

А. А. ВОЙТКЕВИЧ \*

## СРАВНЕНИЕ ГОЙТЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ СУЛЬФАМИДОВ И ТИОУРАЦИЛА В ОПЫТАХ НА ЦЫПЛЯТАХ

(Представлено академиком Л. А. Орбели 2 IX 1947)

В активности гипофиза имеются видовые различия. Методом биологического тестирования было установлено, что одинаковые навески ткани гипофиза разных животных содержат неодинаковое количество тиреотрофного гормона: его меньше у птиц и больше у млекопитающих<sup>(4)</sup>. У лабораторных млекопитающих наименьшую величину биологической активности обнаружили гипофизы морских свинок: содержание тропной субстанции в гипофизах морских свинок столь же незначительно, как и у кур. Щитовидные железы этих животных должны обладать высокой чувствительностью к гормону гипофиза, так как нормально их функция осуществляется в условиях незначительной стимуляции со стороны последнего. Действительно, после многочисленных эмпирических попыток отыскать чувствительный тестобъект для стандартизации тиреоидного стимулятора было установлено, что необходимым условием в наибольшей степени удовлетворяют щитовидные железы молодых морских свинок и цыплят<sup>(8,9)</sup>.

В этой связи заслуживает внимания тот факт, что первые опыты по изучению влияния сульфамидов на разных животных дали отрицательный результат именно на морских свинках и цыплятах<sup>(6)</sup>. В опытах на крысах установлено положительное влияние некоторых сульфамидов на тиреотрофную функцию гипофиза. Под влиянием усилившейся функции гипофиза щитовидные железы сильно увеличиваются в размерах, имея все признаки резкой гиперплазии<sup>(5)</sup>. Следует заметить, что в норме гипофизы крыс, в отличие от гипофизов морских свинок и птиц, обладают весьма значительной тиреотрофной активностью.

Возможно допущение, что отсутствие реакции со стороны гипофиза и щитовидных желез птиц на сульфамиды является видовым признаком. Это не исключает возможности обнаружения такого фактора, который в состоянии активировать функцию базофильных клеток железистой доли гипофиза у птиц и тем самым оказать влияние на состояние щитовидных желез. В случае нахождения такого активатора, принимая во внимание высокую реактивность щитовидных желез молодых птиц, следовало ожидать у птиц более значительного количественного эффекта, чем у других животных. В опытах на 1—2-дневных цыплятах различных пород был констатирован феномен резкой гипертрофии щитовидных желез под влиянием тиоурацила и тиомочевины<sup>(7)</sup>. Авторы этой работы не детализировали, имелась ли в этом слу-

\* В работе принимали участие И. А. Костин и Н. Н. Пухова.

чаз зависимость между структурными изменениями и функцией щитовидных желез и каковы причины разницы в результатах применения сульфамидов и тиюрацила, хотя в опытах на крысах введение этих препаратов сопровождалось отчетливой реакцией гипофиза и тиреоидного аппарата. Нами была проведена серия опытов на цыплятах с целью сравнения гойтерогенной активности тех сульфамидов, которые в предварительных опытах на крысах (<sup>5</sup>, <sup>6</sup>) оказались наиболее эффективными (сульфидин и дисульфан), а также тиюрацила и тиомочевины\*. Поскольку сульфамиды и тиюрацил инактивируют в гуморальной среде тиреоидный гормон, представляло интерес изучить реакцию щитовидных желез на упомянутые препараты в условиях избыточного обогащения организма гормоном щитовидной железы, введенным извне. В одной из дополнительных серий одновременно с тиюрацилом птицам давался порошкообразный препарат сушеной щитовидной железы (тиреоидин), в другой серии — только тиреоидин.

Подопытным материалом служили 5-дневные цыплята (белые леггорны). Каждый из названных препаратов подмешивался в пшеничную муку, составлявшую основную часть ежедневного рациона. Дозировка сульфамидов, тиомочевины и тиюрацила составляла 1,0%, дозировка тиреоидина 0,25% к весу сухого корма. В каждой из 7 серий было по 6 цыплят, содержащихся в отдельных клетках. Подопытные цыплята по своему состоянию почти не отличались от контрольных, за исключением той серии, где к корму добавлялась тиомочевина. В этой серии к концу опыта 2 цыпленка погибли, что должно быть поставлено в связь с токсичностью препарата. Цыплята всех серий через 10 дней были одновременно убиты. Гипофизы и щитовидные железы частично были подвергнуты гистологическому изучению. Большая часть железистой ткани была использована для биологического теста с целью установления содержащегося в ней запаса гормональной субстанции. Биологическое тестирование проводилось на личинках бесхвостых амфибий (<sup>1-3</sup>); при испытании активности гипофизов тест, как и ранее, продолжался 7 дней, при испытании щитовидных желез — 5 дней. Отметим, что результаты тестирования гипофизов оказались недоста-

Таблица 1

Вес, микроструктура и биологическая активность щитовидных желез цыплят, содержащихся на рационе с примесью разных препаратов

С е р и и	Вес тела в г	Вес щитовидной железы в мг	Вес щитовидной железы в мг на 100 г веса тела	Микроструктура		Эффект на голластикках в %	
				Высота эпителия в $\mu$	Поперечник фолликулов в $\mu$	Резорбция кишечника	Резорбция хвоста
Контроль . . . . .	65	4,2	6,4	2,7	21,9	59,1	41,0
Сульфидин 1% . . . . .	68	4,8	7,1	1,8	19,5	60,5	38,8
Дисульфан 1% . . . . .	63	4,8	7,6	2,4	21,5	61,5	47,1
Тиомочевина 1% . . . . .	57	9,1	15,9	11,9	16,2	-5,4	-2,6
Тиюрацил 1% . . . . .	66	23,6	35,7	11,8	13,1	-0,9	-1,4
Тиреоидин 0,25% . . . . .	54	2,4	4,1	1,9	22,6	61,8	48,7
Тиюрацил 1% + тиреоидин 0,25% .	52	3,1	5,9	2,2	26,0	50,6	03,7

\* Тиюрацил синтезирован проф. О. Ю. Магидсоном в Институте фармакологии и фармакологической химии Академии медицинских наук.

точно четкими для того, чтобы сделать заключение об активности этой железы у птиц разных серий. Причиной, повидимому, явилась слабая обогатненность железистой ткани тиреотрофной субстанцией, что, как известно, существенно отличает гипофиз птиц от гипофиза млекопитающих: незначительные размеры этой железы у цыплят оказались неблагоприятными для осуществления теста на достаточно большом материале.

Результаты биологического тестирования щитовидных желез представлены в табл. 1. Там же приведены данные относительно веса и микроскопической структуры щитовидных желез. На каждом гистологическом срезе с помощью юклярного микрометра производилось 50 измерений высоты эпителия и внутреннего диаметра фолликулов. Средние цифры для каждой серии приведены в соответствующих графах таблицы.

Поскольку продолжительность введения препаратов была невелика, в развитии цыплят подопытных серий не наблюдалось резких отклонений от нормы. Можно отметить отставание в общем росте у птиц, получавших тиомочевину и тиреоидин. Данные по весу щитовидных желез показывают, что сульфамиды (сульфинидин и дисульфан) не обнаружили того действия, какое было неоднократно отмечено в опытах на крысах. Размеры щитовидных желез цыплят, получавших сульфамиды, практически не отличались от нормы. В то же время щитовидные железы цыплят такого же возраста в сериях, где вводились тиомочевина и тиоурацил, сильно увеличились в размерах. Наиболее эффективным оказалось действие тиоурацила. За короткий промежуток времени (10 дней) вес щитовидных желез увеличился в шесть раз по сравнению с контролем. Действие тиомочевины сопровождалось менее значительной гипертрофией тиреоидов. Введение тиреоидина полностью предотвратило феномен гипертрофии щитовидных желез, вызываемый тиоурацилом.

Сравнение микроскопической картины тиреоидной ткани с показателями ее активности в биологическом тесте позволяет детализировать различия в эффекте, вызываемом различными препаратами. Достаточно объективным показателем функции щитовидной железы является высота эпителия фолликулов. Установлена прямая зависимость между этими показателями и уровнем секреции железы (1). В сериях, где вводились сульфамиды или тиреоидин, высота эпителия ниже, чем у контроля. Высота эпителия имеет очень большую величину у гипертрофированных под влиянием тиомочевины и тиоурацила щитовидных желез. В обеих сериях высота эпителия в четыре раза превышает норму. Фолликулы щитовидных желез контрольных птиц наполнены густым, однородно окрашивающимся коллоидом. Наличие межфолликулярной соединительной ткани и капилляров обнаруживается с трудом. Те же признаки характеризуют щитовидные железы цыплят, подвергавшихся действию сульфамидов и тиреоидина. В этих сериях общее количество коллоидной субстанции в железе даже несколько превышает норму, поскольку фолликулярные стенки уплощены. При введении тиоурацила или тиомочевины коллоид фолликулов в значительной степени резорбируется. В полостях фолликулов имеются остатки сильно вакуолизированной, неокрашивающейся коллоидной субстанции. Междуточная соединительная ткань настолько развита, что отдельные фолликулы полностью отделены друг от друга. Железа образована обособленными эпителиальными тяжами. В этом отношении микроструктура представляет как бы увеличенную проекцию строения щитовидной железы эмбриона цыпленка на стадии за 10 дней до вылупления, когда появляются первые признаки дифференцировки фолликулярной структуры (2). Различия между измененной в серии

с тиоурацилом щитовидной железой и одноименным органом эмбриона, конечно, имеются; они относятся к размерам органа, к величине клеток эпителия и к степени васкуляризации.

Результаты биологического теста показали, что щитовидные железы контрольных цыплят обладают большим запасом активного начала. Некоторое увеличение концентрации гормональной субстанции может быть отмечено у цыплят, получавших сульфамиды. Такие же величины получены и в серии, где в корм подмешивался тиреоидин. Под влиянием тиоурацила или тиомочевины тиреоидная ткань теряет весь запас активного начала и в тесте на головастиках обнаруживает полную инактивность, т. е. не оказывает стимулирующего влияния на процесс метаморфоза личинок амфибий.

Данные настоящего сообщения указывают на наличие существенной разницы в действии сульфамидов и производных тиомочевины. Подтвердились наши предположения, что исключительно высокая чувствительность щитовидных желез цыплят к тиреотрофному гормону может явиться благоприятным фактором для сравнительного изучения свойств различных препаратов. Основные сульфамиды (сульфидин и дисульфан) не изменяют состояния гуморальной среды в такой степени, чтобы вызвать компенсаторные явления в щитовидных железах. В соответствующих сериях обнаружили даже признаки некоторого угнетения функции щитовидных желез.

Состояние щитовидных желез цыплят, получавших тиреоидин, дает основание для заключения об угнетении трофной функции железистой доли гипофиза. Типичные изменения в тиреоидном аппарате были получены только при введении тиомочевины и тиоурацила. Меньшая степень гипертрофии тиреоидного органа при применении тиомочевины может быть поставлена в связь с токсическим действием этого препарата на организм. Эффект, типичный при применении тиоурацила, вовсе не проявился в том случае, когда вместе с этим препаратом вводился тиреоидин.

Одно из возможных объяснений разницы в эффекте, вызываемом тиоурацилом и сульфамидом, сводится к следующему. Под влиянием хронического введения тиомочевины или тиоурацила происходит инактивация или редукция поступающего из щитовидной железы в кровь гормона. В создавшихся условиях перманентной недостаточности тиреоидного гормона в гуморальной среде до предела повышается функция щитовидной железы, поддерживаемая трофной функцией гипофиза. Под влиянием сульфамидов уровень стимулирующего влияния со стороны гипофиза, повидимому, понижается.

Казахский медицинский институт  
Алма-Ата

Получено  
2 IX 1947

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> А. А. Войткевич, Тр. ин-та эксп. морфогенеза, 3, 169 (1935). <sup>2</sup> А. А. Войткевич, Тр. ин-та морфогенеза, 5, 343 (1936). <sup>3</sup> А. А. Войткевич, Физиол. журн. СССР, 31, 332 (1945). <sup>4</sup> А. А. Войткевич, ДАН, 56, № 3 (1947). <sup>5</sup> E. B. Astwood, J. Sullivan, A. Bissell and R. Tyslowitz, Endocrinol., 32, 210 (1943). <sup>6</sup> C. D. Mackenzie and J. B. Mackenzie, *ibid.*, 32, 185 (1943). <sup>7</sup> J. P. Mixer, E. P. Reineke and C. W. Turner, *ibid.*, 34, 168 (1944). <sup>8</sup> J. W. Rowlands and A. S. Parkes, Biochem. J., 28, 1829 (1934). <sup>9</sup> G. K. Smelser, Proc. Soc. Exper. Biol., N. Y., 37, 383 (1937).