

П. А. ВУНДЕР и И. И. ИВАНОВА

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПОЛУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ
НЕПОЛНОЦЕННОГО КОЛЛОИДА В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ
К АНАЛИЗУ ДЕЙСТВИЯ СУЛЬФИДИНА И МЕТИЛТИОУРАЦИЛА
НА ЩИТОВИДНУЮ ЖЕЛЕЗУ**

(Представлено академиком И. И. Шмальгаузенем 18 I 1947)

В 1941 г. Ю. Маккензи с сотр. (1) обнаружили, что сульфатуанидин, примешанный к пище, вызывает гипертрофию щитовидной железы у крыс, а также резкое увеличение высоты эпителия и исчезновение коллоида из фолликулов. Этот факт был скоро подтвержден и подробно анализирован в работах Ц. Маккензи и Ю. Маккензи (2) и Е. Аствуд с сотр. (3). Эти же авторы создали основное представление о механизме действия сульфамидных препаратов, тиомочевины и ее производных на щитовидную железу. Согласно этому представлению, указанные вещества тормозят синтез тироксина. Уменьшение концентрации тироксина в крови обуславливает, в качестве вторичной реакции, возбуждение тиреотропной функции гипофиза и тем самым резкую тиреотропную реакцию. Отсюда парадоксальный характер действия упомянутых препаратов на щитовидную железу: при наличии морфологических признаков, характерных для гиперфункционального состояния этой железы, организм страдает от отсутствия тироксина в крови (низкий обмен веществ (2,3), кретинизм (4), брадикардия (5) и т. д.).

Изучение метаморфогенной активности щитовидной железы крыс, бывших под воздействием метилтиоурацила, показало полное отсутствие гормона в такой железе уже спустя 8 дней после введения этого препарата (6). Согласно нашим данным, это же наблюдается и при введении сульфидина. Казалось бы, все эти данные могут быть истолкованы как прямое доказательство торможения синтеза тироксина под влиянием дачи сульфидина или метилтиоурацила. Однако это не так. Падение метаморфогенной активности щитовидной железы в этих случаях всегда можно истолковать как результат отсутствия в ней коллоида, т. е. запасов гормона, а не как результат прекращения его синтеза. Исследования А. Войткевича (9) ясно показали слабую активность в тесте головастиков щитовидных желез, характеризующихся высоким эпителием фолликулов и малым количеством коллоида.

Мы полагаем, что прямое доказательство торможения синтеза тироксина под влиянием сульфамидов, тиомочевины и ее производных было бы дано в том случае, если бы удалось получить накопление коллоида в щитовидной железе на фоне введения этих препаратов и если бы была бы показана биологическая неполноценность такого коллоида. Такое доказательство и дается нами в настоящей статье.

В данной работе мы использовали в качестве сульфамидного препарата сульфидин, в качестве же производного тиомочевины — метил-

тиоурацил — препарат, синтезированный в Государственном институте экспериментальной эндокринологии и подробно изученный Я. Кабаком с сотр. (7) *.

Для решения поставленной нами задачи был применен следующий прием. Вводя крысам (самцам) сульфидин или метилтиоурацил в течение 5—9 дней, мы добивались эвакуации большей части коллоида,

Таблица 1

№ группы	Характер воздействия	Щитовидная железа донора				Число головастиков	Реакция метаморфоза	
		вес в мг	высота эпителия в μ	диаметр фолликул в μ	количество коллоида		длина кишки в мм	степень укорочения кишки в %
1	Сульфидин в течение 17 дней . .	33	19,48	16,8	Отсутствует	17	173,5	0,86
2	Сульфидин в течение 17 дней. Начиная с 6-го дня по 17-й дополнительно вводился тиреоидин	19	7,0	38,6	Обильно	16	122,5	30
3	Тиреоидин в течение 12 дней . .	13	6,85	—	„	8	70,75	59,5
4	Нормальный контроль	15	6,64	37,2	„	7	94,3	46,1
	Нормальные головастики (длина кишки)	13	10,47	26,6	„	7	94,3	46,1
		—	—	—	—	21	175	—

бывшего ранее в фолликулах щитовидной железы. Начиная с 6-го—10-го дня опыта, крысы получали, помимо этих препаратов, также тиреоидин. Ожидалось, что под влиянием тиреоидина будет подавлена тиреотропная реакция, вызываемая сульфидином или метилтиоурацилом, что поведет к быстрому накоплению коллоида в железе и к уплощению фолликулярного эпителия. Такое действие тиреоидина было впервые обнаружено в работах Ц. Маккензи с сотр. (2) и Е. Аствуд с сотр. (3). Но тиреоидин, мешая наступлению тиреотропной реакции — этой второй фазы действия сульфидина или метилтиоурацила — не должен, нужно думать, мешать первой фазе действия этих препаратов на щитовидную железу, т. е. торможению синтеза тироксина. Если так, то коллоид, регенерируемый на фоне введения сульфидина (соответственно метилтиоурацила) и тиреоидина, должен быть биологически неполноценным, т. е. должен содержать в себе очень мало гормона.

Таким образом, можно ожидать наступления парадоксального явления, когда железа с низким эпителием, изобилующая коллоидом, окажется очень мало эффективной в тесте головастиков. Эти ожидания, как видно из описываемых ниже опытов, полностью подтвердились.

Опыт с сульфидином. В этом эксперименте, носившем ориентировочный характер, взрослые крысы были разделены на 4 группы по 1—2 крысы в каждой. 1-я группа получала в течение 17 дней сульфидин. Сульфидин вводился 2 раза в день в дозе 60 мг на 100 г веса тела. 2-я группа крыс получала сульфидин в течение всего опыта, но, начиная с 6 дня, дополнительно тиреоидин. Тиреоидин

* Мы выражаем признательность профессору Я. М. Кабаку за любезное предоставление метилтиоурацила.

дин давался с пищей 1 раз в день в дозе 21—23 мг на 100 г веса тела. 3-я группа получала один тиреоидин столько же времени, сколько крысы из 2-й группы. Наконец, 4-я группа служила контрольной (без воздействия). К концу опыта крысы умерщвлялись и щитовидные железы взвешивались и частью шли на гистологический анализ, частью имплантировались головастикам *Rana ridibunda*. Средний вес импланти-

Таблица 2

№ группы	Характер воздействия	Щитовидная железа донора			количество коллоида	Число головастиков	Реакция метаморфоза			
		вес в мг	высота эпителия в μ (ср. по группе)	диаметр фолликулов в μ (ср. по группе)			длина кишки в мм	степень укорочения кишки в %	вес кишки в мг	степень уменьшения веса кишки в %
1	Метилтиоурацил в течение 18 дней . . .	53 118	22,06	15,17	Коллоид отсутствует	29	250	2,7	206,5	0*
2	Метилтиоурацил в течение 18 дней. Начиная с 10-го дня по 18-й, тиреоидин вместе с метилтиоурацилом . . .	20 23 24 24								
3	Метилтиоурацил в течение 9 дней. Начиная с 10 дня по 18-й, один тиреоидин	27,5 24 18 20	11,62	37,5	Обилие коллоида	27	97	62,2	29,6	84,6
4	Нормальный контроль	21 25	17,3	26	Много коллоида Умер. кол.	18	128,8	49,9	66,1	65,7
	Нормальные головастики (длина кишки)	—	—	—	—	35	257,1	—	—	—
	Нормальные головастики (вес кишки) . . .	—	—	—	—	35	—	—	193	—

* В данном случае наблюдалось даже торможение хода естественного метаморфоза.

рованных головастикам кусочков желез равнялся 1,5 мг. О содержании гормона в щитовидной железе мы судили по степени укорочения кишки у головастиков (8,9). Результаты опыта сведены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что щитовидная железа крыс, получавших тиреоидин и сульфидин (2-я группа), имела такую же структуру, что и железа крыс, получавших один тиреоидин: низкий эпителий и обилие коллоида. Однако железа крыс из 2-й группы, в отличие от желез крыс 3-й группы, проявила низкую метаморфогенную активность. Слабая метаморфогенная активность железы при обилии в ней коллоида и плоском фолликулярном эпителии — явление парадоксальное, указывающее на наличие в щитовидной железе биологически неполноценного коллоида. Тем самым дается прямое доказательство торможения синтеза тироксина под влиянием сульфидина.

Опыт с метилтиоурацилом. Этот эксперимент, в отличие от предыдущего, был поставлен со значительно большим количеством животных. Кроме того, в постановку опыта были внесены некоторые изменения по сравнению с методикой опыта с сульфидином.

Взрослые крысы были разделены, как в предыдущем эксперименте, на 4 группы. В 1-ю группу вошли крысы, получавшие метилтиоурацил в течение 18 дней. Метилтиоурацил вводился с пищей 2 раза

в день в дозе 10 мг в день (около 3 мг на 100 г веса тела). Во 2-й группе крысы получали в течение первых 9 дней этот препарат в той же дозе (для более полной эвакуации из щитовидной железы старого коллоида), после чего с 10-го по 18-й день они получали метилтиоурацил совместно с тиреоидином. В 3-й группе крысам вводился в течение первых 9 дней метилтиоурацил и, начиная с 10-го по 18-й день, — один лишь тиреоидин. 4-я группа служила контрольной. Тиреоидин вводился ежедневно 1 раз в день в дозе 10 мг (около 3 мг на 100 г веса тела).

Как и в опыте с сульфидином, кусочки щитовидной железы со средним весом в 1,5 мг имплантировались головастикам. Учет реакции производился по степени изменения длины кишки, а также по степени изменения ее веса (последний индикатор, как доказано нами, является очень чувствительным и вместе с тем более удобным, чем первый). Результаты сведены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что щитовидные железы крыс 1-й и 2-й групп проявили очень низкую метаморфогенную активность. Вместе с тем структура желез из этих групп была совершенно различной: низкий эпителий и большое количество коллоида в железе крыс из 2-й группы, высокий эпителий и отсутствие коллоида — в железе крыс 1-й группы. И так, при совершенно различной структуре желез наблюдалось почти одинаковое и притом низкое содержание гормона. Сравнивая активность щитовидных желез из 2-й группы с активностью желез крыс из 3-й группы, мы констатируем другое парадоксальное явление, уже отмеченное нами при обсуждении предыдущего опыта. Это явление заключается в том, что при равной структуре (невисокий эпителий, обилие коллоида) эти железы проявляют совершенно различную активность: железы крыс из 2-й группы очень бедны гормоном, железы крыс 3-й группы очень богаты им. Наконец, сравнивая активность желез крыс из 2-й группы с активностью желез нормальных животных, мы также замечаем у опытных крыс 2-й группы несоответствие между содержанием гормона в железе и ее структурой.

Таким образом, в обоих опытах с сульфидином и с метилтиоурацилом нами экспериментально получено парадоксальное извращение обычной связи, существующей между гистологической структурой щитовидной железы и ее метаморфогенной активностью⁽⁶⁾. Это извращение обусловлено, очевидно, образованием в щитовидной железе крыс, получавших вначале сульфидин или метилтиоурацил, а затем эти же препараты совместно с тиреоидином, биологически неполноценного коллоида, бедного гормоном. Мы полагаем, что этот феномен может представить интерес для клиники заболеваний щитовидной железы.

Вместе с тем, получение коллоида, почти лишённого гормона, при помощи использованных нами препаратов сульфидина и метилтиоурацила является прямым доказательством того, что эти препараты действительно, тормозят синтез тироксина.

Саратовский государственный университет
им. Н. Г. Чернышевского

Поступило
12 VII 1946

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ J. Mackenzie, C. Mackenzie, E. McCollum, *Science*, **94**, 518 (1941).
² C. Mackenzie, J. Mackenzie, *Endocrinology*, **32**, 185 (1943). ³ E. Astwood, J. Sullivan, Ad. Bissell and R. Tyslowitz, *Endocrinology*, **32**, 210 (1943).
⁴ A. Hughes, *Endocrinology*, **34**, 69 (1944). ⁵ Я. Кабак и А. Рабкина, *Бюлл. эксп. биол. и мед.*, **20**, 61 (1945). ⁶ Я. Кабак и А. Фридман, *ДАН*, **51**, 735 (1946). ⁷ Я. Кабак, А. Беэр и А. Рабкина, *Бюлл. эксп. биол. и мед.*, **21**, в. 1—2 (1946). ⁸ Л. Я. Бляхер, *Тр. лабор. эксп. биол.*, **4**, 125 (1928).
⁹ А. А. Войткевич, *Тр. Ин-та эксп. морфогенеза*, **3**, 169 (1935).