

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

М. С. МИЦКЕВИЧ

**НАРУШЕНИЯ В РАЗВИТИИ КУРИНОГО ЗАРОДЫША В
РЕЗУЛЬТАТЕ ПОДАВЛЕНИЯ ФУНКЦИИ ЭМБРИОНАЛЬНОЙ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МЕТИЛТИОУРАЦИЛОМ**

(Представлено академиком И. И. Шмальгаузенем 22 IV 1947)

Важная роль гормональных корреляций в физиологии и морфогенезе высших позвоночных в постнатальный период делает весьма актуальным исследование этих корреляций в период их становления в онтогенезе, которое, повидимому, происходит еще на эмбриональных стадиях развития. Среди эндокринных желез первостепенное значение в процессах индивидуального развития имеют щитовидная железа и гипофиз, функционально тесно связанные. Особенности эмбриогенеза птиц и млекопитающих затрудняли до последнего времени осуществление решающих экспериментов с выключением или ослаблением функции этих желез. Единичные попытки в этом направлении с применением X-лучей (^{1,10,11}) или хирургической методики (^{4,5}) на начальной стадии развития куриных эмбрионов были связаны с нанесением весьма грубых повреждений и дали противоречивые результаты.

В последние годы, благодаря работам ряда авторов (^{2,3,6-8}), установлен замечательный факт: тиомочевина и многие ее производные оказывают специфическое действие на щитовидную железу, подавляя ее функцию и вызывая все типичные симптомы, наблюдаемые обычно при тиреоидектомии. Одновременно наблюдается резкая гипертрофия и гиперплазия щитовидной железы, являющиеся вторичными эффектами в результате усиленной продукции гипофизом тиреотропного гормона. Эти характерные изменения тиреоидно-гипофизарного комплекса под воздействием указанных веществ подробно изучены на птицах и млекопитающих в постнатальный период развития. Мной эта новая методика применена к выяснению роли эмбриональной щитовидной железы в развитии зародыша птиц и млекопитающих. В настоящем сообщении излагаются данные, относящиеся к развитию куриных эмбрионов.

Методика. Опыты проводились в период с июля 1946 г. по апрель 1947 г. на яйцах белых леггорнов, в которые на 7—8-й день инкубации инъецировался 4-метил-2-тиоурацил (высокоактивное соединение)*. В контрольные яйца вводился равный объем Рингера. Дозы метилтиоурацила варьировали от 0,5 до 10 мг в 0,2 см³ дистиллированной воды, в виде взвеси. Фиксация эмбрионов производилась начиная с 12-го дня инкубации и вплоть до вылупления. Учитывались: вес эмбриона (без желтка), вес щитовидных желез, надпочечников,

* Препарат был любезно предоставлен проф. Я. М. Кабак, за что автор выражает свою признательность.

печени, семенников. Железы, в том числе и гипофиз, фиксировались ценкер-формолом и буэном. Метилтиоурцил вызвал целый ряд изменений в развитии эмбрионов, которые излагаются ниже.

а) Общая задержка развития и роста. До 12-го дня инкубации опытные эмбрионы в отношении общего развития и роста не обнаруживают каких-либо различий от контроля. Позднее же рост опытных начинает прогрессивно отставать (табл. 1). Задержка развития приводит к тому, что опытные эмбрионы на 21-й день, т. е. к нормальному сроку вылупления, выглядят как 16—17-дневные. Следствием отставания общего развития является резкое запаздывание вылупления, которое затягивается до 25—29-го и даже до 30-го дня. Отмечено много случаев, когда и к этому сроку эмбрионы не успевают втянуть полностью желток.

б) Гипертрофия и изменение микроструктуры щитовидной железы. У всех опытных эмбрионов обнаруживаются резкие изменения в щитовидной железе, типичные для подобного состояния у взрослых форм. Начиная с 12-го дня щитовидная железа резко гипертрофирована и гиперемирована. В отдельных случаях ее вес у 19-дневных эмбрионов превышал 20 мг, тогда как в контроле вес щитовидной в среднем равен 3,7 мг и никогда не достигает 5 мг. Различия в размерах щитовидных желез опытных и контрольных серий особенно выступают при сопоставлении их относительного веса к весу тела (табл. 1). На 19-й день инкубации относительный вес щитовидной железы у опытных эмбрионов превышает контроль в $5\frac{1}{2}$ раз.

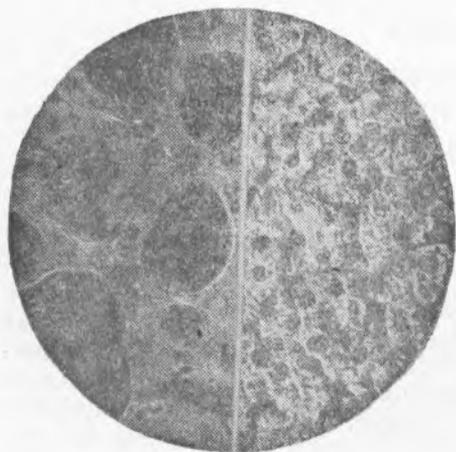


Рис. 1. Микрофото щитовидной железы куриных эмбрионов на 19-й день инкубации. Слева — контроль, справа — опытный, $\times 300$

Таблица 1
Вес тела и относительный вес щитовидных желез

Возраст, в днях	Число эмбрионов		Средний вес тела, в г			Относительный вес щитовидной железы к весу тела в ‰		
	контроль	опыт	контроль	опыт	в ‰ к контр.	контроль	опыт	в ‰ к контр.
12	4	4	4,20	4,32	102,9	0,121	0,237	195,9
15	9	12	11,50	8,66	74,8	0,124	0,441	355,6
17	16	14	17,09	12,34	72,2	0,182	0,536	294,5
19	11	9	27,31	13,42	49,1	0,135	0,764	565,9

Параллельно с увеличением размеров в щитовидной железе обнаруживаются все характерные признаки возбуждения функции, выражающиеся в резком повышении активности клеток фолликулярного эпителия, сильной вакуолизации коллоида, который разжижается и почти полностью выводится из полости фолликулов. В результате просвет фолликулов почти совсем исчезает, будучи заполнен столбчатыми клетками эпителия. Количество фолликулов резко увеличено. Наряду с

этим железа сильно вакуолизирована (рис. 1). Отмеченные выше изменения наблюдаются уже с 12-го дня инкубации (более ранняя стадия не исследовалась) и с возрастом еще более усиливаются.

Таблица 2

Вес тела и щитовидных желез у однодневных цыплят

К о н т р о л ь				Метилтиоурацил и тироксин			
№ по пор.	Вес тела, в г	Вес щитовидных желез		№ по пор.	Вес тела, в г	Вес щитовидных желез	
		абс., в мг	относ. к весу тела, в ‰			абс., в мг	относ. к весу тела в ‰
1	38	3,2	0,084	1	39	29	0,744
2	40	5,4	0,135	2	39	24	0,615
3	39	4,6	0,118	3	41	34,4	0,839
4	39	3,8	0,097	4	37	18,2	0,492
5	41	2,6	0,063				
Среднее . .	39,4	3,92	0,099	Среднее . .	39	26,4	0,677

в) Задержка в развитии оперения. Оперение у опытных эмбрионов значительно отстает от контроля. Пуховой наряд их отличается более лонким, шелковистым характером и короче, нежели у контроля. Особенно отчетливо отставание в развитии оперения выступает на крыльях. У контроля пеньки маховых обнаруживаются обычно уже на 18—19-й день инкубации, и к моменту вылупления имеется 7 пеньков маховых 1-го порядка длиной до 7—9 мм, кроме того, 8 или 9 пеньков маховых 2-го порядка, длина которых в пределах каждого крыла равна от 1 до 5 мм. У опытных эмбрионов развитие пеньков задерживается до 23—25-го дня инкубации, а иногда и позднее. У эмбрионов, вылупление которых происходило на 27-й день или позднее, пеньки обычно имеются, но более нежного строения. В ряде случаев особенно долгой задержки с вылуплением (до 30 дней) пеньки маховых 1-го порядка даже превышали контроль в момент его вылупления, достигая в длину 13 и более мм.

г) Дополнительные опыты с тироксином. Для проверки того, в какой мере отмеченные выше нарушения в развитии зародыша обусловлены подавлением функции эмбриональной щитовидной железы, а не являются следствием прямого токсического действия метилтиоурацила, проведены были дополнительные опыты с параллельным введением в яйцо метилтиоурацила и тироксина. После длительных поисков эффективных физиологических доз тироксина, которые у куриных эмбрионов весьма близки к токсическим дозам, удалось установить, что с помощью тироксина можно обеспечить нормальное развитие и вылупление в срок эмбрионов, подвергнутых воздействию метилтиоурацила. В опытной серии яйца на 8-й день инкубации подвергались инъекции по 1 мг метилтиоурацила, а затем на 16-й и 19-й дни — по 2 γ тироксина. Из табл. 2 видно, что опытные цыплята, вылупившиеся в нормальный срок, имеют вес, совпадающий с контролем. Наряду с этим оперение, а также микро-структура их щитовидных желез тоже оказываются сходны с контролем: на срезах видны крупные фолликулы, наполненные коллоидом, плотным в центре и разжиженным по периферии. Клетки фолликулярно-эпителия имеют кубическую форму с сильно вакуолизированной протоплазмой. Единственное изменение, которое сохранилось в опыт-

ной группе, это резкая гипертрофия щитовидной железы, достигающая 664% по сравнению с контролем. По всей вероятности, увеличенные размеры железы следует объяснить непродолжительностью срока, прошедшего с начала введения тироксина.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют, что по крайней мере с 12-го дня инкубации тиреоидно-гипофизарный комплекс функционирует и играет существенную роль в процессах развития эмбриона. Подавление тиреоидной функции метилтиоурацилом вызывает:

а) задержку общего развития зародыша, приводящую к удлинению срока инкубации до 27 и даже до 30 дней;

б) общую задержку роста;

в) задержку в развитии эмбрионального оперения;

г) гипертрофию и гиперплазию щитовидной железы, а также развитие характерных морфологических признаков возбуждения щитовидной железы, типичных для аналогичных условий в постнатальный период.

Все перечисленные симптомы, как показано специально проведенными опытами, устраняются с помощью тироксина. Этим подтверждается специфический характер действия метилтиоурацила на щитовидную железу, которое осуществляется путем подавления гормональной функции эмбриональной щитовидной железы.

Институт эволюционной морфологии
им. А. Н. Северцова
Академии Наук СССР

Поступило
22 IV 1947

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ P. Ansel, C. R. conf. coll. de France, Paris, 1938. ² F. N. Andrews and E. E. Schnetzler, *Endocrinol.*, **37**, 382 (1945). ³ E. B. Astwood, J. Sullivan, A. Bissel and R. Tyslowitz, *ibid.*, **32**, 210 (1943). ⁴ N. W. Fugo and E. Witschi, *Acta biol. latv.*, **8**, 73 (1938). ⁵ N. W. Fugo, *J. Exp. Zool.*, **85**, 271 (1940). ⁶ Я. М. Кабак, А. А. Беэр и А. Е. Рабкина, *Бюлл. экпер. биол. и мед.*, **21**, 37 (1946). ⁷ C. G. MacKenzie and J. B. MacKenzie, *Endocrinol.*, **32**, 185 (1943). ⁸ J. P. Mixner, E. P. Reineke and C. W. Turner, *ibid.*, **34**, 168 (1944). ⁹ А. Н. Студитский, *Арх. анат., гистол., эмбриол.*, **26**, 3 (1941). ¹⁰ E. Wolff, *C. R. Soc. Biol.*, **12**, 126, 1212 (1937). ¹¹ E. Wolff et R. Stoll, *ibid.*, **126**, 1215 (1937).