

Вплив синестролу на кров і кровотворні органи

К. П. Зак

Зміни крові, що їх спостерігало чимало клініцистів у хворих з різними порушеннями статеві сфери (евнухїдизм, інфантизм, хлороз), примусили їх уже давно висловити припущення про вплив статевих гормонів на функцію кровотворення.

Проведені тоді ж експериментальні дослідження (Н. М. Шустров і Х. Х. Владос, 1927; Н. Н. Іваненко-Чеповський, 1929; Н. І. Цветков, 1930; та ін.) з видаленням і додатковим пересадженням статевих залоз підтвердили висловлені припущення. Проте автори не надавали значення різниці в дії чоловічих і жіночих статевих гормонів. Недоліком дослідів з пересадженням залоз було й те, що при цьому не можна було виключити вплив на кров самої пересадки, тобто неспецифічної дії продуктів розпаду тканини залози.

Одержання жіночих статевих гормонів у чистому кристалічному вигляді і синтезування їх високоактивних аналогів дали можливість організувати більш точні експериментальні дослідження і провести відповідні спостереження в клініці, де естрогени застосовують з лікувальною метою.

Особливо великого поширення в клініці дістали синтетичні аналоги жіночого статевого гормону — синестрол, діетилстильбестрол та ін. завдяки високій активності цих препаратів, простоті їх одержання і можливості приймати *per os*.

Одночасно з опублікуванням значної кількості праць, присвячених успішному застосуванню синтетичних естрогенів у найрізноманітніших галузях медицини, з'явилися також повідомлення про випадки токсичної дії синтетичних естрогенів при застосуванні їх у значних дозах.

Експериментальні дослідження, які провели Арнольд із співробітниками, Тисловіц і Дінгеманзе, Кастродал, Бірбаум, Хелвіг і Мак-Брайд та ін., показали, що застосування синтетичного естрогену — діетилстильбестролу у великих дозах може пригнічувати функцію кровотворення.

Поряд з відносно великою кількістю повідомлень, присвячених застосуванню вітчизняного синтетичного естрогену — синестролу з терапевтичною метою, є дуже мало експериментальних досліджень, що стосуються фармакологічної дії синестролу, і майже зовсім нема робіт про токсичні властивості вітчизняного естрогену в експерименті і клініці.

Разом з тим нам відомі факти вираженої токсичної дії синестролу в жінок, які протягом певного часу були піддані систематичній дії великих доз синтетичного естрогену. Проведене під керівництвом дійсного члена Академії наук УРСР В. П. Комісаренка обслідування осіб, які були піддані дії синестролу, показало, що великі дози синестролу справляють токсичну дію на організм людини.

Ця токсична дія насамперед виявляється у появі симптомів, що вка-

зують на шкідливий вплив синестролу на центральну нервову систему, особливо на її вищі відділи, а також у повному розладі функції статевого апарата.

Детальне дослідження крові у цих жінок виявило анемію, лейкопенію з різкою еозинопенією і значне подовження часу кровотечі, який у

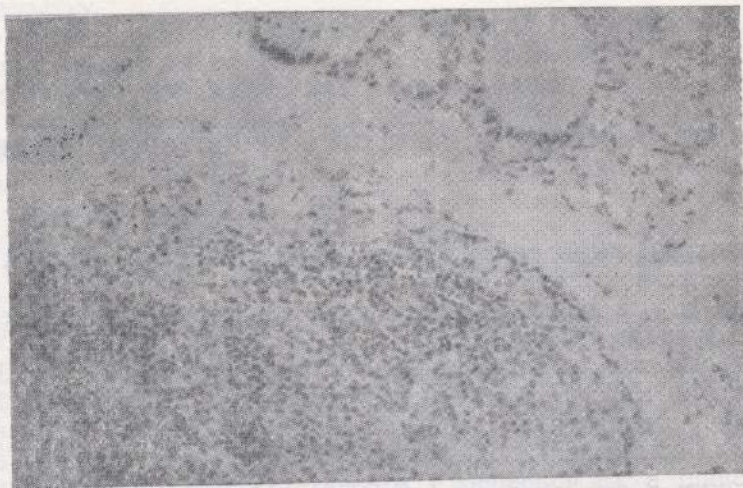


Рис. 1. Лімфатичний вузол. Нерівномірне розрідження вузла за рахунок лімфоїдних клітин. Мікрофото, мале збільшення.



Рис. 2. Лімфатичний вузол. Явища хроматотексису клітин і каріорексису ядер. Мікрофото, велике збільшення.

деяких з них становив 12—14 хв., тобто в середньому був втричі довший, ніж у нормі.

В зв'язку з виявленням змін крові у людей, підданих дії синестролу, нами були поставлені досліди для вивчення змін морфологічного складу периферичної крові й органів гемопоезу в динаміці у 125 самок білих мишей тримісячного віку під впливом тривалого систематичного введення різних доз синестролу.

Систематичне повторне введення мишам великих доз синестролу

спричиняє у них трофічні зміни шкіри, зниження ваги і, кінець кінцем, смерть. Менші дози викликають такий самий ефект при тривалішому їх застосуванні.

Введення 2 мг синестролу щодня, 1 мг через день через відносно короткий строк (15 днів) призводить до різкого зниження показників червоної і особливо білої крові, при повному зникненні з периферичної крові еозинофілів. Ін'єкції менших доз (0,1 мг через день, 0,01 мг через день і 0,001 мг раз на три дні) дають такі самі результати, але при тривалі-

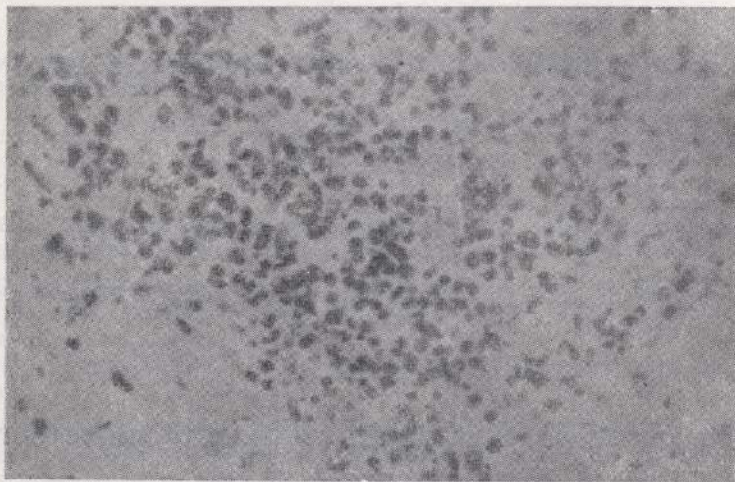


Рис. 3. Селезінка. Розпад ядер у центрі фолікулу. Мікрофото, велике збільшення.

шому застосуванні естрогену. Великі дози синестролу поряд із зниженням кількості гемоглобіну, еритроцитів, ретикулоцитів і лейкоцитів призводять до появи дегенеративних форм червоних і білих тілець в крові і токсичної зернистості в нейтрофілах.

Зменшенню кількості гемоглобіну, еритроцитів і лейкоцитів звичайно передують стадії їх підвищення, яка залежно від дози триває різний час: чим менша доза, тим триваліша ця стадія. Введення синестролу кастрованим мишам приводить до таких самих змін крові.

Три контрольні дослідження (тільки взяття крові; введення оливкової олії, яка є розчинником синестролу; імплантація кристалічного препарату) з усією переконливістю показали, що спостережувані зміни крові слід віднести виключно за рахунок синестролу.

При дослідженні кісткового мозку в мишей, у периферичній крові яких виявлялось погіршення показників червоної і білої крові, було встановлено порушення визрівання еритроїдного і міелоїдного рядів. Відзначалися також явища атрофії і надзвичайне збіднення кісткового мозку еозинофільними клітинними елементами. При тривалому введенні великих доз синестролу настає повна атрофія кісткового мозку із заміщенням кістково-мозкової порожнини кісткою.

У цих тварин було виявлено значне зменшення ваги селезінки і пахвинних лімфатичних вузлів у порівнянні з вагою зазначених органів у контрольних тварин. При мікроскопічному дослідженні селезінки і пахвинних лімфатичних вузлів були виявлені виражені атрофічні зміни цих органів з явищами розпаду основних клітинних елементів. Під впливом синестролу в селезінці і лімфатичних вузлах зменшується кількість лім-

фойдних елементів в результаті каріорексису їх ядер і хроматотексису клітин (рис. 1, 2, 3).

Отже, систематичне застосування значних доз синестролу справляє токсичну дію на органи гемопоєзу мишей, руйнує основні клітинні елементи і викликає розвиток у периферичній крові анемії та лейкопенії.

З усього викладеного випливає, що при застосуванні великих доз синестролу в умовах клініки необхідно строго контролювати зміни у периферичній крові.

ЛІТЕРАТУРА

- Шустров Н. В., Владос Х. Х., Клиническая гематология, 1927.
 Иваненко-Чеповский Н. Н., Об изменении общей лейкоцитарной реакции под влиянием внутренней секреции, Киев, 1929.
 Цветков Н. И., Влияние половых желез на кроветворные органы и периферическую кровь. Русск. физиол. журн., т. XIII, № 3, 1930, стр. 224.
 Arnold, Hamperl, Holtz, Junkmann und Marx, Archiv experiment. pathol. und pharmac., B. 186, Heft 1, 1937, S. 1.
 Tyslowitz a Dingemanse, Endocrinology, vol. 29, № 5, 1941, p. 817.
 Castrodale, Bierbaum, Helwig a Mac. Bryde, Endocrinology, vol. 29, № 3, 1941, p. 363.
 Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця Академії наук УРСР, лабораторія ендокринних функцій.

Влияние синэстрола на кровь и кроветворные органы

К. П. Зак

Резюме

Применение больших доз синэстрола у людей приводит к развитию анемии, лейкопении при резкой эозинопении и удлинению времени кровотечения.

Систематическое повторное введение больших доз синэстрола белым мышам (2 мг ежедневно, 1 мг через день) вызывает у них в течение относительно короткого времени атрофические изменения в органах гемопоэза (костный мозг, селезенка, лимфатические узлы), приводя к развитию анемии и резкой лейкопении. Эозинофилы вовсе исчезают из периферической крови.

Меньшие дозы (0,1 мг, 0,01 мг через день и 0,001 мг каждый третий день) вызывают тот же эффект, но при более длительном применении эстрогена.

Ввиду изложенного применять значительные дозы синэстрола в условиях клиники необходимо при постоянном строгом наблюдении за изменениями периферической крови.