

М. С. МИЦКЕВИЧ

**ИЗМЕНЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЭМБРИОНОВ
МОРСКИХ СВИНОК ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ
НА БЕРЕМЕННЫХ САМОК МЕТИЛТИОУРАЦИЛОМ**

(Представлено академиком И. И. Шмальгаузенем 17 I 1948)

Полученная в последние годы возможность подавления с помощью химических веществ функции щитовидной железы открывает новые перспективы исследования эндокринных корреляций в эмбриогенезе высших позвоночных. Как показано работами ряда авторов (1-4), тио-мочевина, ее производные и некоторые другие химические соединения обладают способностью блокировать функцию щитовидной железы, вызывая гипотиреоидное состояние, сходное с таковым при тиреоидектомии. При этом в качестве вторичного эффекта в щитовидной железе развиваются характерные морфологические изменения, обозначаемые иногда как «эффект развития зоба», в основе которых лежит реакция компенсаторного типа. Этот эффект может иметь место лишь при наличии функционирующего гипофиза.

Анализируя данные, полученные на разных группах животных, можно установить, что степень и быстрота развития отмеченных выше изменений щитовидной железы находятся в прямом отношении к активности гипофизарно-тиреоидного комплекса (ГТК). В то время как наиболее сильный и быстрый эффект развития зоба можно получить, например, у крыс, отличающихся весьма активным ГТК, наоборот, у морских свинок, функция ГТК которых в постнатальный период развития выражена очень слабо, до сих пор вообще не удалось вызвать тио-мочевинной или тиоурацилом какие-либо изменения щитовидной железы (1,5). То же отношение между развитием эффекта зоба и активностью ГТК обнаруживается у животных одного и того же вида, но при разном уровне функции ГТК — в связи с возрастом (1,6), воздействием разных внешних температур (7), голоданием (10).

Используя для подавления функции щитовидной железы метилтиоурацил, мне удалось получить прямые доказательства активности ГТК в эмбриогенезе кур (8), а также крыс и кроликов (9). Отмеченное выше наличие определенной связи между развитием эффекта зоба и активностью ГТК, позволяя по степени первого судить об уровне второй, дает возможность осуществить сравнительное исследование функции ГТК на разных этапах онтогенеза и у разных групп млекопитающих, отличающихся особенностями внутриутробного развития и уровнем дифференцировки к моменту рождения. В этой связи несомненный интерес как объект исследования представляют морские свинки, рождающиеся вполне сформированными и способными к самостоятельному существованию. Сопоставляя последний факт с отмеченной выше исключительно слабой активностью ГТК в постнатальный период и учитывая важную роль ГТК вообще в процессах развития, казалось естественным допустить высокую активность этого комплекса в период эмбрионального развития морских свинок.

Предварительное изучение нормальной микроскопической структуры эмбриональной щитовидной железы морских свинок позволило установить, что первые фолликулы появляются в ней около 30 дней внутриутробного развития. Вскоре затем железа приобретает дефинитивную структуру и состоит из фолликулов, выстланных кубическим эпителием и наполненных голубым или оксифильным коллоидом, окруженным часто резорбционными вакуолями. Уже рассмотрение морфологической структуры железы дает основание считать, что щитовидная железа эмбриона функционирует значительно активнее, чем в постнатальный период развития морских свинок. Но для точного обоснования этого предположения необходимо было провести исследования с подавлением функции эмбриональной щитовидной железы, и в случае высокой активности ГТК следовало ожидать, что метилтиоурацил на эмбрионах морских свинок должен отчетливо проявить свое зобогенное действие.

Под опыт были взяты взрослые морские свинки, которым на разной стадии беременности в пищу добавлялось ежедневно по 100 мг метилтиоурацила. Возраст эмбрионов определялся пальпацией, обычно к концу 3-й недели (когда ошибка могла быть минимальной, не превышая 3—5 дней). Железы эмбрионов взвешивались на торсионных весах с точностью до 0,05 мг. Материал для гистологического исследования фиксировался центер-формолом. Срезы окрашивались по Маллори — Гейденгайну.

Результаты воздействия метилтиоурацилом. Всего исследовано было 66 эмбрионов, которые распределяются по разным возрастным стадиям, начиная с 30—35 дней до момента рождения. Продолжительность воздействия варьировала от 5 дней до 1 месяца.

Изменения щитовидной железы взрослых животных. Прежде всего интересно было проверить зобогенный эффект метилтиоурацила на взрослых морских свинках, поскольку полученные в работах прежних авторов отрицательные результаты основывались на применении менее активных препаратов и в течение ограниченного времени.

Таблица 1

Вес щитовидных желез взрослых морских свинок контрольной и подопытной серий

№ и состояние животного	Контрольные			Под воздействием метилтиоурацила				
	Вес тела в г	Вес щитов. железы		№ и состояние животного	Длительн. воздействия в днях	Вес тела в г	Вес щитов. железы	
		абсол. в мг	относит. к весу тела в ‰				абсол. в мг	относит. к весу тела в ‰
21а не берем. . .	550	50	0,090	41 берем.	5	700	64	0,091
27а » »	365	33	0,093	31 »	9	720	59,65	0,083
49 берем.	745	71	0,095	16 »	15	550	65	0,118
33 не берем. . . .	360	35	0,097	3 »	21	352	46	0,131
37 берем.	455	44	0,097	21 »	21	780	69,45	0,089
60 не берем. . . .	785	81	0,103	7 »	27	602	103	0,171
31а не берем. . . .	452	54	0,119	8 не берем. . . .	71	555	190	0,342
46 » »	653	84	0,129	32 »	157	420	118	0,281

Приведенные в табл. 1 данные показывают ясное увеличение абсолютного и относительного веса щитовидной железы под влиянием метилтиоурацила, которое наблюдается через 27 и более дней после начала опыта. Характерно, что параллельно с гипертрофией железы наблюдаются соответствующие изменения и в ее микроструктуре:

повышение клеток фолликулярного эпителия, сильная вакуолизация коллоида и другие признаки возбуждения функции (рис. 1). Однако полученные данные указывают также на относительно слабое по сравнению с другими группами животных действие метилтиоурацила на взрослых морских свинок, что вполне согласуется с низкой активностью их ГТ.

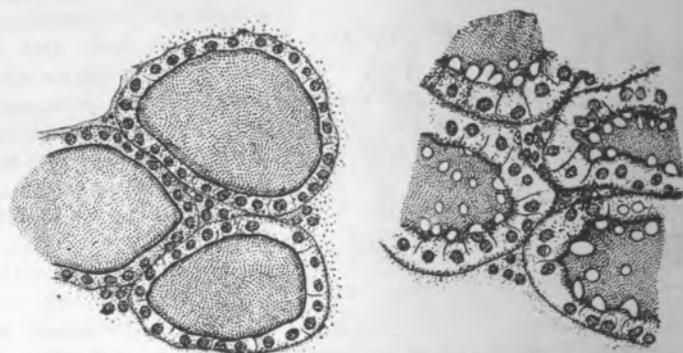


Рис. 1. Щитовидные железы беременных морских свинок. Слева — нормальной, справа — получавшей в течение 4 недель метилтиоурацил. 400 ×

Изменения щитовидной железы эмбрионов. Материалы по изменению веса эмбриональной щитовидной железы при воздействии метилтиоурацила на материнский организм, сгруппированные в 4 возрастные группы, даны в табл. 2.

Таблица 2
Относительный вес щитовидных желез эмбрионов морских свинок контрольной и подопытной серий

Возраст эмбрионов в днях	Контрольные		Под воздействием метилтиоурацила			
	Число эмбрионов	Относит. вес щитов. железы к весу тела в ‰	Число эмбрионов	Длительн. воздействия в днях	Относит. вес щитов. железы к весу тела в ‰	В % к контролю
Новорожд. . .	4	0,249	5	31	1,815	728,9
60—65	3	0,293	1	21	1,813	618,8
40—45	2	0,442	3	7	2,216	501
			4	21	2,012	455
30—40	4	0,442	2	15	1,764	399,1

Относительный вес щитовидной железы — в норме — на разных стадиях эмбрионального развития морских свинок варьирует, снижаясь от 0,442‰ у 30—40-дневных эмбрионов до 0,249‰ у новорожденных. На воздействие метилтиоурацила эмбриональная щитовидная железа отвечает исключительно быстрой и сильной реакцией, превосходящей по интенсивности таковую даже у молодых крыс, отличающихся, как известно, наибольшей чувствительностью к воздействию тиоуреатами. Уже через 5 дней опыта щитовидная железа эмбрионов оказывается увеличенной в полтора раза и гиперемированной. Параллельно с этими макроскопическими изменениями наблюдаются отчетливые изменения в микроструктуре железы. Как видно из табл. 2, воздействие метилтиоурацилом в течение 7 дней приводит к пятикратному, сравнительно с контролем, увеличению веса железы и резкой гиперемии, в силу которой железа, в отличие от обычно бледной, становится темнокрасной. Резкое увеличение и гиперемия щитовидной железы хорошо видны на рис. 2. С удлинением периода воздействия наблюдается явная тенден-

ция к дальнейшему усилению эффекта, что в одинаковой мере относится как к макро-, так и микроскопическим изменениям эмбриональной щитовидной железы.

Наблюдаемый у эмбрионов столь резкий эффект, когда в щитовидной железе матери вообще невозможно еще отметить каких-либо изменений, свидетельствует о том, что этот эффект нельзя отнести за счет повышения продукции материнского тиреотропного гормона, но, как это было уже показано мною на кроликах⁽⁹⁾, он является реакцией эмбриональной щитовидной железы эмбрионов, матери которых наряду с метилтиоурацилом получали ежедневно по 50 мг тиреоидина с целью угнетения тиреотропной функции материнского гипофиза. Оказалось, что эмбриональные щитовидные железы и в этом случае обнаруживают характерную гипертрофию и гиперплазию.

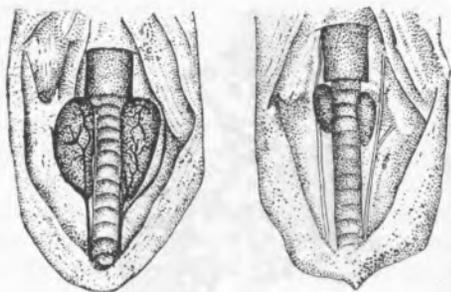


Рис. 2. Щитовидные железы 40—45-дневных эмбрионов морских свинок. Слева — резко увеличенная под воздействием метилтиоурацила в течение 9 дней, справа — нормальная

З а к л ю ч е н и е. Между степенью изменений щитовидной железы под влиянием тиоуреатов и активностью гипофизарно-тиреоидного комплекса (ГТК) имеется определенная закономерная связь, что позволяет осуществлять сравнительную оценку интенсивности ГТК на разных этапах онтогенеза и у разных групп животных в сопоставлении с особенностями их индивидуального развития. В этом аспекте морские свинки как объект исследования представляют большой интерес. Применяя для подавления функции щитовидной железы высокоактивное соединение метилтиоурацил, удалось выяснить, что:

а) При достаточно длительном воздействии (4 недели) у взрослых морских свинок развивается характерная гипертрофия и гиперплазия щитовидной железы. Однако эти изменения в соответствии с низкой активностью их ГТК выражены весьма слабо.

б) В противоположность взрослым, эмбрионы морских свинок, начиная с 30—40-дневного возраста, обнаруживают исключительно резкие и быстро наступающие изменения щитовидной железы, которые не зависят от тиреотропной функции материнского гипофиза, а являются реакцией эмбриональной щитовидной железы на воздействие метилтиоурацила.

Эти данные показывают, что морские свинки, достигающие к моменту рождения высокого уровня дифференцировки, обладают в период их эмбрионального развития весьма активно функционирующим гипофизарно-тиреоидным комплексом, превосходя в этом отношении всех других до сих пор исследованных млекопитающих.

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

Поступило
15 I 1948

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ С. G. Mackenzie and J. B. Mackenzie, *Endocrinol.*, **32**, 2, 185 (1943).
² E. B. Astwood, J. Sullivan, A. Bissell and R. Tyslowitz, *ibid.*, **32**, 2, 210 (1943).
³ Я. М. Кабак и А. Е. Рабкина, *Бюлл. эксп. биол. и мед.*, **20**, 6, 61 (1945).
⁴ Я. М. Кабак, А. А. Безр и А. Е. Рабкина, *там же*, **21**, 1—2, 37 (1946).
⁵ Н. Архангельская и А. А. Войткевич, *Изв. АН СССР, сер. биол.*, **2**, 187 (1947).
⁶ А. А. Войткевич, *ДАН*, **57**, № 7 (1947).
⁷ E. W. Dempsey and E. B. Astwood, *Endocrinol.*, **32**, 6, 509 (1943).
⁸ М. С. Мицкевич, *ДАН*, **58**, № 4 (1947).
⁹ М. С. Мицкевич, *ДАН*, **58**, № 5 (1948).
¹⁰ F. G. Monti, K. E. Paschkis and A. Santarow, *Endocrinol.*, **40**, 3, 225 (1947).