

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

А. А. ВОИТКЕВИЧ

**ЗАВИСИМОСТЬ РЕАКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МОРСКИХ
СВИНОК НА ТИОУРЕАТ ОТ СОСТОЯНИЯ ГИПОФИЗАРНО-
ТИРЕОИДНОГО КОМПЛЕКСА**

(Представлено академиком Л. А. Орбели 28 VII 1948)

У животных разных систематических групп имеются различия в тиреотрофной активности гипофиза (³). Из числа изученных до настоящего времени позвоночных наиболее высокая тиреотрофная активность гипофиза отмечена у млекопитающих и некоторых земноводных в сравнении с птицами и рептилиями. Не все представители данного класса обладают тождественными показателями активности гипофиза. В пределах каждого класса позвоночных можно наметить две основные группы животных, отличающиеся характером своего развития. Эмбриональное развитие животных одной группы не завершается полной дифференцировкой организма. Напротив, животные другой группы обладают способностью к активному образу жизни уже с первых дней появления на свет, но имеют менее высокую энергию роста в постнатальный период. Именно у животных последней группы дифференцировка основных эндокринных органов завершается рано — во второй половине эмбрионального развития. Как правило, в дефинитивном состоянии эти животные обладают относительно низким показателем тиреотрофной активности гипофиза. В биологическом тесте было установлено, что гипофиз взрослых белых крыс содержит тиреотрофной субстанции в 10 раз больше, чем гипофиз морских свинок, а гипофиз голубей в 4 раза активнее гипофиза кур. При видовой разнице в активности гипофиза количество гормонального начала в одинаковых по объему кусочках щитовидных желез мало отличается у взрослых животных разных видов.

В наших работах была выявлена закономерная зависимость между величиной реакции щитовидной железы при введении тиюреатов и видовым показателем тиреотрофной активности гипофиза (^{2,3}). Связь между эффектом действия тиюреата и активностью гипофиза была также установлена в экспериментах на животных разного возраста одного и того же вида (белые крысы). С возрастом становится меньше величина, представляющая отношение веса гипофиза к весу щитовидной железы. При относительно одинаковых дозах тиюреата реакция щитовидной железы с возрастом уменьшалась.

Видовые особенности выявились не только в различной степени реакции тиреоидного аппарата на тиюрацил, но и в полном отсутствии таковой у некоторых форм, например у морских свинок. Это явление, повидимому, должно быть поставлено в связь с исключительно низкой тиреотрофной активностью гипофиза морских свинок. Если, действительно, наступление реакции щитовидной железы определяется уровнем обогащенности организма тиреотрофином, то искусственное повышение

концентрации гормона должно создать условия для проявления этой реакции и у тех животных, у которых она в норме отсутствует. Не исключено также, что реакция щитовидной железы может быть вызвана и на ранних стадиях онтогенеза при количественно ином отношении между гипофизом и щитовидной железой. Такого рода посылки явились основанием для постановки опытов с введением тиюреаата морским свинкам в период эмбриогенеза и в первые дни постнатальной жизни, а также и взрослым особям на фоне искусственного обогащения гуморальной среды тиреотрофином.

В опытах на белых крысах и на собаках нами было показано, что тиюреааты и сульфамиды проникают в зародыш через плаценту, а в постнатальный период развития передаются с материнским молоком,

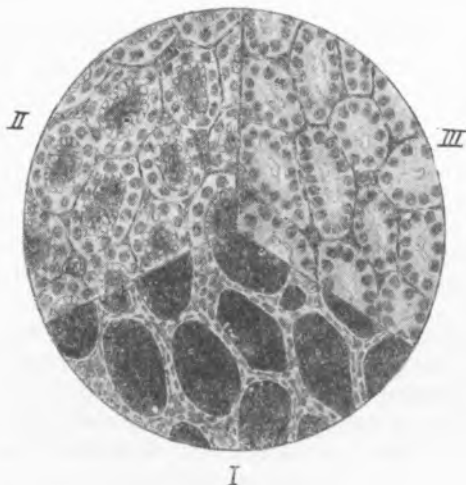


Рис. 1. Микроструктура щитовидных желез морских свинок: I — новорожденной контрольной, II — новорожденной от самки, получавшей 10 дней тиюурацил, III — 10-дневной (10 дней беременности и 10 дней лактации — дача тиюурацила)

вызывая при этом характерные изменения в щитовидной железе плода (2, 4, 5). Исходя из этих данных, мы давали беременным морским свинкам вместе с пищей тиюурацил из расчета 1% к весу сухого корма. Всего под опытом находилось 14 самок, родивших позже 32 детеныша. Введение препарата отдельным животным начиналось неодновременно, а именно, за 3—20 дней до родов. Щитовидные железы новорожденных животных (как и самих самок) взвешивались и подвергались гистологическому изучению. У 5 самок было оставлено по одному детенышу, которые были забиты через 10 дней.

Щитовидные железы контрольных животных соответствующего возраста служили для сравнения.

У самок, получивших тиюурацил в последний период беременности, не отмечено изменений в размерах и микроскопическом строении их собственных щитовидных желез. В то же время обнаружилось влияние тиюурацила на развивающийся плод. Эффект находился в прямой зависимости от продолжительности введения препарата. Дача тиюурацила только в течение последних 3 дней беременности не отразилась заметным образом на общей дифференцировке новорожденных, а равным образом и на состоянии их щитовидных желез.

В опытах, где продолжительность введения тиюурацила составила 8—10—12 дней, было отмечено некоторое торможение в общем развитии плода. Так, вес новорожденных морских свинок, матери которых получали 10 дней тиюурацил, был на 27% меньше нормы. Щитовидные железы этих животных были увеличены более чем в 2 раза в сравнении с контролем (28,6 мг, при перерасчете на 100 г веса тела, против 13,5 мг в норме). Микроскопическая картина щитовидных желез демонстрировала состояние гиперфункции: повышенная васкуляризация, клетки эпителия высокие (4,71 μ против 3,02 μ в норме), коллоид фолликулов сильно вакуолизирован (рис. 1). Гиперпластические изменения в щитовидных железах новорожденных морских свинок проявились все же в меньшей степени, чем у новорожденных крыс и собак, матери ко-

торых в заключительный период беременности подвергались действию тиюрацила. Признаки гиперплазии в щитовидной железе прогрессировали, если наблюдения и экспериментальное воздействие продолжались и после рождения. На 10-й день постэмбрионального периода гиперпластические явления в щитовидной железе становились предельными, т.е. достигалась та степень изменений, которая обнаруживалась у крыс в аналогичных условиях эксперимента. Вес щитовидных желез молодых морских свинок в этом случае достигал 37,4 мг (в норме 13,5 мг), высота тиреоидного эпителия равнялась 9,96 μ , внутренний диаметр фолликулов уменьшался до 12,06 μ (против 29,84 μ в норме) в связи с полным запустеванием фолликулов и частичным спадением фолликулярных стенок. В результатах экспериментов нашло свое подтверждение предположение о возможности получения типичного эффекта (гиперплазии щитовидных желез морских свинок) от введения тиюрацила в поздний период беременности и в начале лактации. Заметим также, что увеличение продолжительности введения тиюреата беременным животным свыше 20 дней сопровождалось, как правило, выкидышами.

Далее были проведены эксперименты на взрослых стерильных морских свинок (средний вес около 550 г). Морские свинки были разделены на 4 серии, по 5 особей в каждой. Животные 2 серий получали в течение 5 дней инъекции тиреотрофного гормона. Гормон был приготовлен из свежих гипофизов методом, который неоднократно был описан ранее (¹, ⁶). Дозировка гормона была невелика (0,2 см³ в день), так как при использовании более эффективных доз реакция щитовидных желез на тиреотрофин могла оказаться настолько значительной, что возможное действие тиюрацила вовсе бы не проявилось. Животные первой серии подвергались действию одного тиреотрофина. Во второй серии животные переводились на диету с добавлением тиюрацила (1% к весу сухого корма) через 2 дня от начала введения тиреотрофина*. Дача тиюрацила продолжалась 10 дней. Животные третьей серии получали в течение такого же срока только один тиюрацил. Четвертая серия была представлена контрольными морскими свинками. Через 10 дней от начала опыта все животные были одновременно убиты, щитовидные железы взвешены и подвергнуты гистологическому исследованию.

В результате этих опытов было установлено, что введение тиюрацила на фоне предшествующей дачи тиреотрофина оказалось более эффективным, чем введение одного тиреотрофина (один тиюрацил вообще не вызывал каких-либо изменений в щитовидных железах морских свинок). Вес щитовидных желез у морских свинок с комбинированным воздействием превышал норму на 60—80%, тогда как под влиянием одного тиреотрофина гипертрофия железы составила лишь 20—35%. Показательны данные о микроскопическом строении щитовидных желез. Высота эпителия щитовидных желез в комбинированной серии составила, в среднем, 8,14 μ , при даче тиреотрофина 4,88 μ , при введении одного тиюрацила 2,98 μ , в контроле 3,60 μ .

В дополнительных опытах, проводившихся на более молодых морских свинках (средний вес 230 г), комбинированное воздействие оказалось еще более эффективным, чем на животных старшего возраста. Кроме того, можно отметить, что при весьма продолжительном кормлении морских свинок одним тиюрацилом (3 животных получали препарат 80 дней) наблюдалось небольшое увеличение щитовидных желез, обнаруживших в микроскопическом строении признаки усиления функции.

* Ранее были предприняты опыты по введению морским свинкам тиюрацила и комбинации с тиреотрофином. Сопоставление производилось с серией морских свинок, получавших один тиюрацил (⁶).

Заканчивая оформление данной работы, мы познакомились с только что опубликованной работой М. С. Мицкевича (⁷), в которой приведены обстоятельные данные о влиянии метилтиоурацила на общее развитие и щитовидную железу кроликов в период эмбриогенеза. Полученные автором результаты близки к тем, какие были установлены нами в опытах на крысах и собаках*. Необходимо напомнить, что по характеру эмбрионального развития кролики, крысы и собаки существенно отличаются от морских свинок. К концу эмбрионального периода гипофизарно-тиреоидный комплекс у морских свинок является вполне дифференцированным в отличие от одноименных желез у кроликов, крыс и собак. Тиреотрофная активность гипофиза морских свинок к моменту рождения имеет незначительную величину, которая уменьшается по мере дальнейшего развития животного. Компенсаторная реакция щитовидной железы на сдвиги в гуморальной среде, обусловленные тироурацилом, не реализуется у морских свинок в дефинитивном состоянии в связи с недостаточностью тиреотрофина в организме. На ранних стадиях онтогенеза, в условиях большой лабильности дифференцирующегося тиреоидного аппарата и относительно высокой тиреотрофной активности гипофиза, а также в более поздний период жизни, в условиях экспериментального введения тиреотрофина, может быть вызвана активация щитовидной железы при насыщении организма тироуреатом.

Казахский медицинский институт
им. В. М. Молотова
Алма-Ата

Поступило
8 IV 1948

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ А. А. Войткевич, ДАН, 26, 414 (1940). ² А. А. Войткевич, ДАН, 59, 2135 (1947). ³ А. А. Войткевич, Физиол. журн. СССР, 23, 791 (1947). ⁴ А. А. Войткевич, Вестн. Акад. мед. наук СССР, 5, 5 (1947). ⁵ А. А. Войткевич, Вестн. АН Каз. ССР, 36, 27 (1948). ⁶ Я. М. Кабак, Практикум по эндокринологии, М., 1945. ⁷ М. С. Мицкевич, ДАН, 59, 1033 (1948). ⁸ R. H. Williams, A. R. Weinglass and G. A. Kay, Am. J. Med. Sci., 207, 701 (1944).

* В опытах с введением тироурацила собакам и крысам мы констатировали у новорожденных полное отсутствие коллоидной субстанции в фолликулах железы. У подопытных крольчат, в работе Мицкевича, фолликулярный коллоид имеется, хотя и в вакуолизированном состоянии.