

ФИЗИОЛОГИЯ

Я. М. КАБАК и Е. Б. ПАВЛОВА

**УМЕНЬШЕНИЕ „ЗОБОГЕННОГО“ ДЕЙСТВИЯ МЕТИЛТИОУРАЦИЛА
ПРИ ОДНОВРЕМЕННОМ ВВЕДЕНИИ В ОРГАНИЗМ
ИОДИСТОГО КАЛИЯ**

(Представлено академиком И. И. Шмальгаузенем 15 II 1947)

Тиоурацил и его производные (1, 2, 7, 12), в частности метилтиоурацил (5, 8, 9, 10, 15), за последние годы стали широко изучаться в экспериментально-биологических исследованиях и в клинике базедовой болезни как вещества, с помощью которых можно регулировать функцию щитовидной железы.

При введении указанных веществ в организм в щитовидной железе происходят следующие изменения: нарушение процесса гормонаобразования (блокада функции) и увеличение размеров, связанное с гипертрофией и гиперплазией (так называемый „зобогенный“ эффект).

Чем полнее (в зависимости от дозы) осуществляется первая из этих реакций, тем в большей степени проявляется и вторая. Это обстоятельство ограничивает возможности применения анти тиреоидных веществ данного типа в медицинской клинике, допуская их использование лишь в сравнительно небольших дозах, не вызывающих значительной гипертрофии щитовидной железы.

При анализе механизма действия интересующих нас веществ было показано (1, 12-16), что непосредственно на щитовидную железу они „зобогенного“ влияния не оказывают и что обозначенный этим термином эффект является лишь одной из вторичных реакций, носящей компенсаторный характер и осуществляемой при участии гипофиза вследствие недостаточности тиреоидного гормона в организме.

Введение тироксина или тиреоидных препаратов предотвращает гипертрофию щитовидной железы у животных, получающих вещества типа тиоурацила (1, 4, 6, 12, 14). В литературе господствует представление, что более простые иодсодержащие соединения, например дииодтирозин и, тем более, неорганические соединения иода, такого действия не оказывают (1, 4, 12). С этой точки зрения непонятны отдельные сообщения хирургов о будто бы успешном применении тиоурацила вместе с люголевским раствором в предоперационной подготовке больных базедовой болезнью (3, 11, 13), а также единичные указания (5), что у животных при аналогичном воздействии гистоструктура щитовидной железы меняется не так, как у животных, которым иод дополнительно не дается.

Настоящая работа имела целью снова исследовать вопрос о возможности нетироксинным иодом, в частности неорганическими его солями (KJ), предотвратить или, по крайней мере, ослабить гипертрофию щитовидной железы у животных, получающих метилтиоурацил.

Материал и методика. Работа проводилась на крысах-самцах, весом 40—60 г к началу опыта. 4-метил-2-тиоурацил (в дальней-

шем сокращено МТУ) синтезировался по ранее описанной методике (8) и в различных дозах ежедневно добавлялся к корму (каше).

Иодистый калий вводился ежедневно в водном растворе путем подкожной инъекции, производившейся 1 раз в сутки, за исключением одного опыта, в котором способы введения КJ варьировались, как указано в табл. 2.

Экспериментальные данные. Опыт был поставлен на 25 крысах, которые были распределены на 5 групп, по 5 особей в каждой. Первая группа служила контрольной. Крысы второй группы ежедневно получали с кормом МТУ из расчета 1 мг в день на животное. Как видно из табл. 1, данная доза МТУ за 10 дней вызывает значительное (примерно в 2½ раза) увеличение веса щитовидной железы. Крысам следующих трех групп, получавшим то же количество МТУ, ежедневно (1 раз в сутки) вводились различные количества КJ (20, 40 и 200 γ в день). Опыт продолжался 10 дней. Результаты вскрытия представлены в табл. 1.

Таблица 1

Суточные дозы	Средн. вес щитовидн. железы в мг	
	абсолютный	на 100 г веса тела
Контроль	13,0	17,3
1 мг МТУ	31,2	44,4
1 мг МТУ + 20 γ КJ	22,0	30,0
1 мг МТУ + 40 γ КJ	14,6	23,2
1 мг МТУ + 200 γ КJ	15,4	23,7

Уже наименьшая из изучавшихся доз КJ (20 γ) заметно снижает степень гипертрофии щитовидной железы; 40 γ КJ оказывают еще более сильное действие; эффект, достигаемый при этой дозе, является, по видимому, в условиях описываемого опыта предельным, так как дальнейшее увеличение дозы КJ не приводит к еще более значительному торможению гипертрофии щитовидной железы.

Таким образом, результаты опыта показывают, что введение КJ животным, получающим МТУ, хотя и не предотвращает полностью „зобогенный“ эффект, но может очень значительно его ослабить. Это заключение подтверждается также результатами гистологического исследования щитовидных желез.

В щитовидной железе нормальных крыс этой серии эпителий фолликулов кубический или же сравнительно невысокий цилиндрический. В полости фолликулов содержится коллоид, слабо вакуолизированный по периферии.

У крыс, 10 дней получавших МТУ (по 1 мг в день), резко увеличена высота фолликулярного эпителия, форма которого может быть названа высоко цилиндрической. В клетках эпителия ядра овальной формы расположены своей длинной осью перпендикулярно стенке фолликула. Очень характерно полное отсутствие коллоида. Нужно отметить также значительную гиперемию щитовидной железы.

У крыс, получавших ежедневно ту же дозу МТУ и 20 γ КJ, структура щитовидной железы значительно ближе к норме. Надо отметить, что фолликулярный эпителий у крыс этой группы кажется несколько более высоким, чем у контрольных крыс, но коллоид имеется во всех фолликулах, так же как и у нормальных животных, даже не отличаясь по степени вакуолизации.

В следующем опыте (табл. 2), имевшем целью установить наиболее эффективный способ введения КJ, крысы разных групп получали ежедневно одинаковое количество КJ (20 γ) различными способами: вместе с пищей или подкожно, путем инъекции, производимой 1 или 3 раза в сутки. МТУ во всех случаях, по установленной методике, добавлялся к корму из расчета по 1 мг в день на животное. 4-я

группа крыс не получала ни МТУ, ни КJ и сохранялась в качестве нормального контроля, а 5-группа получала только МТУ по 1 мг в день. Опыт длился 10 дней.

Сравнивая вес щитовидных желез у крыс последних двух групп (первые две строки табл. 2), можно видеть, что в данном опыте

Таблица 2

Ежедневная доза	Способ введения КJ	Число жи- вотных	Средний вес щито- видной железы в мг	
			абсолютн.	на 100 г веса тела
Контроль	—	4	10	15
1 мг МТУ	—	5	35	54,6
1 мг МТУ + 20 γ КJ	1 инъекция в день	3	15	26,7
1 мг МТУ + 20 γ КJ	3 инъекции в день	5	16	21,2
1 мг МТУ + 20 γ КJ	В корме	5	16,4	21,6
1 мг МТУ + 1 мг КJ	1 инъекция в день	5	16	21,1
1 мг МТУ + 5 мг КJ	1 инъекция в день	5	15,4	20,2
5 мг МТУ	—	3	36	50,5
5 мг МТУ + 20 γ КJ	1 инъекция в день	4	20	32,2
5 мг МТУ + 1 мг КJ	1 инъекция в день	4	19	30,1
25 мг МТУ	—	4	42	65,7
25 мг МТУ + 20 γ КJ	1 инъекция в день	5	28	50,3

„зобогенное“ действие МТУ проявилось очень значительно: вес щитовидных желез у крыс, получавших ежедневно по 1 мг МТУ, примерно в 3½ раза превышает вес этих желез у нормальных животных. Введение крысам дополнительно к МТУ 20 γ КJ весьма существенно снижает „зобогенный“ эффект, но, так же как и в предыдущем опыте, полностью предотвратить его проявление не может.

У крыс, получавших КJ с кормом или же путем 3 или 1 инъекции в сутки, средний абсолютный вес щитовидных желез примерно одинаков. Судя по среднему относительному весу щитовидных желез, может казаться, что способ введения 1 инъекцией в сутки несколько менее эффективен. Однако число животных было слишком мало, чтобы данный результат можно было считать вполне достоверным.

В табл. 2 включены также результаты двух опытов, проводившихся одновременно с описанными и потому имевших общую контрольную группу. В этих опытах варьировались дозы как МТУ, так и КJ. В одном опыте двум группам крыс, получавшим такую же дозу МТУ, как и в предшествующей серии, вводилось 5- и 25-кратное количество КJ (1 и 5 мг). Несмотря на значительное, по сравнению с предыдущим опытом, увеличение дозы иодистого калия, полностью предотвратить „зобогенное“ действие 1 мг МТУ не удается. В следующих опытах крысам вводилось 5- и 25-кратное количество МТУ (5 и 25 мг в день). Последняя доза вызывает полную блокаду функции щитовидной железы (9). „Зобогенный“ эффект, даже при столь больших дозах МТУ, заметно снижался иодистым калием (20 γ в день), хотя и не в такой степени, как в предшествующих опытах.

Интересно выяснить возможность снижения „зобогенного“ эффекта иодистым калием в условиях более длительного эксперимента.

33 крысы ежедневно получали с кормом МТУ из расчета по 1 мг на животное. 19 из них дополнительно ежедневно вводился КJ по 20 γ в сутки (за одну инъекцию). Контролем служили 14 нормальных крыс, содержащихся на том же рационе, но без добавления МТУ.

Результаты этого опыта (табл. 3) показывают, что у животных, получающих МТУ, можно введением иодистого калия значительно уменьшить гипертрофию щитовидной железы не только в сравнительно коротком (10 дней) эксперименте, но и в более длительных (30 и 40 дней). Мало того, можно предположить, что в 40-дневном эксперименте „зобогенный“ эффект с помощью иодистого калия устранен полностью, но малое количество особей, бывших в эксперименте, заставляет пока воздержаться от такого заключения.

Таблица 3

Суточные дозы	10 дней			30 дней			40 дней		
	Число животн.	Средн. вес щитовидной железы в мг		Число животн.	Средн. вес щитовидной железы в мг		Число животн.	Средн. вес щитовидной железы в мг	
		абсолютн.	на 100 г веса тела		абсолютн.	на 100 г веса тела		абсолютн.	на 100 г веса тела
Контроль	5	14	15,2	6	12	10,6	3	14	12,7
1 мг МТУ	5	32	34,7	6	29	25,6	3	41	33,4
1 мг МТУ + 20 γ КJ . .	10	17	23,3	6	16	13,5	3	14	12,6

Выводы. „Зобогенный“ эффект у животных, получающих метилтиоурацил, может быть значительно ослаблен введением иодистого калия, но не предотвращается полностью. Действие КJ проявляется при любых дозах метилтиоурацила, как в коротких (10 дней), так и в сравнительно длительных (30—40 дней) опытах. „Зобогенный“ эффект уменьшается при введении в организм (путем инъекции или с пищей) сравнительно небольших количеств иодистого калия (примерно до 40 γ в день). Дальнейшее увеличение дозы иодистого калия не усиливает эффекта. Из этого можно заключить, что добавочное количество иода (вводимого в организм в форме иодистого калия) может снижать „зобогенный“ эффект у животных, получающих метилтиоурацил, только при относительно невысоком содержании иода в пище.

Поступило
15 II 1947

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ E. B. Astwood, J. Sullivan, A. Bissell and R. Tyslowitz, *Endocrinology*, 32, No. 2, 210 (1943). ² E. B. Astwood, A. Bissell and A. M. Hughes, *Endocrinology*, 37, No. 6, 456 (1945). ³ E. C. Bartels, *Ann. of Intern. Med.*, 22, No. 3, 365 (1945). ⁴ E. W. Dempsey and E. B. Astwood, *Endocrinology*, 32, No. 5, 509 (1943). ⁵ W. Hadorn и К. Beer, *Schweizerische Med. Wochenschr.*, 75, No. 38, 829 (1945). ⁶ G. M. Higgins and D. I. Ingie, *Endocrinology*, 38, No. 2, 110 (1946). ⁷ Я. М. Кабак и А. Е. Рабкина, *Бюлл. exper. биол. и мед.*, 20, в. 6 (1945). ⁸ Я. М. Кабак, А. А. Беэр и А. Е. Рабкина, там же, 21, в. 1—2 (1946). ⁹ Я. М. Кабак и Е. Б. Павлова, там же, 21, в. 4 (1946). ¹⁰ Я. М. Кабак и А. Фридман, *ДАН*, 51, № 9, 735 (1946). ¹¹ F. H. Lahey, цит. по *J. Clin. Endocrinology*, 4, No. 11, 563 (1944). ¹² C. G. MacKenzie and J. B. MacKenzie, *Endocrinology*, 32, No. 2, 185 (1943). ¹³ F. D. Moore, D. N. Sweeney, O. Core, R. W. Rawson and J. H. Means, *Ann. Surg.*, 120, 152 (1944). ¹⁴ E. P. Reineke, J. P. Mixner and C. W. Turner, *Endocrinology*, 36, No. 1, 64 (1945). ¹⁵ J. Thyssen, *Acta Med. Scandinavica*, 121, No. 5—6, 422 (1945). ¹⁶ H. Tuschman-Duplessis, *C. R.*, 221, No. 23, 716 (1945).