

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

А. А. ВОЙТКЕВИЧ

**МОДИФИКАЦИЯ РЕАКЦИИ НА ТИОУРАЦИЛ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГИПОФИЗА И ЩИТОВИДНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

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

Современная эндокринология отказалась от взгляда на эндокринные органы как постоянные по своей структуре и функции образования. Для большинства желез внутренней секреции установлены циклические изменения, совпадающие часто с периодическими изменениями в соотношении внешних факторов. Вместе с тем в функции эндокринных органов имеются особенности, в известной степени независимые от факторов окружающей среды, определяющиеся генетической природой организма. Видовые особенности дифференцировки и функции ряда желез, различия, определяемые полом, изменения эндокринных органов на разных этапах онтогенеза — все это относится, непосредственно или косвенно, к категории явлений генетической детерминации.

Мощный фактор гуморальной регуляции процессов формообразования — щитовидная железа — в своей функции находится в определенном отношении к видовым, половым и возрастным особенностям организма. Для ряда видов показана связь дифференцировки и функции железы с таксономическими особенностями эмбрионального и постэмбрионального развития животного (^{1,8}). У особей женского пола функция щитовидной железы имеет более значительный диапазон изменений, нежели у особей мужского пола (^{3,10}). Для всех животных, независимо от их таксономического положения, могут быть показаны различия в функции тиреоидного аппарата в зависимости от возраста организма (^{2,9}). Возрастные изменения в функции железы, неодинаково проявляющиеся у разных животных, находятся в связи с такими особенностями, как степень общей дифференцировки организма к концу эмбриональной жизни и интенсивность развития в последующий период.

У разных животных щитовидные железы в своей реакции на один и тот же фактор обнаруживают отличия, зависящие от вида, пола и возраста животного. В последние годы многочисленные исследования посвящены реакции щитовидной железы на ряд гойтерогенных веществ и, в частности, на тиюрацил. Введение тиюрацила в организм сопровождается резкой гипертрофией и гиперплазией щитовидной железы, в которой гормональная субстанция почти полностью утрачивается (^{5,7}). Такая реакция обнаруживается далеко не у всех изученных к настоящему времени видов животных (¹). Отмечена более значительная реакция на тиюрацил тиреоидного аппарата самок, нежели самцов (¹²). Возможность возрастных различий в реакции тире-

оидного аппарата не исключается, но специальных исследований в этой плоскости еще не производилось.

Предпринятые нами попытки выяснить причину видовых, а затем, возможно, и возрастных различий в реакции на тиоурацил позволили установить связь этих явлений с видовыми и возрастными особенностями в соотношении между гипофизом и щитовидной железой (6). Известно, что наиболее эффективным оказалось применение тиоурацила на белых крысах. Относительные размеры гипофизов у этих животных, в сравнении с другими лабораторными животными, наиболее велики, и отношение веса щитовидной железы к весу гипофиза весьма незначительно. Характерно, что у других животных реакция на тиоурацил выявляется слабее, чем у белых крыс, или вовсе не обнаруживается.

При проведении различных опытов на животных мы неоднократно констатировали различие в размерах эндокринных органов на разных стадиях онтогенеза. Имеются колебания размеров желез в зависимости от внешних влияний или от наличия в организме того или иного морфогенного процесса. Вместе с тем существует, повидимому, определенная закономерность в онтогенетических изменениях гипофиза и щитовидной железы. В данном сообщении мы поставили целью изучить закономерности онтогенетических изменений основных эндокринных органов и установить возможность возрастных различий в реакции на тиоурацил. В этой связи представляло интерес выяснить зависимость в изменении реакции от возрастных изменений в отношении щитовидной железы и гипофиза.

Первым этапом исследования явилось установление нормального отношения между щитовидной железой (обе доли) и гипофизом (железистая доля) на последовательных стадиях онтогенеза. Для получения достаточно большого материала мы не ограничились специальными вскрытиями нормальных животных, но привлекли также данные контрольных серий других, проводившихся одновременно или ранее, экспериментов. Тотчас после смерти животного железы взвешивались на торсионных весах с точностью до 0,1 мг.

Общий вес у белых крыс находится в прямой зависимости от возраста. Это обстоятельство позволило нам пользоваться данными по весу как основным индикатором для отнесения животных к определенной возрастной группе. Имевшиеся в нашем распоряжении животные (84 особи ♂♂) были разделены на 6 отличающихся по возрасту групп, по 12—16 особей в каждой. Средние данные по весу желез перечислялись во всех случаях на 100 г веса тела. Для каждой группы устанавливалось отношение веса щитовидной железы к весу гипофиза. Щитовидные железы подвергались биологическому тестированию на личинках бесхвостых амфибий разработанным нами методом (1,4).

В другой серии белые крысы разного возраста подвергались действию тиоурацила. Препарат примешивался к корму из расчета 1% к весу сухого вещества. Продолжительность кормления тиоурацилом была одинакова во всех группах — 12 дней. Под опытом было 6 групп животных разного возраста (по 5—7 особей в каждой). По окончании опыта все крысы были убиты, их железы экстирпировались, взвешивались и сразу же подвергались биологическому тестированию. Метод обработки результатов был определен для серии контрольных животных и серии с введением тиоурацила. Все данные сведены в одну таблицу (см. табл. 1).

Относительный вес обеих интересующих нас желез с возрастом уменьшается. В период интенсивного роста организма (I и II группы) вес железистой доли гипофиза наиболее значителен. В последующие периоды (III—VI группы) степень падения веса гипофиза менее значительна, чем ранее. Щитовидные железы также уменьшаются в раз-

мерах, но закономерность падения веса в этом случае выражена менее отчетливо. Вначале относительный вес щитовидных желез уменьшается, но, начиная с III группы, колеблется около одной и той

Таблица 1

Размеры и биологическая активность щитовидных желез крыс разного возраста, в норме и под воздействием тироурацила

№ групп	Вес крыс в г	Вес железа в мг на 100 г веса тела		Биологическая активность щитовидной железы	Отношение веса щитовидной железы к весу гипофиза	Состояние щитовидной железы под влиянием тироурацила		
		Гипофиз	Щитовидная железа			вес в гм на 100 г веса тела	% гипертрофии	биологическая активность
I	20—50	6,78	14,95	48,5	2,20	94,53	545	—5,8
II	51—100	4,49	11,16	55,9	2,47	62,37	457	4,2
III	101—150	3,45	10,14	64,5	2,85	38,42	278	12,6
IV	151—200	3,11	9,36	63,4	3,01	28,89	212	29,7
V	201—250	2,98	10,87	61,2	3,64	24,33	124	40,8
VI	251—320	2,92	11,07	67,2	3,79	20,15	81	38,4

же величины. Микроскопическая картина железы имеет признаки, характеризующие переход органа от фазы повышенной функции к норме и гиподисфункции. Для желез животных I группы типичными признаками являются высокий эпителий, вакуолизация коллоида, васкуляризация органа. Эти признаки усиленного введения гормонального начала из железы в кровь с возрастом ослабевают. Микроскопическое строение щитовидных желез животных V и VI групп характерно для фазы гиподисфункции: уменьшение васкуляризации, уплощенный эпителий, оксифильный гомогенный коллоид. В щитовидных железах крыс VI группы относительно большое развитие имеет межфолликулярная соединительная ткань. Показатели биологической активности тиреоидной ткани в разном возрасте хорошо согласуются с особенностями микроскопического строения железы. Известно, что величина биологической активности является показателем обогащенности ткани железы гормональной субстанцией. У молодых растущих крыс активное начало, продуцируемое железой, интенсивно выводится в кровяное русло. В этой связи величина биологической активности самой железы оказывается меньше, чем у взрослых животных. У животных более позднего возраста и у взрослых показатель биологической активности весьма значителен, что указывает на наличие большого запаса гормонального начала в самой железе.

Данные, представляющие отношение веса щитовидной железы к весу гипофиза, заслуживают особого внимания. Наблюдается закономерное увеличение этого отношения с возрастом. Масса тиреоидной ткани, приходящейся на единицу массы железистой доли гипофиза, с возрастом постепенно увеличивается. Гормон базофильных клеток гипофиза является, как известно, активатором щитовидной железы. Если допустить, что тиреоидная активность гипофиза остается постоянной во всех возрастных группах, то в таком случае количество активного начала, приходящегося на единицу массы тиреоидной ткани, с возрастом становится меньше. На самом деле, как показывают соответствующие цифры, относительный объем гипофиза также уменьшается. Отсюда возможно заключение, что параллельно с изменением потенции железистой ткани тиреоидного аппарата в организме прогрес-

сивно изменяется концентрация тиреоидного активатора. При учете этих обстоятельств можно дать правильное объяснение результатам экспериментов с введением тироурацила.

Данные табл. 1 о размерах и биологической активности щитовидных желез крыс, получавших тироурацил, позволяют сделать вывод об обратной зависимости между величиной вызываемого эффекта и возрастом. При одинаковой продолжительности опыта и равных дозировках тироурацила гипертрофия щитовидных желез была наиболее значительна у молодых, интенсивно растущих животных (54%). Эффект гипертрофии щитовидных желез был наименьшим у животных, закончивших рост: IV группа 212%, V группа 124%, VI группа 81%. Закономерные изменения претерпевает также и величина биологической активности щитовидных желез. Установлена обратная зависимость между степенью гипертрофии органа и показателем его биологической активности. Реакция тиреоидной ткани, выявляющаяся в резкой гиперплазии, связана с редукцией гормонального начала, носителем которого является коллоидная субстанция фолликулов. Сильно гипертрофированные железы молодых животных практически полностью теряют свой запас активного начала. С возрастом падает величина гипертрофии органа и уменьшается степень редукции гормонального начала. Железы взрослых животных (V и VI группы) обнаружили относительно весьма слабую реакцию на тироурацил, они сохранили большой запас действующего начала: количество гормональной субстанции уменьшилось только на одну треть в сравнении с нормой.

Следовательно, с возрастом отношение веса щитовидной железы к весу железистой доли гипофиза постепенно увеличивается. Закономерное изменение этого отношения, основой которого является уменьшение относительных размеров гипофиза, должно рассматриваться как показатель прогрессирующего уменьшения тиреотрофного начала в организме. Фактор, реализующий потенции тиреоидной ткани в гиперплазии и отдачу тиреоидного активатора гипофизом, должен поэтому вызывать неравнозначный эффект на разных возрастных стадиях. Действительно, в период развития организма, когда размеры гипофиза относительно велики, введение тироурацила сопровождается наиболее значительной реакцией со стороны тиреоидного аппарата. Для белых крыс показано, что степень специфической реакции на тироурацил изменяется с возрастом и находится в обратной зависимости от отношения веса щитовидных желез к весу гипофиза. Характерно, что такая же зависимость между теми же величинами была отмечена нами ранее при анализе различий в реакции тиреоидного аппарата на тироурацил у животных разных видов.

Казахский медицинский институт,
г. Алма-Ата

Поступило
1 III 1947

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ А. А. Войткевич, Тр. Ин-та морфогенеза, 3, 169 (1935). ² А. А. Войткевич, там же, 5, 343 (1936). ³ А. А. Войткевич и В. Ф. Ларионов, там же, 6, 451 (1938). ⁴ А. А. Войткевич, Физиол. журнал СССР, 31, 332 (1945). ⁵ А. А. Войткевич, там же, 35 (1946). ⁶ А. А. Войткевич, ДАН, 56, № 3 (1947). ⁷ Я. М. Кабак и А. Фридман, ДАН, 51, 735 (1946). ⁸ M. Vepazzi, Arch. Ital. Anat. e Embr., 27, 14 (1929). ⁹ W. Bradway, Anat. Rec., 42, 146 (1929). ¹⁰ Ch. F. Elrich, Endocrinol., 18, 34 (1934). ¹¹ C. G. Mackenzie and J. B. Mackenzie, Endocrinol., 32, 185 (1943). ¹² J. P. Mixner, E. P. Reineke and C. W. Turner, Endocrinol., 34, 163 (1944).