

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⁽⁴⁾. 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^(8,9).

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⁽⁶⁾. 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⁽⁵⁾. 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⁽⁷⁾. 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 (⁵, ⁶) 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 (¹⁻³); 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 μ	Поперечник фолликулов в μ	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 окулярного 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

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