

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

А. А. ВОЙТКЕВИЧ

**УГНЕТЕНИЕ СУЛЬФАМИДАМИ И ТИОУРАЦИЛОМ ЭНДОКРИННЫХ
ФАКТОРОВ, КОНТРОЛИРУЮЩИХ РОСТ ОРГАНИЗМА**

(Представлено академиком Л. А. Орбели 1 III 1947)

Ведущая роль в гормональной индукции процесса постэмбрионального развития позвоночных принадлежит гипофизу, который продуцирует гормон роста, а также начало, обладающее стимулирующим влиянием на другие эндокринные органы и, в частности, на щитовидную железу. Отрицательное влияние различных факторов на общее развитие, повидимому, не может быть осуществлено в том случае, если не затрагивается функция железистой доли гипофиза. Экспериментальное выключение гипофиза имеет следствием отсутствие в гуморальной среде непосредственного активатора ростовых процессов, а также угнетение функции тиреоидного аппарата. При удалении щитовидных желез в микроструктуре гипофиза происходят изменения, указывающие на ослабление и даже на утрату функции, связанной с образованием гормона роста. Следовательно, нарушение каждого из звеньев тиреоид-гипофизарного комплекса закономерно приводит к торможению общего развития организма, примерно в такой же степени, как при одновременном нарушении функции обоих звеньев.

Установленное впервые три года назад гойтерогенное действие сульфамидов, тиомочевины и тиоурацила^(3,4,8) подверглось детальному изучению в многочисленных работах последнего времени^(5-7,9). Под влиянием упомянутых веществ щитовидные железы животных, в частности белых крыс, в короткий срок гипертрофируются и приобретают все признаки, типичные для состояния гиперплазии. Тиреоидная ткань теряет гормональную субстанцию, показателем чего является резкое снижение концентрации иода⁽⁵⁾ и полная утрата биологически активного начала⁽²⁾. В железистой доле гипофиза подопытных животных наблюдается редукция оксифилов и увеличение числа базофильных клеток⁽⁴⁾. В условиях усиленной экскреции трофной субстанции из гипофиза обогатенность последнего тиреотрофным началом, по нашим наблюдениям, несколько превышала норму. Уровень основного метаболизма у подопытных животных резко понижался. Все эти признаки показывают, что под влиянием сульфамидов и тиоурацила в балансе гуморальных факторов организма возникают отношения, которые типичны и для тиреоидектомированных животных. Учитывая механизм действия сульфамидов и тиоурацила, допустимо было предположение, что при введении их молодым животным следовало ожидать нарушения общего развития в той же степени, как и при тиреоидектомии.

В наших опытах молодые крысята воспитывались на полноценном рационе с добавлением сульфидина, сульфазола и тиоурацила. В опыт были взяты несколько пометов крысят вскоре после рождения (на 10-й день), т. е. в период естественного вскармливания материнским моло-

ком. Таким образом, в первый период опытов крысята питались молоком крыс, получавших с пищей тот или иной препарат. Диета состояла из пшеничной муки, небольшого количества отрубей, сырого мяса, зелени, рыбьего жира, минеральных ингредиентов и коровьего молока. В этот рацион для крысят опытных серий добавлялся препарат из расчета 1% к весу сухого корма. В дополнительных сериях, наряду с сульфамидами и тиоурацилом, подмешивался порошок сухой щитовидной железы, дозировка которого с возрастом животных увеличивалась, составляя к концу второго месяца жизни 0,3% сухой диеты. В опытах были использованы 61 крысенок, из них получили сульфидин 24, сульфазол 8, тиоурацил 12, на комбинированном рационе с добавлением тиреоидина находились 7, контрольных крысят было 10.



Три крысы (♀ ♀) одного помета в возрасте 120 дней: налево — контрольная, направо — получавшая сульфазол, в середине — находившаяся на диете с тиоурацилом

После периода естественного вскармливания все крысята приобретали способность к самостоятельному питанию и подвергались тем самым непосредственному действию препаратов. В течение четырех месяцев крысята периодически взвешивались. К концу первого месяца имела место гибель нескольких крысят, рост которых испытал наибольшее торможение. Эндокринные железы погибших животных, а также животных, убивавшихся через разные интервалы времени, взвешивались, затем фиксировались, подвергаясь гистологической обработке. В нескольких случаях определялось содержание гормональной субстанции в ткани гипофиза и щитовидных желез. Для тестирования, как и ранее, применялся биологический метод, в котором тестобъектом служили личинки бесхвостых амфибий ⁽¹⁾.

Крысята, получавшие сульфидин, сульфазол и тиоурацил, обнаружили отчетливое отставание в росте уже вскоре после перехода на самостоятельное питание. Торможение роста сохранилось до конца периода наблюдений. В большей степени торможение роста имело место в той серии, где в обычную диету добавлялся сульфидин. Следует отметить, что сульфидин в сравнении с двумя другими препаратами оказался наиболее токсичным, показателем чего явился наибольший процент гибели крысят в этой серии. Отчетливое торможение общего роста, но несколько менее значительное, чем в предыдущей серии, было обнаружено под влиянием тиоурацила. Крысята, получавшие тиоурацил, в первую половину опыта росли несколько лучше, но позже отстали в своем росте даже в сравнении с крысятами, получавшими сульфидин. Из трех препаратов наименьшую депрессию общего роста вызвал сульфазол, но и в этом случае депрессия роста была очень значительна. Показательны средние данные по весу крысят к концу четвертого месяца наблюдений. Контроль — 184 г, тиоурацил — 48 г, сульфидин — 54 г и сульфазол — 72 г (см. рис.). Отметим

также, что в дополнительных сериях, где, наряду с сульфидином и тиоурацилом, крысы получали тиреоидин, развитие и размеры животных мало отличались от нормы (175 и 163 г).

В параллель с торможением роста у подопытных животных было отмечено нарушение общего развития, которое выявилось в ряде признаков, связанных с дифференцировкой организма. Отмечено резкое торможение в развитии скелета. Вялость мышечной системы проявилась в ограниченности движений подопытных животных. Торможение в развитии волосяного покрова было очень значительно, так что в некоторых местах под редкими ювенальными волосками была видна кожа. При сравнении внутренних органов было отмечено значительное увеличение селезенки в опыте. Половая система у подопытных крысят находилась в инфантильном состоянии. Вес семенников у подопытных крысят был в 5 раз меньше, чем у контрольных, а разница в весе семенных пузырьков была еще более значительна. В поведении подопытных животных были отмечены все признаки кретиноидного инфантилизма. Большой интерес представляют данные по весу и микроструктуре щитовидных желез и железистой доли гипофиза. Гипофиз подопытных крысят имел относительный вес в $2-2\frac{1}{2}$ раза больший чем в контроле. Признаки базофильного перерождения были отчетливо представлены в его микроскопическом строении. Феномен гипертрофии щитовидных желез был обнаружен вскоре после перехода молодых животных на самостоятельное питание. В последующий период гипертрофия органа постепенно прогрессировала. На протяжении всего времени наблюдений вес щитовидных желез в опыте во много раз превышал вес одноименного органа в контроле. Через 60 дней от начала опыта вес щитовидных желез в контроле (на 100 г веса тела) составил 9,8 мг, в сульфидиновой серии 108,3 мг, в тиоурациловой 96,2 мг, в сульфазоловой 81,3 мг. В микроскопическом строении щитовидных желез контрольных крысят не отмечено каких-либо отклонений от нормы. Тиреоидная ткань у крысят, получавших сульфидин, тиоурацил и сульфазол, имела очень близкое строение. Ткань щитовидных желез была, как правило, образована эпителиальными тяжами, между которыми была представлена сильно развитая сеть кровеносных сосудов. Типичное для нормы фолликулярное строение тиреоидного органа не наблюдалось у подопытных животных. В биологическом тесте тиреоидная ткань оказалась полностью инактивной. При имплантации головастикам она не вызывала какого-либо ускорения метаморфоза, более того, — в ряде случаев было даже отмечено некоторое торможение естественного метаморфоза. Щитовидные железы контрольных животных обладали сильным метаморфогенным действием. Еще более значительный биологический эффект был получен при тестировании тиреоидной ткани от крысят, получавших тиреоидин одновременно с сульфидином или тиоурацилом.

Нами был получен такой же эффект торможения роста и развития молодых животных, как и в результате тиреоидэктомии (¹⁰). Отсутствие тиреоидного гормона в гуморальной среде крыс, получавших сульфидин, сульфазол и тиоурацил, может быть полностью компенсировано при введении препарата щитовидной железы извне. Изменения, наблюдавшиеся нами в развитии животных, подтверждают данные, полученные ранее Hughes (⁶) в его опытах с тиоурацилом.

Как объяснить феномен кретинизма у молодых животных под влиянием сульфамидов и тиоурацила? Возможно допущение, что у наших подопытных животных происходило нарушение в балансе гуморальных факторов, устранение которого возможно только при сохранении некоторого минимума в притоке тиреоидного гормона. Под влиянием сульфамидов и тиоурацила активируется тиреотрофная функция гипофиза и в результате этого обнаруживается типичный эффект гипер-

плазии и гипертрофии щитовидных желез. Признаки гиперплазии тиреоидного аппарата являются результатом стимулирующего влияния со стороны гипофиза, вследствие чего запас гормонального начала интенсивно выводится из железы в кровь. Все эти признаки отмечены в тиреоидах животных, получавших сульфамиды и тиоурацил. В то же время в гуморальной среде этих животных не наблюдается состояния гипертиреоза. Напротив, наступает противоположное состояние, которое может быть определено, как состояние атиреоза. Эти данные позволяют нам сделать заключение, что сульфамиды и тиоурацил обладают способностью инактивировать активное начало в момент поступления его из щитовидной железы в гуморальную среду организма. В этих условиях в организме очень быстро создается перманентный дефицит тиреоидного гормона. Компенсаторные явления в тиреоиде, как бы они значительны ни были, не в состоянии поднять уровень гормона щитовидной железы до нормы. Следствием этого является функциональное истощение тиреоидной ткани при атиреоидном состоянии гуморальной среды. В нашем объяснении нет противоречий с явлениями, отмеченными в дополнительных сериях опытов, где, наряду с сульфамидами и тиоурацилом, животным давался тиреоидин. Вполне допустимо предположение, что готовый препарат или гормон несколько отличается по своей химической природе от активного начала, поступающего из железы непосредственно в кровь.

Эффект депрессии общего развития молодых животных, получавших сульфамиды или тиоурацил, может быть в одинаковой степени поставлен в зависимость как от истощения щитовидных желез, так и от изменения функции железистой доли гипофиза. У подопытных животных отмечена редукция тех секреторных элементов гипофиза (эозинофилы), которые образуют гормон роста. Следовательно, у подопытных животных имела место одновременная редукция основных факторов, контролирующих рост молодого организма, а именно гормона роста гипофиза и гормонального начала щитовидной железы.

Институт краевой патологии
Академии Наук Казахской ССР и
Казахский медицинский институт
г. Алма-Ата

Поступило
16 X 1946

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ А. А. Войткевич, Физиол. журн. СССР, **31**, 332 (1945). ² Я. М. Кабак и А. Фридман, ДАН, **51**, 735 (1946). ³ E. B. Astwood, J. Sullivan, A. Bissel and R. Tyslowitz, *Endocrinol.*, **32**, 210 (1943). ⁴ E. B. Aswood and A. Bissell, *Endocrinol.*, **34**, 282 (1944). ⁵ A. L. Franklin, S. R. Lerner and I. L. Chaikoff, *Endocrinol.*, **34**, 265 (1944). ⁶ A. M. Highes, *Endocrinol.*, **34**, 69, (1944). ⁷ R. A. Larson, F. R. Keeting, J. W. Peacock and B. W. Rawson, *Endocrinol.*, **36**, 149 (1945). ⁸ C. G. MacKenzie and J. B. MacKenzie, *Endocrinol.*, **32**, 185 (1945). ⁹ A. E. Meyer and G. V. Ransom, *Endocrinol.*, **36**, 259 (1945). ¹⁰ T. N. Salmon, *Endocrinol.*, **23**, 446 (1938).