

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

П. А. ВУНДЕР и В. Ф. ЛАПШИНА

**УСИЛЕНИЕ ГОНАДОТРОПНОЙ РЕАКЦИИ У ЖИВОТНЫХ, БЫВШИХ  
ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ МЕТИЛТИОУРАЦИЛА***(Представлено академиком И. И. Шмальгаузенем 25 VII 1947)*

В определении степени реакции животного на введение многих гормональных препаратов большую роль играет гормон щитовидной железы. Так, при удалении щитовидной железы у инфантильных крыс резко увеличивается реакция яичников на введение гипофизарных экстрактов (1, 2). Наоборот, при введении тиреоидина, тироксина гонадотропная реакция значительно ослабляется (1, 3).

В последние годы было показано, что введение сульфамидных препаратов, тиомочевины и ее производных ведет к резкой гипертрофии щитовидной железы при одновременном выключении ее гормональной функции вследствие торможения синтеза тироксина (4, 5). В связи с этим представляло интерес изучить, можно ли получить усиление гонадотропной реакции при атиреозе, вызванном блокадой щитовидной железы при помощи метилтиоурацила — препарата, обладающего высоким антитироидным действием (6). Это было тем более важно исследовать, поскольку до сих пор еще спорно, в какой мере результаты химического выключения функции щитовидной железы тождественны с последствиями тиреоидектомии. Недаром, например, при введении метилтиоурацила крысам не наблюдается торможения полового цикла (7), что происходит обычно при тиреоидектомии.

Описываемые ниже опыты были произведены на инфантильных самках крысы с исходным весом в 40—55 г. Все животные были разделены на 4 группы. В первой группе крысы получали метилтиоурацил\* в течение 15 дней по 20 мг в день. Во второй группе животные получали в течение этого же периода то же количество метилтиоурацила, но, начиная с 11-го по 13-й день от начала опыта, еще и экстракт из человеческих гипофизов. Экстракт служил для вызова гонадотропной реакции. В третьей группе крысы получали в течение 3 дней один гипофизарный экстракт одновременно с крысами из второй группы. Наконец, четвертая группа служила нормальным контролем. Метилтиоурацил вводился вместе с пищей 3 раза в день. Суммарная доза гипофизарного экстракта была эквивалентна 2 мг порошка, полученного из ацетонированных человеческих гипофизов.

Результаты этого опыта сведены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, метилтиоурацил сам по себе вызвал определенное, хотя и незначительное увеличение веса яичников. Это явление мы наблюдали и в последующих опытах. Что касается гонадотропной реакции у животных, бывших под воздействием метилтиоурацила, то реакция яичников на введение гипофизарного экстракта значительно

\* Мы выражаем благодарность проф. Я. Кабаку за предоставление метилтиоурацила.

Таблица 1

Характер воздействия	Вес тела в г	Вес щитовидных желез в мг	Вес яичников в мг	Вес яичников в мг на 100 г веса тела	Вес маток в мг	Вес маток в мг на 100 г веса тела
Контроль (без воздействия) . . . . .	77	8,0	25,0	32,4	25,7	33,4
Метилтиоурацил в течение 15 дней. Ежедневная доза 20 мг . . . . .	74	36,0	28,2	38,1	32,7	44,1
Инъекция экстракта из человеческих гипофизов. Суммарная доза 2 мг гипофиза . .	75,7	9,7	38,0	50,2	87,2	115,1
Метилтиоурацил в течение 15 дней. Инъекция гипофизарного экстракта в суммарной дозе 2 мг . . . . .	74,2	42,7	62,2	83,8	59,2	79,7

Примечание. В каждой группе по 4 крысы.

превысила таковую у нормальных животных, не получавших метилтиоурацила.

Таким образом, повышение реакции яичников на введение гипофизарного препарата имеет место не только при тиреоидэктомии, но и при химической блокаде щитовидной железы.

Можно выдвинуть несколько объяснений этого явления.

Учитывая, что под влиянием введения одного метилтиоурацила происходит определенное, хотя и незначительное увеличение веса яичников, можно предположить, что блокада щитовидной железы сенсibiliзирует яичники по отношению к гонадотропному гормону, быть может, к лютеинизирующему фактору. Отсюда повышенная реакция на введение гонадотропных экстрактов из гипофизов.

Можно, однако, допустить, что усиление гонадотропной реакции у животных, получавших метилтиоурацил, обусловлено теми же причинами, что и аналогичное явление при тиреоидэктомии.

Для объяснения повышенной гонадотропной реакции у тиреоидэктомированных животных можно выдвинуть несколько предположений. Допустимо, что в отсутствие гормона щитовидной железы тормозится процесс инактивации введенного в организм гонадотропного агента, что ведет к задержке его в крови; следовательно, к усилению его действия. Можно, с другой стороны, предположить, что при тиреоидэктомии происходит замедление процесса всасывания гонадотропного экстракта в кровь, что опять-таки должно удлинить время пребывания экстракта в организме и таким образом усилить гонадотропную реакцию<sup>(8, 9)</sup>.

В какой мере все эти объяснения применимы к явлению усиления гонадотропной реакции у животных с блокированной функцией щитовидной железы? Для ответа на этот вопрос были проведены опыты, в которых в качестве гонадотропных агентов служили препарат сыворотки крови жеребых кобыл (СЖК)\* и гипофизарный экстракт, к которому для замедления его всасывания в кровь добавлялся  $\text{CuSO}_4$  в дозах 0,5 и 2 мг на 2 мг гипофизарного порошка. Мы исходили при этом из следующих соображений. Известно, что гонадостимулятор из крови жеребых кобыл очень медленно выводится из кровяного русла. В связи с этим на активности этого препарата в организме мало отражается дробление дозы этого агента<sup>(10)</sup>, или добавление  $\text{ZnSO}_4$ <sup>(11)</sup> или ацетата меди<sup>(12)</sup>. Если повышенная гонадотропная реакция

\* Мы выражаем благодарность Г. В. Самохваловой за предоставление препарата СЖК.

у животных, получавших метилтиоурацил, связана с задержкой гипофизарного экстракта в организме, то в случае введения препарата СЖК феномен усиления гормональной реакции не должен иметь места. Так же точно блокирование функции щитовидной железы метилтиоурацилом не должно привести к усилению овариальной реакции на введение гипофизарного экстракта при условии замедления всасывания экстракта в кровь путем добавления к нему солей меди (8).

Таковы были соображения, которые привели к экспериментам, результаты которых сведены в табл. 2.

Таблица 2

Характер воздействия	Вес тела в г	Вес щитовидных желез в мг	Вес яичников в мг	Вес яичников в мг на 100 г веса тела	Вес маток в мг	Вес маток в мг на 100 г веса тела
Контроль (без воздействия) . . . . .	77	9,5	22,0	28,5	23,6	30,6
Метилтиоурацил в течение 15 дней . . . . .	67	40,7	24,7	36,8	21,0	31,3
Гипофизарный экстракт 2 мг + 0,5 мг CuSO <sub>4</sub>	80,7	10,5	33,5	41,5	98,2	121,6
Гипофизарный экстракт 2 мг + 0,5 мг CuSO <sub>4</sub> Метилтиоурацил в течение 15 дней . . . . .	74	32,5	43,5	58,7	70,7	95,5
Препарат СЖК в течение 3 дней, общая доза 10 мг . . . . .	75	9,0	36,0	48,0	141,2	188,2
Препарат СЖК + метилтиоурацил в течение 15 дней . . . . .	68,2	42,1	35,2	51,6	90,7	132,9

Примечание. В каждой группе было по 4 животных.

Как видно из табл. 2, препарат СЖК оказал практически одно и то же действие на яичники у нормальных и опытных крысят. Гипофизарный экстракт, к которому для замедления его всасывания была добавлена сернокислая медь в дозе 0,5 мг на 2 мг вещества гипофиза, вызвал все же повышенную овариальную реакцию у животных, бывших под воздействием метилтиоурацила. Однако степень этого повышения была значительно меньшей, чем в первом основном опыте, когда был использован гонадотропный экстракт без добавления соли.

Предполагая, что наличие некоторого усиления гонадотропной реакции у опытных животных при введении им гипофизарного экстракта с CuSO<sub>4</sub> было обусловлено малой дозой этой соли, мы поставили дополнительный эксперимент, в котором количество сернокислой меди, добавляемой к гипофизарному экстракту, было доведено до 2 мг на 2 мг вещества гипофиза. Из табл. 3 видно, что такой экстракт вызвал у животных значительный гонадотропный эффект. Однако гонадотропная реакция у крыс, получавших метилтиоурацил, оказалась не только не выше, но даже ниже реакции яичников нормальных, контрольных крысят.

На основании приведенных экспериментов мы приходим к следующим выводам.

1. Блокирование функции щитовидной железы метилтиоурацилом вызывает значительное повышение овариальной реакции крысят на введение гипофизарного экстракта. Это явление аналогично тому, что имеет место при тиреоидектомии.

2. Эта повышенная гонадотропная реакция имеет место лишь при введении гипофизарных экстрактов и отсутствует при инфекции препаратов сыворотки крови жеребых лошадей или гипофизарных экс-

Таблица 3

Характер воздействия	Вес тела в г	Вес щитовидных желез мг	Вес яичников в мг	Вес яичников в мг на 100 г веса тела	Вес матки в мг	Вес матки в мг на 100 г веса тела
Метилтиоурацил в течение 15 дней	43,3	29,1	16,6	38,1	40,0	92,3
Гипофизарный экстракт в суммарной дозе 2 мг + 2 мг CuSO <sub>4</sub>	59,7	8,1	66,8	111,8	125,4	210,1
Гипофизарный экстракт в суммарной дозе 2 мг + 2 мг CuSO <sub>4</sub>						
Метилтиоурацил в течение 15 дней . . . . .	47,0	31,0	50,0	106,4	127,3	270,7

Примечание. В каждой группе было по 4 животных.

трактов, медленно всасывающихся в кровь благодаря добавлению солей меди.

3. Явление усиления гонадотропной реакции у животных, бывших под воздействием метилтиоурацила, обусловлено в основном удлинением времени пребывания в организме введенных в него гипофизарных препаратов. Это же может зависеть, в свою очередь, от замедленного всасывания этих препаратов в кровь у животных с заблокированной щитовидной железой.

Саратовский государственный  
университет им. Н. Г. Чернышевского

Поступило  
25 VII 1947

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> C. Fluhman, Amer. J. Physiol., 108, 498 (1934). <sup>2</sup> S. Leonard and J. Hansen, Anatom. Record, 64, 203 (1936). <sup>3</sup> H. Tyndale and L. Levin, Amer. J. Physiol., 120, 486 (1937). <sup>4</sup> C. Mackenzie and J. Mackenzie, Endocrinol., 23, 185 (1943). <sup>5</sup> E. Astwood, J. Sullivan, A. Bissell and Tyslowitz, *Idid*, 32, 210 (1943). <sup>6</sup> Я. Кабак, А. Беэри А. Рабкина, Бюлл. exper. биол. и мед., 21, в. 1—2 (1946). <sup>7</sup> И. Эскин, там же, 23, 251 (1947). <sup>8</sup> F. Bischoff, G. Clarke and C. Epps, Endocrinol., 28, 48 (1941). <sup>9</sup> Н. Эррингер, Pathol. u. Therap. des menschl. Odems, Berlin, 1917 (цитир. по Тренделенберг, Гормоны, ч. 2). <sup>10</sup> C. Hamburger and K. Pedersen-Bjergaard, Quart. J. Pharmacol., 11, 86 (1938). <sup>11</sup> F. Saunders and H. Cole, Endocrinol., 23, 302 (1938). <sup>12</sup> Е. Павлова, Бюлл. exper. биол. и мед., 11, 407 (1941).