира, а затем воды получали два слоя, причем красящее вещество количественно переходило в эфир. Следовательно, оно не кислотного характера. Другую часть экстракта выпаривали, омыляли и растворяли в петролейном эфире, к ней добавляли 90% метилового спирта. Красящее вещество переходило в петролейный эфир. Следовательно, красящее вещество не содержит ОН — группы (нет кантофилла). Реакция с  $SbCl_5$  была отрицательна, может быть вследствие слишком незначительной концентрации. В то же время при добавлении концентрированной серной кислоты наступало отчетливое позеленение.

При экстрагировании выяснилось, что красное красящее вещество у животного, получавшего интермедию, переходит в растворитель значительно скорее, чем у контрольных рыб. В то время как у последних растворитель еще бесцветен, у животных, получавших интермедию, оно уже ясно окрашено в красный цвет. У животных, обработанных интермедином, может быть извлечено больше красящего вещества, чем у контрольных животных. *Количественное изучение показывает, что из грудных и брюшных кусочков кожи гольянов, приобретших красную окраску под влиянием интермедины, красящего вещества может быть извлечено в 2—4 раза больше, чем из соответствующих белых кусочков контрольных рыб.*

Вследствие максимального расширения, вызванного интермедином, красящее вещество пигментных клеток может быстрее перейти в растворитель, так как поверхность значительно увеличена. То обстоятельство, что красящее вещество из кожи рыбы мы можем экстрагировать не только быстрее, но и в значительно больших количествах, по всей вероятности свидетельствует о том, что пигмент подвергается воздействию интермедины, так что возможно, что из предварительных стадий образования пигмента в организме вырабатывается красный пигмент.

О механизме пигментного обмена мы осведомлены мало. До сих пор преобладающее влияние на изменение пигмента приписывалось надпочечникам. На основании же изложенных исследований мы могли бы предположить, что особое значение для пигментного обмена имеет гипофиз. Для этого имеются также клинические основания. Я ссылаюсь на клиническую картину, характеризующуюся чрезмерным ожирением, гипоплазией половых органов и тяжелым нарушением пигментации, *retinitis pigmentosa*, ту картину заболевания, которую Бидл относил за счет промежуточного мозга. Я указываю на типичные изменения пигментации при беременности, при которой гипофиз обнаруживает характерные морфологические изменения (см. стр. 256). Далее, следует еще упомянуть, что при некоторых опухолях гипофиза, как нам сообщил Симоис, наблюдается депигментация генито-анальной области.

Возможно, что в пигментном обмене гипофиз является по отношению к надпочечнику высшей гормональной железой, так же как передняя доля гипофиза является высшей половой железой для яичника. В пользу этого представления говорит тот факт, что при разрушении гипофиза наступает глубоко идущая атрофия надпочечников, которые могут уменьшаться до одной пятой нормальной величины [Асколи и Ленени (Legnani), Смирн и Грезер].

Возможно, что выделение интермедины приведет к расширению наших знаний о пигментном обмене.

## в) Действие интермедины у теплокровных

а) *Распад в организме.* Как было указано прежде (см. стр. 394), через почку гипофиза интермедию переходит в стенку 3-го желудочка и больше нигде в мозге не обнаруживается. Также не можем мы найти гормон и в других органах и жидкостях тела.

В организме интермедию быстро распадается. Мы инъцировали интравенно кроликам большие количества интермедины, через 1—3 часа обескровливали животное и после этого не могли обнаружить интермедию ни в крови, ни в моче. Мы приводим следующий эксперимент.



Протокол № 202. Белый кролик. Животное получало подкожно с 25/II по 22/III ежедневно по 2 500 Ф. Е. интермедины, в общем, следовательно, 65 000 единиц.

23/III животное интравенозно получило 10 см<sup>3</sup> интермедины (8 000 Ф. Е.) и через 1/2 часа еще раз 8 см<sup>3</sup> (6 400 Ф. Е.). Через 3 часа после первой инъекции животное обескровили путем перерезки а. саgotis. Кровь собирали в ацетон и интермедин экстрагировался методом, описанным на стр. 394. В общей крови можно было найти 20 Ф. Е. интермедины. Так как на 23/III было введено 14 400 Ф. Е., то, следовательно, через три часа в крови находилось только 0,14% интравенозно введенного количества интермедины.

В моче животного интермедин не был обнаружен.

Так как в приведенном случае гормон вводился свыше 3-х недель, то следовало считаться с возможностью, что интермедин, быть может, накапливается в организме. Поэтому мы исследовали печень, желчный пузырь, селезенку и надпочечники, причем не могли найти в этих органах интермедины.

Интермедин не скопляется и в гипофизе этих животных.

В следующем опыте мы интравенозно вводили одному кролику 10 000 Ф. Е. интермедины и обескровливали животное уже через час. При этом мы в крови вообще не могли больше найти интермедины. В моче гормона также не было.

*Опыты показывают, что интермедин в организме очень быстро расщепляется или инактивируется, так что уже спустя короткое время после введения большого количества гормона интермедин уже не может быть найден.*

β) *Оказывает ли интермедин влияние на щитовидную железу?* В первом нашем кратком резюмирующем сообщении мы (1) указывали, что после инъекции интермедины, при прямом рассмотрении в люминесцирующем свете по Эллинггеру и Хирту может быть установлено ясное разбавление и вымывание колоида щитовидной железы. Обмен веществ (основной обмен) интермедиином повышается. Мы оставляем открытым вопрос, может ли это действие быть вызвано самим интермедиином или только примесями тиреотропного гормона передней доли гипофиза.

Этот вопрос может быть решен следующим образом. Тиреотропный гормон находится только в передней доле, а интермедин как в передней, так и в задней доле гипофиза. Если влияние на щитовидную железу и основной обмен можно вызвать интермедиином, полученным как из передней, так и из задней доли, то интермедиину можно приписать тиреотропное действие. Соответствующие опыты показали, что интермедиином, полученным из задней доли, нельзя повлиять ни на щитовидную железу, ни на основной обмен, ни на содержание иода в крови. Так как мы продвинулись вперед в получении интермедины, то изготовляли чистый препарат интермедины также и из передней доли, но и этим препаратом не могли оказать влияния. Этим было показано, что интермедин сам по себе не оказывает тиреотропного действия. Наши прежние наблюдения, как уже предположительно раньше было высказано в «Naturwissenschaften», следует объяснить тем, что в препаратах была примесь тиреотропного гормона передней доли.

γ) *Испытание интермедины на другие реакции, характерные для гипофиза.* Интермедин (степень очистки: 1 Ф. Е. = 1γ) не оказывает никакого биологического действия, которое было бы присуще другим факторам гипофиза. Интермедин не действует на общий рост, как гормон роста передней доли. Интермедин не оказывает влияния на половые органы, следовательно, он свободен от пролана. Основной обмен не подвергается воздействию чистыми препаратами интермедины.

Интермедин не действует — в отличие от гормона задней доли — на гладкую мускулатуру матки, на кровяное давление, на мускулатуру кишечника и мочевого пузыря. Следовало бы также упомянуть, что интермедин не оказывает влияния на сахар крови, в то время как экстракт из задней доли приводит к гипергликемии. Функция печени (гликоген, жир), как показали опыты на животных, не подвергается влиянию интермедины. Интермедин у человека при интравенозном введении (1 см<sup>3</sup>—800 Ф. Е.) не вызывает никакого побочного действия.

δ) *Действие интермедины на надпочечники.* При тесном взаимоотношении между обменом меланина и адреналина, можно было бы думать, что интермедин имеет значение для регулирования образования адреналина. Поэтому В. Б р а н и я (В. B r a h n и В. Zondek, не опубликовано) испытали, можно ли частым введением интермедины повлиять на содержание адреналина в надпочечниках. После длившихся несколько дней подкожных инъекций интермедины (в общей сложности 10—20 000 Ф. Е.), содержание адреналина в надпочечниках (половозрелые кролики) было несколько уменьшено. Так как действие интермедины очень быстро прекращается, то оказалось целесообразным вводить интермедиины путем длительных вливаний. Эти исследования,

по нашему предложению, были выполнены в фармакологической лаборатории фабрики красителей в Хехсте. Кролики при пумальном наркозе получали путем длительных вливаний 25 000 Ф. Е. в течение 6 часов, ненаркотизированные животные в течение 8 часов получали 50 000 Ф. Е. По окончании опыта животные были убиты, надпочечники для определения адреналина были заморожены в эфире. Замороженную железу затем помещали в горячий  $n/100$  HCl, и тонко растирали в ступке. Через час ее центрифугировали, раствор сравнивался по действию на кровяное давление с экстрактом, полученным таким же образом из нормальных надпочечников. Содержание адреналина во всех случаях в надпочечниках опытных животных было примерно на 20% ниже, чем у контрольных животных, разница почти лежит в пределах ошибки. Следовательно, не было установлено значительного уменьшения, а лишь только некоторая тенденция к понижению содержания адреналина. Увеличения ни разу не отмечалось.

Нашим результатам противоречат данные Иореса (29), который после 10-недельного введения гормона получал повышение содержания адреналина у инфантильных кроликов и значительное увеличение надпочечников, обусловленное гипертрофией коры. Однако, Хольмквист (Holmquist) (30) не мог подтвердить этих данных. Хотя у морских свинок интермедином и может быть вызвано увеличение надпочечников (прибавка в 25—80%), все же количество адреналина изменялось очень незначительно, во всяком случае, не наступало повышения. Несколько варьирующие количества адреналина следует объяснить тем, что содержание адреналина в надпочечнике в течение дня обнаруживает известные физиологические колебания [Хольмквист (31), У. С. Эйлер и Хольмквист (32)]. Увеличение веса надпочечников основано, повидимому, на увеличении липидов.

В соответствии с указанным выявляется, что интермедин не оказывает достойного упоминания действия на содержание адреналина в надпочечниках. Длительно введение больших количеств гормона, вероятно, может привести к более значительному уменьшению содержания адреналина.

е) *Интермедин и водный баланс.* Хотя интермедин — в отличие от вазопрессина — не обладает антидиуретическим действием, нам казалось необходимым точнее изучить значение интермедина для водного баланса, так как, судя по месту образования и действия гормона, он может иметь отношение к водносолевому балансу. Лучшее всего этот вопрос может быть изучен при несахарном мочеизнурении (diabetes insipidus). Представления о генезисе этого заболевания значительно расходятся; несомненно, существуют различные формы (гипер — и гипоосмотические), которые симптоматически проявляются одинаковым образом, в чрезмерном выделении разбавленной мочи, вследствие неспособности к концентрированию.

Д-р М. Б. Сульцбергер (Sulzberger) (33) в двух случаях несахарного мочеизнурения применил интермедин, который я предоставил в его распоряжение, и сообщил о поразительном успехе.

У мужчины 41 года, который выпивал ненормальное количество воды и вынужден был мочиться через каждые 45 мин., двумя см<sup>3</sup> интермедина (1 000 Ф. Е.) были достигнуты 5-часовые паузы в мочеиспускании. Как сообщил г. Сульцбергер, в этом случае интермедин применялся свыше года с хорошим успехом, причем замечательным является то, что из-за побочных явлений (бледность лица, сильное потоотделение, спастические боли в животе) пациент не переносил вазопрессина.

Во втором случае (мужчина в возрасте 31 года) двумя кубиками интермедина было оказано влияние на усиленную жажду и учащенное мочеиспускание, так что пациент не нуждался в питье в течение 14 часов. В этом тяжелом случае, который окончился летально, причиной несахарного мочеиспускания явилась кавернозная гемангиома гипоталамуса, приведшая к разрушению 3-го желудочка и сдавливанию ножки гипофиза. j

Проф. Иосиа Тилгрэн (Iosua Tilgren, госпиталь Марии, Стокгольм) был так любезен, что по моему предложению применил интермедин при diabetes insipidus. Его сотрудник Гаральд Барк сообщает о следующем тщательно изучавшемся случае:

38-летняя женщина, у которой два года тому назад появились первые симптомы заболевания. Тщательное внутреннее исследование не дало ничего особенного в отношении нарушения почек, выделения сахара и т. д. Реакция Вассермана в крови и жидкости отрицательная, sella turcica рентгенологически нормальна.

При обычном питании (соли не исключены) отделение мочи составляет 4,5—5 л в день, удельный вес ее приблизительно 1005. Пробу на жажду пациентка могла провести в течение 12 часов при тяжелых проявлениях жажды, удельный вес мочи повысился до 1015. Это свидетельствует о том, что здесь имелся не чистый случай *diabetes insipidus*. Сахарная нагрузка дала субнормальные отношения.

При солевой нагрузке (10 г NaCl и соленая пища) повышается выделение мочи (одновременно с повышенной потребностью в жидкости) до 7,5 л в день. При солевом ограничении (пища, не содержащая соли) количество мочи может быть сведено до 1 л в день, в то время как удельный вес мочи не повышается (1006—1010).

После подкожного введения вазопрессина (применен был питрессин) и соленой пищи, наступало значительное уменьшение объема мочи. Если питрессин давался при пище, бедной солями, то количество мочи понижалось до 2,5 л в день.

*Интермедин*. При подкожном введении интермедина и соленой пищи наступало отчетливое уменьшение объема мочи до 3 л в день, удельный вес повышался до 1020, величина, даже более высокая, чем максимальное значение при пробе на жажду. Если интермедин давался при пище, свободной от солей, то суточное количество мочи составляло, примерно,  $1\frac{1}{2}$  л.

Интермедин инъцировали 3—6 раз ежедневно в дозах по 500 Ф. Е. При даче *per os* он неактивен.

Д-р Г р и л ь (медицинская клиника в Упсале) получил при одном случае *diabetes insipidus* в результате применения интермедина только умеренный антидиуретический эффект, но следует заметить, что во время лечения интермедием больной получал пищу, лишенную солей. Эффект был не так значителен, как при введении пирамидона ( $4 \times 0,5$  г).

Эти клинические наблюдения показывают, что интермедием можно вызвать при *diabetes insipidus* уменьшение выделения воды и повышение концентрации мочи, т. е. эффект, который до сих пор известен был только для вазопрессина. Если эти данные в дальнейшем подтвердятся, то это имело бы клиническое значение, так как интермедин не ядовит и вследствие этого может быть инъцирован в любых высоких дозах, в то время как вазопрессин, из-за его действия на кровеносную систему и гладкую мускулатуру вегетативных органов, при длительном введении может действовать токсически. Как мы видели выше в случае, наблюдавшемся С у л ь ц б е р г е р о м, вазопрессин вообще не переносился, интермедин же принимался без каких-либо побочных явлений. Далее, возможно, что интермедин действует только на известные формы *diabetes insipidus* и, быть может, на такие, когда вазопрессин не показан или оказывает лишь слабое действие.

Является ли интермедин антидиуретическим веществом? Основано ли антидиуретическое действие вазопрессина на содержании в нем интермедина? Против этого предположения говорит тот факт, что у одного животного, которое получало одновременно и воду и интермедин, антидиуретическое действие не было получено. Клинический успех, однако, настолько замечателен, что интермедину нельзя отказать в каком-либо действии на водный обмен. Поэтому в опытах на животных необходимо точно сравнивать между собой действие интермедина и вазопрессина при разных условиях.

Так как по объективным обстоятельствам я не имел возможности для проведения подобных опытов, то эти эксперименты, по моему предложению, были выполнены в упомянутой выше фармакологической лаборатории.

*Действие интермедина и вазопрессина на диурез*. Опыты были поставлены в трех сериях:

- 1) на наркотизированных крысах после водной нагрузки и подкожных инъекций;
- 2) на кроликах, получавших хлорал-наркоз после водной нагрузки и интравенозных инъекций;
- 3) на кроликах, получавших хлорал-наркоз при непрерывном вливании раствора NaCl и интравенозных инъекциях.

По поводу 1. Крысы получали при посредстве желудочного зонда по 5 см<sup>3</sup> водопроводной воды и одновременно 0,02 см<sup>3</sup> интермедина (20 Ф. Е.) или подкожно 0,02 см<sup>3</sup> тонефина (0,06 V. Е.) (тонефин это вазопрессин). Выделяющиеся количества мочи собирались с промежутками в 15 мин. Опыты протекали совершенно однозначно. В то время как у животных, получавших тонефин, наступало бесспорное уменьшение выделения мочи, при применении интермедина это не имело места.

По поводу 2. В этих опытах ясно выраженное снижение выделения мочи вызывалось также и интермедием. Новто время как в опытах с тонефином концентрация NaCl в моче увеличивалась больше, чем в 10 раз, по сравнению с предварительным периодом (с 48 мг/о до 510 мг/о), в опытах с интермедием она оставалась той же (32,6 мг/о до и 36,6 мг/о после).

Общее количество выделенного NaCl и воды в течение часа до и после инъекции дает следующее:

а) Тонефин . . . . .	до : 62 см <sup>3</sup>	с 30 мг NaCl
	после : 29 »	» 148 мг NaCl
б) Интермедин . . . . .	до : 46 »	» 15 мг NaCl
	после : 21 »	» 7 мг NaCl

По поводу 3. В этих опытах также наблюдалось безусловное различие между тонефином и интермединном. В то время как после интермедина тотчас же наступала ясная задержка диуреза, при тонефине наблюдалось ясно выраженное усиление диуреза, которое только после этого сопровождалось задержкой. Замечательно, что здесь после интермедина наступает явное повышение концентрации NaCl в моче (от 247 мг % до 614 мг%), не уступающее тонефигу (от 495 мг % до 960 мг%). Если происходит выделение воды и NaCl во время одного часа до и после инъекции, то получаем следующую картину. При тонефине количество воды практически одинаково (31 против 28 см<sup>3</sup>), выделение NaCl после тонефина почти удвоено (15 против 27 мг). При интермедине количество мочи снижается наполовину (31 против 14 см<sup>3</sup>), в то время как общее выделение NaCl остается приблизительно одинаковым (7, 6 против 8,5 мг).

а) Тонефин . . . . .	до : 31 см <sup>3</sup>	с 15 мг NaCl
	после : 28 »	с 27 мг NaCl
б) Интермедин . . . . .	до : 31 »	» 7,6 мг NaCl
	после : 14 »	» 8,5 мг NaCl

Резюмируя, получаем из опытов следующее:

Между вазопрессинном и интермединном имеется основное различие в способе действия.

Характерное действие вазопрессина — задержка выделения воды при одновременном абсолютном и относительном повышении выделения NaCl, не присущее интермедину. Об этом свидетельствует прежде всего отрицательный результат опытов с крысами (опыт 1-й).

Интермедин же, повидимому, на водный баланс имеет известное влияние, механизм которого еще не ясен.

Различное действие на баланс NaCl может быть вероятнее всего объяснено следующим образом: выделение поваренной соли почками определяется концентрацией NaCl в крови. Оно не меняется значительно при длительном влиянии физиологического раствора поваренной соли (опыт 3) даже при задержке диуреза. Но при опытах с водной нагрузкой (2) интермедин одновременно с торможением диуреза снижает концентрацию поваренной соли и вместе с тем выделение поваренной соли в мочу.

При вазопрессине выделение поваренной соли во всяком случае повышено, что можно объяснить только таким образом, что вазопрессину присуща также еще способность мобилизовать NaCl из тканей тела.

Следовательно, вазопрессин действует на: а) задержку выделения воды вследствие повышенной обратной резорбции и б) мобилизацию поваренной соли из тканей.

Интермедину же присуще только действие на выделение воды, генезис чего пока еще следует считать неизвестным.

Эти экспериментальные исследования демонстрируют, что интермедин оказывает действие на водный баланс, причем между интермединном и вазопрессинном имеется характерное отличие. Если мы примем во внимание дальнейшее клинически наблюдавшееся действие интермедина на diabetes insipidus, то интермедину нельзя отказать во влиянии на регулирование водного баланса у человека. Для выяснения этого, мне кажется, интересно и важного вопроса, необходимы дальнейшие клинические и экспериментальные исследования. Вероятно, не все случаи diabetes insipidus реагируют на интермедин, возможно, таким путем удастся дифференциально диагностически разделить различные формы этого заболевания (см. 2-й случай Сульцбергер) и тем будет приобретено глубокое понимание этого еще так мало выясненного и загадочного заболевания.

## ИДЕНТИЧНОСТЬ МЕЛАНОФОРНОГО И ЭРИТРОФОРНОГО ГОРМОНА

Для выявления хроматофорного вещества, как было отмечено выше, применялось два метода: меланофорная реакция лягушек и эритрофорная реакция гольяна. Идентичны ли между собой обе эти реакции, вызываются ли они одним и тем же действующим началом? Расширение меланофоров вызывается световым раздражением, а расширение эритрофоров у гольяна только половым актом (икрометанием). Поэтому возможно, что гормональное регулирование этих двух различных реакций происходит различным образом. Исследования Иореса и Лейссена (34) идут в этом направлении. Авторы нашли, что лягушки реагируют сильнее на щелочную, рыбы — больше на кислую форму гормона, так что можно предположить существование двух различных форм гормона. Они отличаются своим отношением к действию света. Кислый гормон разрушается под влиянием ультрафиолетового (см. стр. 398) и синего света, в то время как щелочной гормон более устойчив по отношению к свету и разрушается только лучами с длиной волны в 250—300 м $\mu$ . В остальном Иорес и Лейсен полностью подтвердили наши данные, особенно тот факт, что интермедин является самостоятельным гормоном гипофиза. Как сообщил мне М. Сульцбергер, он при *diabetes insipidus* получил фракцией интермедина, которая лишь слабо действовала на лягушек, интенсивное антидиуретическое действие, в то время как, наоборот, на лягушках очень активная фракция клинически была не активной. Это наблюдение также говорит о том, что эритрофорное вещество (интермедин) не идентично с меланофорным и, по видимому, действие на водный обмен при *diabetes insipidus* оказывает только эритрофорное вещество (интермедин). Возможно, что вещество, воздействующее на водный обмен, является только примесью к интермедину. Эти вопросы отнюдь еще не могут считаться разрешенными, так что необходима дальнейшая интенсивная работа. Если интермедин оправдает надежды в смысле терапевтического средства при *diabetes insipidus* или может быть при некоторых формах этого заболевания, и если это действие присуще только эритрофорному гормону, то введение реакции на рыбах (гольян) и базирующиеся на этом тесте исследования не были бы беспечелны и в клиническом отношении.

Я хорошо сознаю, что ряд вопросов, затрагиваемых в этой книге, еще не окончательно выяснены, что многие проблемы ожидают еще разрешения, но я верю, что в некоторые важные вопросы внесена ясность, что предлагаемые данные не лишены теоретического и практического значения. С дальнейшим продвижением исследования некоторые воззрения, быть может, уступят место другим. Если хотя бы некоторые факты естественно-научного познания сохранятся, цель предлагаемых исследований будет достигнута.

### ЛИТЕРАТУРА,

#### ЦИТИРОВАННАЯ В РАЗДЕЛЕ II ПРИЛОЖЕНИЯ

1. Zondek, B. u. Krohn, H.: Naturwiss. 1932, Nr 8, 134. Klin. Wschr. 1932, Nr 10, 405; 1932 Nr 20, 849; 1932, Nr 31, 1932.
2. Hogben u. Winon: Biochem. J. 16, 619 (1922). Proc. roy. Soc. Lond. 93, 318; 94, 151 (1922) 95, 15 (1923). Brit. J. exper. Biol. 1, 249 (1924).
3. Krogh u. McLean: J. of Pharmacol. 33, 301 (1928).
4. Dietel: Arch. Gynäk. 144, 496 (1931).
5. Ehrhardt: Münch. med. Wschr. 1927, Nr 44; 1929, Nr 1, 321.
6. Küstner: Arch. Gynäk. 133, H. 2 (1928).
7. Trendelenburg: Arch. f. exper. Path. 114, 253 (1926).
8. di-Mattei: Arch. internat. Pharmacodinamie 34, 389 (1928).
9. Jores, A.: Z. exper. Med. 87, 266 (1933).
10. Jores, A. u. Helbron, O.: Arch. Gynäk. 154, 253 (1933).
11. v. Frisch: Zool. Jb., Abt. f. Zool. d. Physiol. 32 (1912).
12. Glaser u. Haempel: Naturwiss. 1931, Nr 51. Pflügers Arch. 1932.
13. van Dyke: Arch. f. exper. Path. 144, 262 (1926).
14. Bayer, G.: Endokrinol. 6, 249 (1930).
15. Cushing u. Goetsch: Amer. J. Physiol. 27, 60 (1910/II).
16. Dixon: J. of Physiol. 57, 129 (1923).
17. Trendelenburg, P.: Klin. Wschr. 18, 777 (1924).
18. Jores, A. u. Velde, W.: Arch. f. exper. Path. 173, 26 (1933).
19. Jores, A.: Z. vergl. Physiol. 20, 699 (1934). Med. Klin. Welt 46 (1933).



20. Treuter: Zbl. Gynäk. 49, 831 (1925).
21. Loewe, S. u. Illison.: Klin. Wschr. 1925, 1692.
22. Dudley, H. W.: J. of Pharmacol., 21, 103 (1923).
23. Abelc. s.: J. of Pharmacol. 22, 289 (1924).
24. Knaus, Dreyer u. Clark: Proc. Physiol. Soc. 1925 (May, 23). J. of Physiol. 60.
25. Kamm, c. s.: J. amer. chem. Soc. 50, 573 (1928).
26. Rowe: Endocrinology 12, 663 (1928).
27. Kamm, Grote u. Rowe: Proc. amer. Soc. Biol. Chem., 25. Sitzung 1931, 69.
28. Hogben, L. T. u. Gordon, G.: J. of exper. Biol. 1930, 286.
29. Jores, A.: Klin. Wschr. 52, 1989 (1933).
30. Holmquist, A. G.: Klin. Wschr. 18, 664 (1934).
31. Holmquist, A. G.: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) 65, 18 (1932).
32. v. Euler, U. S. u. Holmquist, A. G.: Pflügers Arch. 234, 210, (1934).
33. Sulzberger, M. B.: J. amer. med. Assoc. 100, 1928 (1933).
34. Jores, A. u. Lenssen: Endokrinol. 12, 90 (1933).

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
Предисловие редактора . . . . .	3
Предисловие ко второму изданию . . . . .	5
Предисловие к первому изданию . . . . .	6
Глава 1. <i>Ложный путь общего изучения гормонов</i> . . . . .	7
Исследования над специфичностью экстрактов из эндокринных желез . . . . .	8
Глава 2. <i>Рост матки, как тест для определения женского полового гормона (овариального гормона).</i> . . . .	13
Отношение веса половых органов к общему весу . . . . .	15
Глава 3. <i>Трансплантация яичника в качестве замещения женского полового гормона</i> . . . . .	17
Трансплантация консервированных человеческих яичников . . . . .	19
Глава 4. <i>Новый путь изучения женского полового гормона</i> . . . . .	20
Глава 5. <i>Реакция течки у грызунов, как тест для определения женского полового гормона</i> . . . . .	21
Глава 6. <i>Методы исследований</i> . . . . .	27
Кастрация . . . . .	27
Исследования мазков . . . . .	28
Метод имплантации . . . . .	30
Метод скарификации . . . . .	31
Метод инъекций . . . . .	31
Источники ошибок . . . . .	31
Глава 7. <i>Локализация женского полового гормона (фолликулярного гормона) в яичнике человека</i> . . . . .	33
Опыты с корой яичника . . . . .	33
Опыты со стенкой фолликула . . . . .	34
Опыты с фолликулярным соком . . . . .	34
Опыты с желтым телом . . . . .	34
Глава 8. <i>Функциональное значение интерстициальных клеток</i> . . . . .	36
Происхождение фолликулярной жидкости . . . . .	39
Глава 9. <i>Фолликулярный гормон и липиды яичника</i> . . . . .	40
Глава 10. <i>Экзогенные влияния и овариальная функция</i> . . . . .	41
Рентгеновские лучи и овариальная функция . . . . .	41
а) Кастрационное облучение . . . . .	41
б) Раздражающее облучение рентгеном . . . . .	43
Нарушение питания и овариальная функция . . . . .	45
Яды и овариальная функция . . . . .	47
Глава 11. <i>Эструс, менструации, менструальная кровь</i> . . . . .	50
Глава 12. <i>Получение и химия фолликулярного гормона</i> . . . . .	53
Понятие о единице гормона . . . . .	53
Получение фолликулярного гормона . . . . .	54
Исходный материал . . . . .	55
Собственные методы получения фолликулина . . . . .	57
а) Получение из плаценты и фолликулярной жидкости . . . . .	57
б) Получение фолликулина из мочи . . . . .	57
в) Получение фолликулина из мочи посредством адсорбции и осаждения тяжелыми металлами . . . . .	59
О химии фолликулярного гормона . . . . .	61
Глава 13. <i>Биологическое действие фолликулярного гормона (фолликулина)</i> . . . . .	65
Действие на половые органы кастрированных животных . . . . .	65
Действие фолликулина на половые органы инфантильных животных . . . . .	66
Действие фолликулина на половозрелых животных . . . . .	70
Действие фолликулина на слизистые оболочки матки человека и животных . . . . .	70
Действие фолликулина на половые органы старых животных . . . . .	72
Действие фолликулина на молочные железы . . . . .	72
Антимаскулинное действие фолликулина . . . . .	75
Глава 14. <i>Происхождение фолликулина. Гонадный, внегонадный и плацентарный фолликулин.</i> . . . .	76
Питание и фолликулин . . . . .	79
Глава 15. <i>Фолликулин в мужском организме</i> . . . . .	80
Массовое выделение фолликулина — характерное свойство самцов Equidae . . . . .	81
Семенники лошади и выработка фолликулина . . . . .	81
Гормональная диагностика пола у лошади по моче . . . . .	81
Биологическое действие гормона из мочи жеребца . . . . .	82

	Стр.
а) Действие на матку инфантильного кролика . . . . .	82
б) Действие на молочные железы . . . . .	84
в) Антимаскулинное действие . . . . .	85
Отношение мужского полового гормона к женскому . . . . .	85
Глава 16. Судьба фолликулярного гормона (фолликулина) в организме . . . . .	87
Выделение фолликулина в мочу после введения фолликулина . . . . .	88
Опыты с крысами . . . . .	88
Исследования у человека . . . . .	89
Опыты по восстановлению фолликулина мочи при помощи гидролиза . . . . .	91
Анализ всего животного после введения фолликулина . . . . .	92
Преобразование фолликулярного гормона в организме в гидрат гормона . . . . .	94
Опыты по восстановлению инактивированного в организме фолликулярного гормона . . . . .	94
Место инактивирования фолликулина в организме . . . . .	97
а) Кровь и фолликулин . . . . .	97
б) Кашица из органов и фолликулин . . . . .	98
Поведение безаот-фолликулярного гормона в организме . . . . .	100
Инактивирование фолликулина у холоднокровных (лягушка) . . . . .	102
Действие фолликулина на эффекторный орган при локальном применении . . . . .	102
Глава 17. Фолликулин и растения . . . . .	106
Опыты с гиацинтами и дрожжами . . . . .	106
а) Опыты с гиацинтами . . . . .	107
б) Опыты с дрожжами . . . . .	110
Глава 18. Гормон фолликула (фолликулин) и гормон желтого тела (прожестин) . . . . .	112
Глава 19. Гонадотропная функция передней доли гипофиза. Содержание гонадотропного гормона в гипофизе . . . . .	117
Качественное исследование передней доли на пролан . . . . .	119
У животных . . . . .	119
а) Передняя доля гипофиза коровы . . . . .	119
б) Передняя доля гипофиза быков . . . . .	120
Передняя доля гипофиза человека . . . . .	120
а) Женщина . . . . .	120
б) Передняя доля гипофиза мужчины . . . . .	120
Количественное исследование передней доли гипофиза у человека и животных . . . . .	120
Количественное исследование гормона передней доли (испытание на инфантильных мышах) . . . . .	121
Количественный анализ других частей гипофиза и мозга . . . . .	123
Пролан в промежуточной доле у крупного рогатого скота . . . . .	124
Пролан в ножке гипофиза у человека и крупного рогатого скота . . . . .	125
Пролан в задней доле гипофиза у человека и крупного рогатого скота . . . . .	127
Пролан в мозге человека . . . . .	127
Зрелость и пролан . . . . .	129
Глава 20. Взаимотношение между гонадотропными гормонами передней доли гипофиза и женскими половыми гормонами (фолликулин и прожестин) . . . . .	129
Механизм действия пролана (HVR I—III). Передняя доля гипофиза, как мотор половой функции . . . . .	129
Результаты гистологического исследования яичников после введения гонадотропного гормона передней доли гипофиза (имплантации) . . . . .	131
Механизм действия пролана (HVR I—III) . . . . .	133
Блютпункт . . . . .	137
Глава 21. Образование нескольких гонадотропных гормонов в передней доле гипофиза. Является ли гормон созревания фолликулов (пролан А) и лютеинизирующий (пролан В) различными гормонами? Един ли гормон? . . . . .	138
Передняя доля гипофиза и половая функция . . . . .	146
Глава 22. Гонадотропный гормон и разрыв фолликула . . . . .	148
Беременность у инфантильных животных после воздействия проланом . . . . .	151
Глава 23. Механизм действия пролана на эффекторный орган (интраовариальное применение) . . . . .	152
Глава 24. Тест для определения гонадотропных гормонов передней доли гипофиза . . . . .	155
Тест для гормона, вызывающего созревание фолликулов (пролан А) . . . . .	157
Тест для лютеинизирующего гормона (пролан В) . . . . .	157
Тест для пролана А и В . . . . .	158
Глава 25. Получение и химия гонадотропного гормона передней доли (пролана А и В) . . . . .	159
Получение пролана (А и В) из мочи беременных . . . . .	159
Получение пролана А и В из мочи небеременных . . . . .	162
Дальнейшие методы изучения пролана . . . . .	162
Химия пролана . . . . .	163
О стабильности пролана . . . . .	165
Указание на энзимную природу . . . . .	165
Глава 26. Идентичны ли гонадотропные гормоны из разнородного исходного материала? . . . . .	171
Классификация гонадотропных гормонов . . . . .	176
Глава 27. Биологическое действие гонадотропного гормона . . . . .	178
Действие пролана А на инфантильное животное . . . . .	178
Действие пролана А и В на инфантильное животное . . . . .	179
Действие пролана А и В на половозрелых животных при длительном введении . . . . .	183

	Стр.
Действие пролана на мужские половые органы . . . . .	185
Действие пролана на птиц и холоднокровных . . . . .	190
Действие фолликулина и пролана на органы размножения летучей мыши во время спячки . . . . .	192
Глава 28. Реактивирующее действие передней доли гипофиза на половой аппарат старых животных . . . . .	197
Глава 29. Лютеинизирующий гормон передней доли гипофиза, как тормоз оварияльной функции. Вызывание гравидных изменений гормоном передней доли гипофиза . . . . .	199
Гормональная стерилизация . . . . .	201
Глава 30. Овуляция во время беременности, прерывание беременности гонадотропным гормоном . . . . .	202
Прекращение беременности при помощи пролана . . . . .	206
Глава 31. О деградации изменений, вызванных проланом в яичнике . . . . .	207
Глава 32. Яйцо и гормон . . . . .	210
Опыты на кроличьих фолликулах, лишенных яиц . . . . .	212
Глава 33. Созревание и сегментация яиц млекопитающих . . . . .	215
Гипофизэктомия и созревание яйца . . . . .	217
Сегментация яйца . . . . .	218
Стимулирование созревания фолликулов проланом и сегментация яйца . . . . .	218
Глава 34. Передняя доля гипофиза — гонадотропная железа . . . . .	224
Глава 35. Беременность и гормон . . . . .	229
Фолликулярный гормон и гонадотропный гормон при беременности . . . . .	230
а) Фолликулин и пролан в яичнике при беременности . . . . .	230
б) Фолликулин и пролан в плаценте . . . . .	232
в) Фолликулин и пролан в крови при беременности . . . . .	232
г) Фолликулин и пролан в плоде . . . . .	233
д) Фолликулин и пролан в моче . . . . .	233
е) Распределение гормона при беременности . . . . .	235
ж) Исследование гормонов у беременных животных . . . . .	237
Пузырный занос, хорионэпителиома и пролан . . . . .	239
Механизм, направляющий действие гормона при беременности . . . . .	243
Глава 36. Плацента, как эндокринный орган . . . . .	245
Глава 37. Половой цикл и половой гормон у людей и животных . . . . .	250
Сравнительное исследование . . . . .	250
Глава 38. Клетки передней доли гипофиза и гонадотропный гормон . . . . .	255
Глава 39. Влияние пролана на структуру передней доли гипофиза . . . . .	259
Влияние пролана на переднюю долю кастрированных половозрелых животных . . . . .	259
Влияние пролана на переднюю долю гипофиза инфантильных грызунов . . . . .	260
Глава 40. Взаимодействие между передней долей гипофиза и яичником . . . . .	262
Гормональное регулирование оварияльной функции . . . . .	262
Фолликулин и лютеинизация . . . . .	263
Взаимоотношение половых гормонов . . . . .	265
Глава 41. Клинические гормональные анализы для определения в крови и моче фолликулина и пролана . . . . .	269
Определение фолликулина в крови . . . . .	269
Определение фолликулина в моче . . . . .	270
Определение пролана в крови . . . . .	271
Определение пролана в моче . . . . .	272
Глава 42. Картины полигормональных заболеваний . . . . .	272
Полигормональная аменоррея . . . . .	273
Полигормональное кровотечение . . . . .	275
Полигормональный климактерий . . . . .	276
Анализ климактерических приливов . . . . .	277
Глава 43. Гормон созревания фолликулов и оварияльная функция . . . . .	280
Выделение пролана в менструальном цикле . . . . .	280
Гормон созревания фолликулов и кастрация . . . . .	283
а) Хирургическая кастрация . . . . .	283
б) Рентгенокастрация . . . . .	286
г) NVH и парабоз . . . . .	286
Влияние трансплантации яичника и оварияльных гормонов на выделение гормона созревания фолликулов после кастрации . . . . .	288
Выделение пролана в старости . . . . .	289
Глава 44. Выделение пролана (преимущественно А) при опухолях . . . . .	291
Доброкачественные опухоли . . . . .	291
Карцинома гениталий женщины . . . . .	292
Экстрагенитальные карциномы у женщины . . . . .	294
Наличие гормона созревания фолликулов в крови при оварияльных расстройствах и злокачественных опухолях . . . . .	295
Гормон созревания фолликулов в ткани карциномы . . . . .	297
Количественное выделение пролана у больных опухолями . . . . .	299
Гормональная диагностика тканей путем определения присутствия пролана . . . . .	300
Глава 45. Пролан и злокачественные опухоли семенников . . . . .	301
Гормональная диагностика по моче, гидроцефальной жидкости и ткани опухоли . . . . .	301
Контрольные исследования на здоровых и больных мужчинах с половыми заболеваниями, сексуальными расстройствами и экстрагенитальной карциномой . . . . .	301

	Стр.
Исследования мужчин с карциномой половых органов, в особенности с опухолями семенников . . . . .	303
Злокачественные опухоли семенников с положительными HVR I—III в пативной моче . . . . .	304
Злокачественные опухоли с отрицательными HVR I—III в пативной моче и положительных HVR I—III в моче концентрированной осаднением в 5 раз . . . . .	304
Злокачественные опухоли семенников с положительной HVR I в пативной моче и положительных HVR I—III в моче, концентрированной осаднением в 5 раз . . . . .	304
Злокачественные опухоли семенников с положительной HVR I в пативной моче, но с отрицательными HVR II и III в моче, концентрированной осаднением в 5 раз . . . . .	305
Злокачественные опухоли с отрицательными HVR I—III . . . . .	305
Гормональный диагноз злокачественных опухолей по моче . . . . .	306
Гормональный диагноз злокачественных опухолей семенника по жидкости водянки яичка . . . . .	306
Гормональный диагноз злокачественных опухолей семенника по ткани опухоли . . . . .	308
Пролан в передней доле гипофиза при злокачественной опухоли семенника . . . . .	308
Пролоновая реакция и вид опухоли при злокачественной опухоли семенника . . . . .	308
Сравнение с наблюдениями о выделении гормона при злокачественной опухоли семенника, имеющимся в литературе . . . . .	309
Глава 46. Пролан и рост опухоли. Тормозящее влияние пролана на приевитую карциному у белой мыши . . . . .	314
Глава 47. Диагностическое значение фолликулиновой и HV-реакций . . . . .	320
Глава 48. Половые гормоны и обмен веществ . . . . .	321
Глава 49. Клиническое применение половых гормонов (фолликулин, пролан, прожестин) . . . . .	324
Фолликулин . . . . .	326
Действие фолликулина при перкутанном и ректальном введении его . . . . .	326
Дозировка и клиническое применение фолликулина . . . . .	326
а) Применение фолликулина при аменоррее . . . . .	330
б) Расстройство цикла . . . . .	334
в) Кровотечения . . . . .	334
г) Климактерий . . . . .	336
д) Стерильность . . . . .	337
е) Привычный аборт . . . . .	338
ж) Дальнейшие показания для применения фолликулина . . . . .	339
Пролан . . . . .	340
Действие при внутреннем (per os) применении . . . . .	340
Дозировка пролана . . . . .	341
Гонадотропное действие пролана на половые органы женщины . . . . .	344
Клиническое применение пролана . . . . .	345
а) Применение пролана при аменоррее . . . . .	345
б) Применение пролана при кровотечениях . . . . .	348
в) Применение пролана при опухолях придатков . . . . .	349
г) Дальнейшие показания для применения пролана . . . . .	351

## ПРИЛОЖЕНИЕ

Гормональная реакция на беременность по моче у человека и животных . . . . .	354
Гормональная диагностика беременности у женщины по обнаружению гонадотропного гормона в моче . . . . .	354
Научные основы гормональной реакции на беременность . . . . .	355
Техника гормональной реакции на беременность по моче (Оригинальный метод по Ашгейму-Цондеку) . . . . .	359
Быстрая реакция осаднения (FSR) (по Цондеку) . . . . .	362
Обезвреживание мочи эфиром (Б. Цондек) . . . . .	363
Эфирно-сахарный метод . . . . .	363
Титрация мочи при диагностировании патологически измененной беременности (пузырный занос, хориоэпителиома) . . . . .	365
Количественное определение пролана (спинномозговая жидкость, молоко) . . . . .	365
Качественное и количественное исследование тканей на содержание пролана после обезвреживания тканей . . . . .	366
Значение для диагноза хориоэпителиомы . . . . .	366
Реакции на беременность при аборте, смерти плода и внематочной беременности . . . . .	368
Ценность реакции на беременность . . . . .	370
Модификация гормональной реакции на беременность по моче . . . . .	371
а) Реакция на самцах животных . . . . .	371
б) Гиперемия и увеличение яичника, как тест-реакция . . . . .	372
в) Реакция на беременность на кроликах путем интравенозной инъекции мочи . . . . .	372
г) Реакция на беременность холоднокровных . . . . .	374
д) Диагностирование беременности по высушенной крови и трупной крови . . . . .	375
е) Химическая реакция на беременность . . . . .	376
Гормональная диагностика беременности по моче у животных . . . . .	377
Техника гормональной реакции на жеребость у кобыл . . . . .	379



	Стр.
2. <i>Гормон промежуточной доли гипофиза (интермедин)</i> . . . . .	383
Реакция эритрофоров (Э Р) гольяна, как тест . . . . .	384
а) Специфичность нашего теста . . . . .	386
б) Хроматофорная реакция у других видов рыб . . . . .	387
Интермедин в гипофизе . . . . .	388
а) Содержание интермедина в гипофизе у холоднокровных и теплокровных . . . . .	388
б) Содержание гормона в различных частях гипофиза. Образование гормона в промежуточной доле . . . . .	389
в) Содержание интермедина в гипофизе человека . . . . .	391
Интермедин в мозге человека . . . . .	392
Мозговая и спинномозговая жидкости . . . . .	393
Отсутствие интермедина в других органах и жидкостях тела . . . . .	394
Химия и получение интермедина . . . . .	396
а) Химия интермедина . . . . .	398
б) Отношение к адсорбентам и осаждающим средствам . . . . .	398
в) Отношение интермедина к кислотам и щелочам . . . . .	399
г) Диализ интермедина, окситоцина и вазопрессина . . . . .	400
д) Получение интермедина . . . . .	400
Биология интермедина . . . . .	402
а) Действие на пигментные клетки у холоднокровных . . . . .	402
б) Действие интермедина на пигмент . . . . .	403
в) Действие интермедина у теплокровных . . . . .	404
Идентичность меланофорного и эритрофорного гормона . . . . .	409

Редактор *Ф. Борисович.*  
Техред. *Т. Соколова.*  
Корректор *К. Зеглер.*

\*

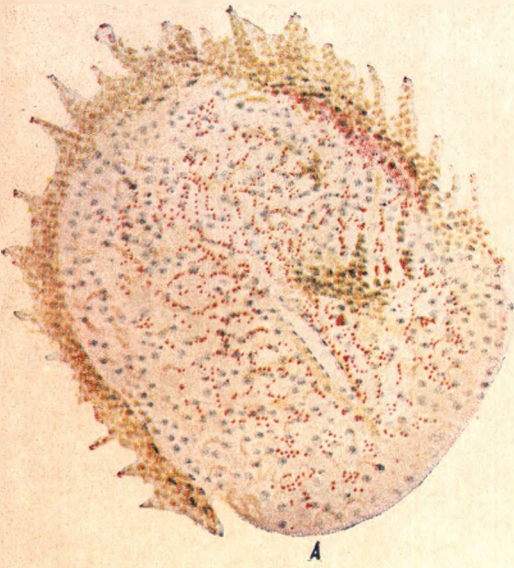
Тираж 3 000 экземпляров. 26 печатн.  
листов. +- вклейки  $\frac{3}{8}$  п. л. У. а. л.  
56,28. В 1 печатном листе 68900 знаков.  
Формат бумаги 72×108/ $\frac{32}{32}$ . Сдано в  
производство 11/VII 1937 г. Подписано  
в печать 9/XII 1937 г. Уполном. Глав-  
лита № Б-34538. Инд. 31 Г. СХГ 5780.  
Заказ № 1650.

Бумага Камского бумкомбината.

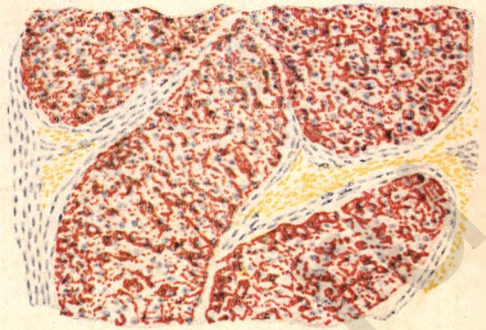
\*

Цена книги 11 р. 25 коп.  
Переплет 2 р.

2-я типография ОГИЗ'а РСФСР треста  
„Полиграфкнига“ „Печатный Двор“  
им. А. М. Горького, Ленинград,  
Гатчинская, 26.



A



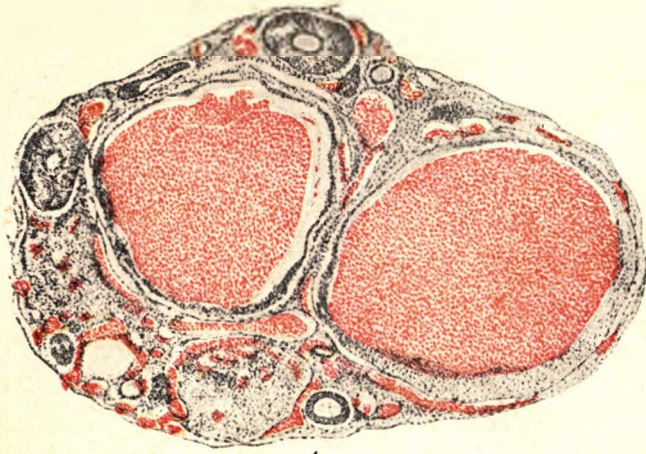
B



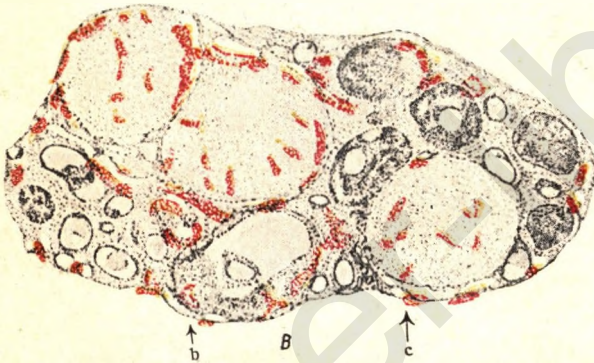
C

A—желтое тело в период расцвета. Окраска гематеином и суданом. Липоидов мало; биологически: положительно. B—желтое тело в период расцвета. Окраска гематеином и суданом. Обилие липоидов; биологически: положительно. C—corpus luteum graviditatis. Окраска гематеином и суданом. Жира мало; биологически: положительно.

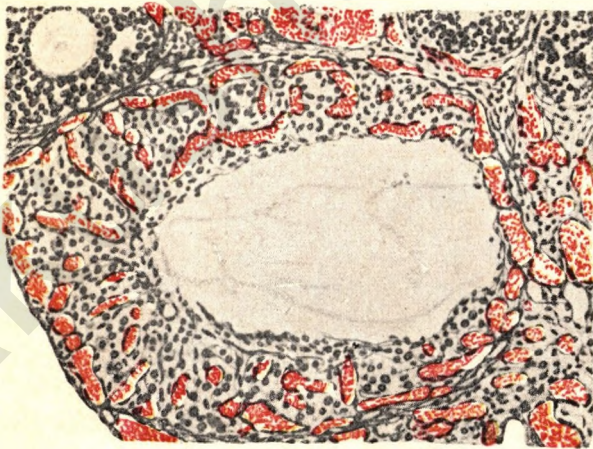




A



B

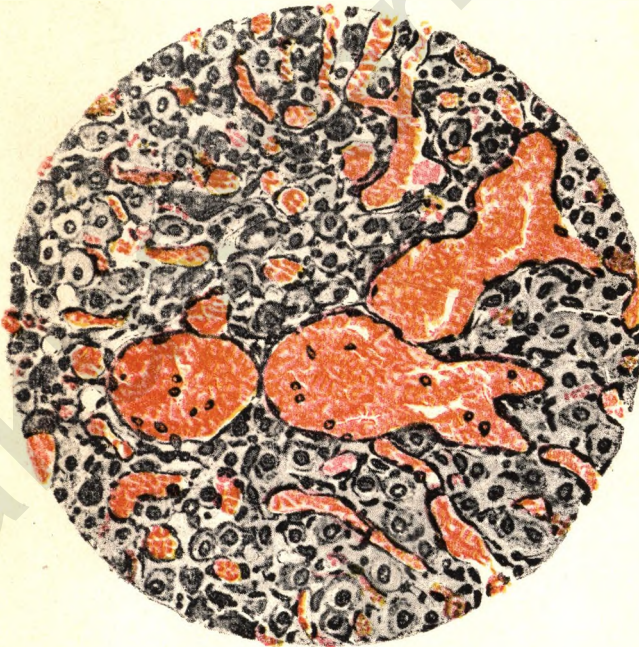


C

A—яичник инфантильной мыши через 72 часа после имплантации передней доли гипофиза. Два крупных, наполненных кровью фолликула. Блютпункты (HVR II) срав. табл. 5—II). B—яичник инфантильной мыши через 100 часов после имплантации передней доли гипофиза. Действие лютеинизирующего гормона (HVR I—пролан В). Многочисленные желтые тела (3 попали на срез), один фолликул с частичной лютеинизацией, сильная пролиферация клеток theca interna в мелком фолликуле (HVR—III), a—сильное развитие theca, b—частичная лютеинизация, c—желтое тело. C—яичник инфантильной мыши после имплантации передней доли гипофиза. Васкуляризированное желтое тело с полостью при сильном увеличении.



A



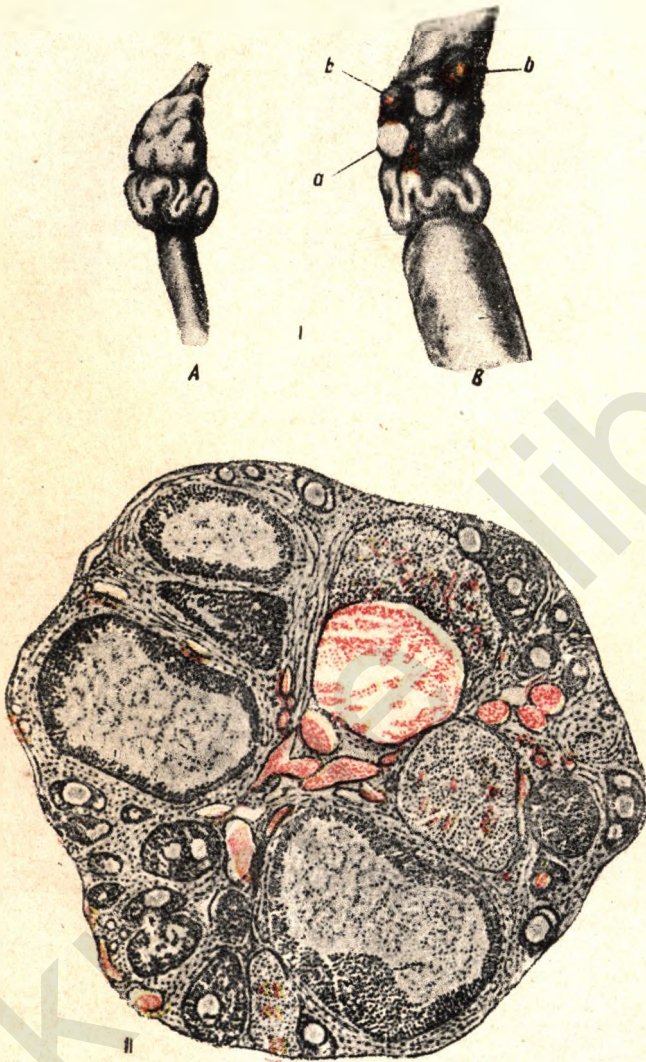
B

A и B—яичник инфантильной крысы, в возрасте 4 недель, после введения гонадотропного гормона передней доли (пролан). Васкуляризированные желтые тела.





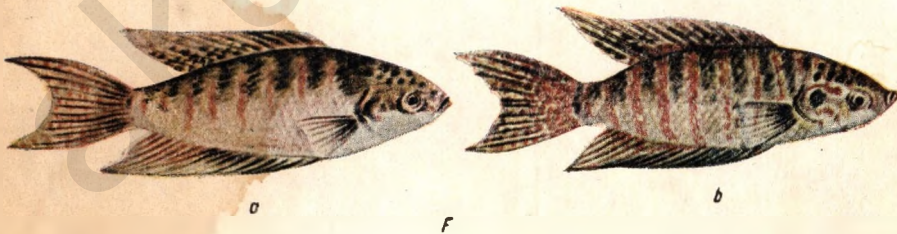
Максимально лютеинизированный яичник после хронического введения пролана. Окраска суданом



I — яичник инфантильной мыши при реакции на беременность. Отрицательная реакция (A) (яичник не увеличен); реакция положительная (B): *a* — желтое тело, *b* — блютпункт. Не передан желтоватый цвет желтого тела. Рисунок схематизирован.

II — HVR I—III в яичнике инфантильной мыши. Крупные фолликулы — отрицательная реакция на беременность. Фолликул наполнен кровью (блютпункт) — положительная реакция на беременность; желтое тело — положительная реакция на беременность.





#### Реакция на интермедию у голяна.

*a* — голян (*Phoxinus laevis*) 7 см длины. Контрольная рыба. *B* — голян после инъекции 1 единицы интермедины. Сверхающее пурпурно-красное окрашивание наступает у основания брюшных и грудных плавников. За анальным плавником штрихообразное покраснение. *C* — голян после инъекции 10 единиц интермедины. Покраснение не ограничивается основанием плавников, но образует широкую полосу, тянущуюся через грудь и брюшко. *D* — хроматофоры кожи голяна. Эритрофоры все сжались, в то время как меланофоры находятся в разных стадиях сокращения. *E* — хроматофоры голяна после инъекции экстракта задней доли гипофиза. Эритро- и меланофоры находятся в состоянии максимального расширения. *F* — расширение хроматофоров (особенно расширение эритрофоров) у микроподов после введения интермедины: *a* — контрольная рыба, *b* — после инъекции интермедины.