

П. А. ВУНДЕР

**УСИЛЕНИЕ ТИРЕОТРОПНОЙ РЕАКЦИИ У ЦЫПЛЯТ
НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ МЕТИЛТИОУРАЦИЛА**

(Представлено академиком И. И. Шмальгаузенем 5 III 1948)

В основе действия сульфамидов, тиомочевины и ее производных на щитовидную железу лежит способность их тормозить синтез тироксина, что в свою очередь ведет к компенсаторному усилению выделения и выработки тиреотропного гормона. Однако многое в механизме действия ингибиторов синтеза тироксина остается неясным. Вызывает удивление та быстрота, с которой развиваются структурные изменения в щитовидной железе и увеличение ее веса при введении, например, тиомочевины или метилтиоурацила. Так, гипертрофия щитовидной железы у крысы становится значительной уже спустя 2 дня после введения тиомочевины ⁽¹⁾. Гистологические изменения достигают максимума через 3 дня ⁽²⁾. Таким образом, крыса, очень слабо реагирующая на введение тиреотропных препаратов, относительно рефрактерная к ним, оказывается очень чувствительной по отношению к эндогенному тиреостимулятору, выделяющемуся из гипофиза под влиянием тиомочевины или метилтиоурацила.

Наши опыты были поставлены на цыплятах в основном в возрасте 5 суток. Было проведено несколько экспериментов, в которых инъекция гипофизарного экстракта производилась на фоне введения метилтиоурацила, а также сульфидина. Результаты опытов с метилтиоурацилом приведены в табл. 1, 2 и 3, с сульфидином — в табл. 4.

Как видно из табл. 1, инъекция гипофизарного экстракта на фоне введения метилтиоурацила ведет к значительному усилению тиреотропной реакции. Лишь в опыте № 4 такой эффект не был получен, как и не было получено почему-то реакции на скормливание одного метилтиоурацила. Мы наблюдали явление усиления тиреотропного действия гипофизарного препарата и в том случае, когда метилтиоурацил и гипофизарный препарат вводились не одновременно, а в определенной последовательности (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что наибольший эффект усиления тиреотропной реакции у цыплят наблюдался тогда, когда введению гипофизарного препарата предшествовало скормливание метилтиоурацила. В случае же, когда метилтиоурацил вводился после окончания инъекций тиреотропного экстракта, этот эффект усиления гормональной реакции был выражен очень слабо. Как же объяснить обнаруженный феномен усиления тиреотропной реакции при комбинированном введении метилтиоурацила и тиреотропного экстракта?

Первое объяснение, которое раньше всего приходится выдвинуть, заключается в том, что явление усиления тиреотропной реакции есть результат суммирования двух тиреотропных эффектов, вызываемых каждым из комбинируемых агентов в отдельности. В свете этого предположения различие в степени усиления тиреотропного эффекта, которое было найдено в опытах с последовательным введением метилтиоурацила и гипофизарного экстракта, можно было объяснить тем, что эффективность действия метилтиоурацила была неодинаковой в разных

Таблица 1

№ опыта	Характер воздействия	Доза метилтиоурацила в день в мг	Доза гипофизарного экстракта в день в мг	Число цыплят	Средний вес щитовидной железы в мг	Вес щитовидной железы в мг на 100 г веса тела
1	Контроль	—	—	11	2,8	6,7
	Метилтиоурацил в течение 10 дней	5	—	9	4,2	9,8
	Гипофизарный экстракт в течение 5 дней	—	5	14	8,1	23,8
	Метилтиоурацил в течение 10 дней; начиная с 6-го дня по 10-й дополнительно гипофизарный экстракт	5	5	12	11,0	28,9
2	Контроль	—	—	6	2,9	7,0
	Метилтиоурацил в течение 5 дней	5	—	12	3,96	11,4
	Гипофизарный экстракт в течение 5 дней	—	2	12	9,4	26,4
	Метилтиоурацил в течение 5 дней + гипофизарный экстракт	5	2	12	13,0	36,7
3	Контроль	—	—	11	2,38	7,2
	Метилтиоурацил в течение 5 дней	10	—	11	3,0	8,15
	Гипофизарный экстракт в течение 5 дней	—	4	12	6,8	20,1
	Метилтиоурацил в течение 5 дней + гипофизарный экстракт	10	4	11	10,8	32,3
4	Метилтиоурацил в течение 5 дней	10	—	10	2,85	7,3
	Гипофизарный экстракт в течение 5 дней	—	4	10	8,9	23,6
	Метилтиоурацил в течение 5 дней + гипофизарный экстракт	10	4	7	8,8	23,5

Примечание. Метилтиоурацил вводился в виде водной суспензии с помощью зонда непосредственно в зоб, 2—3 раза в день.

Таблица 2

№ опыта	Характер воздействия	Доза метилтиоурацила в день в мг	Доза гипофизарного экстракта в день в мг	Число цыплят	Средний вес щитовидной железы в мг	Вес щитовидной железы в мг на 100 г веса тела
1	Метилтиоурацил в течение 5 дней	5	—	10	7,8	18,66
2	Гипофизарный экстракт в течение 5 дней	—	2	10	7,7	18,4
3	Метилтиоурацил в течение 5 дней; начиная с 6-го по 10-й один гипофизарный экстракт	5	2	11	12,9	30,0
4	Гипофизарный экстракт в течение 5 дней; начиная с 6-го дня по 10-й один метилтиоурацил	5	2	11	8,9	20,3

Примечание. Цыплята, использованные в этих опытах, были в возрасте 10 суток.

случаях. Именно, легко допустить, что метилтиоурацил обеспечивал большее выделение тиреотропного гормона в случае, когда он вводился в начале опыта первым, чем тогда, когда он скармливался в козце опыта после предварительных инъекций гипофизарного экстракта, который возможно, подавил тиреотропную активность гипофиза цыпленка.

Таблица 3

№ опыта	Характер воздействия	Доза метилтиоурацила в день в мг	Доза гипофизарного экстракта в день в мг	Доза тиреоидина в день в мг	Число цыплят	Средний вес цыпленка в мг	Вес щитовидной железы в мг на 100 г веса тела
1	Контроль	—	—	—	11	2,38	7,2
2	Метилтиоурацил в течение 5 дней + тиреоидин	10	—	10	15	2,7	8,28
3	Гипофизарный экстракт в течение 5 дней + тиреоидин	—	4	10	15	6,0	17,9
4	Метилтиоурацил в течение 5 дней + гипофизарный экстракт и тиреоидин	10	4	10	13	8,56	25,9

Однако из табл. 1 видно, что феномен значительного усиления тиреотропной реакции мы наблюдали несмотря на то, что тиреотропное действие одного метилтиоурацила было крайне незначительным (см. опыты 1, 2 и особенно 3). Противоречат приведенному объяснению также опыты, в которых тиреотропное действие метилтиоурацила было еще более ослаблено при помощи дачи опытным цыплятам тиреоидина 1 раз в день в дозе 10 мг (табл. 3).

Как видно из табл. 3, несмотря на то, что тиреотропная реакция, вызванная одним метилтиоурацилом, была очень низкой, если она вообще была, все же наблюдалось явление усиления тиреотропного действия гипофизарного экстракта. Правда, степень потенцирования в этих опытах была несколько менее резкой, чем в предыдущих опытах, в которых не вводился тиреоидин. Это может зависеть от того, что тиреоидин не только угнетает тиреотропную функцию гипофиза, но и тормозит действие тиреотропного гормона на щитовидную железу, что было найдено многими исследователями в опытах на морских свинках, воробьях и наблюдалось нами также в опытах на цыплятах (3, 4).

Принимая во внимание приведенные опыты, мы склоняемся к выводу, что явление усиления тиреотропной реакции при комбинированном введении метилтиоурацила и гипофизарного экстракта обусловлено не только суммацией двух тиреотропных эффектов, но и повышением реакции щитовидной железы на тиреотропный гормон. Повышенная же реакция щитовидной железы на тиреотропный гормон в свою очередь может зависеть от того, что в условиях резкого обеднения крови тироксином (эффект метилтиоурацила) повышается реактивная способность щитовидной железы. Кроме того, тиреотропный гормон в таких условиях дольше задерживается в организме, что тоже приводит к усилению тиреотропного действия.

Не исключена возможность, что описанное в этой статье усиление тиреотропной реакции у цыплят под влиянием метилтиоурацила аналогично явлению усиления гонадотропной реакции у крыс, бывших под воздействием этого же препарата (5). Как показал наш анализ, такое усиление гонадотропной реакции есть результат удлинения времени пребывания гонадотропного гормона в организме под влиянием блокады функции щитовидной железы метилтиоурацилом (5).

В свете этого предположения наш опыт с последовательным введением гипофизарного препарата и метилтиоурацила нужно было бы объяснить следующим образом. Когда вначале вводился метилтиоурацил, а потом тиреотропный препарат, метилтиоурацил создавал условия, бла-

гоприятные для последующего действия тиреотропного гормона. Отсюда явление усиления тиреотропной реакции. В том же случае, когда вначале вводился тиреотропный препарат, а затем уже метилтиоурацил, четкого усиления тиреотропного эффекта ожидать было трудно, поскольку у цыплят тиреотропный препарат обычно быстро выводился из кро-

Таблица 4

Характер воздействия	Доза сульфидина в день в мг	Доза гипофизарного препарата в день в мг	Число цыплят	Средний вес щитовидной железы в мг	Вес щитовидной железы в мг на 100 г веса тела
Контроль	—	—	5	3,4	7,7
Сульфидин в течение 10 дней	100	—	5	3,4	7,5
Сульфидин в течение 10 дней; начиная с 6-го дня по 10-й дополнительно гипофизарный экстракт	100	5	15	7,79	20,5
Гипофизарный экстракт в течение 5 дней	—	5	12	11,1	23,35
Контроль	—	—	6	2,8	9,15
Сульфидин в течение 5 дней	100	—	7	3,9	12,5
Гипофизарный экстракт в течение 5 дней	—	2	12	5,0	16,7
Сульфидин в течение 5 дней + гипофизарный экстракт	100	2	15	5,12	17,18

Примечание. Сульфидин вводился в виде водной или глицериновой суспензии непосредственно в зоб при помощи зонда, 2 раза в день.

развивающейся тиреотропной реакции при введении, например, метилтиоурацила крысам и другим животным является то, что тиреотропный гормон, выделяющийся усиленно из гипофиза, находит у таких животных более благоприятные, чем обычно, условия для своего действия. Это может быть связано или с сенсбилизацией щитовидной железы по отношению к гормону, или с удлинением времени пребывания тиреотропного фактора в организме животных с выключенной функцией щитовидной железы. В обоих случаях в усилении действия тиреостимулятора немалую роль должно играть падение концентрации тироксина в крови, вызываемое метилтиоурацилом*.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ С. MacKenzie and J. MacKenzie, *Endocrinol.*, **32**, 185 (1943). ² Я. Кабак и А. Рабкина, *Бюлл. эксп. биол. и мед.*, **20**, 61 (1945). ³ М. Aron, *Compt. rend. Soc. de Biol.*, **104**, 96 (1930). ⁴ D. Miller, *J. Exper. Zool.*, **80**, 259 (1939). ⁵ П. Вундер и В. Лапшина, *ДАН*, **58**, 1857 (1947). ⁶ П. Вундер, *ДАН*, **34**, 259 (1942). ⁷ A. Albert, R. Rawson, C. H. Riddell, P. Merrill and B. Lennon, *Endocrinol.*, **40**, 361 (1947).

Саратовский государственный университет
им. Н. Г. Чернышевского

Поступило
1 III 1948

* В недавно появившейся статье А. Альберта с сотрудниками (⁷) также констатируется факт усиления тиреотропного действия гипофизарных препаратов под влиянием тиоурацила и некоторых других антитиреоидных веществ в опытах на цыплятах. Авторы склонны видеть причину этого явления в активации и реактивации тиреотропного гормона под влиянием ингибиторов синтеза тироксина.