

А. П. ВОЙТКЕВИЧ

**УГНЕТЕНИЕ СУЛЬФАМИДАМИ И ТИОУРЕАТАМИ ЭНДОКРИННОЙ  
РЕГУЛЯЦИИ ОБЩЕГО РАЗВИТИЯ У СОБАК**

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

В настоящее время обстоятельно изучено влияние сульфамидных препаратов и производных тиомочевины на основные железы внутренней секреции, контролирующие рост и дифференцировку организма. Под влиянием названных препаратов в железистой доле гипофиза редуцируются оксифильные клетки, образующие гормон роста. В щитовидной железе признаки гиперфункции сменяются фазой функционального истощения. Отсутствие в молодом организме гормона роста гипофиза и активного начала щитовидной железы не может не отразиться отрицательно на общем развитии. Действительно, ежедневное введение тиюрацила, сульфазола и сульфидина молодым крыскам, начинавшееся вскоре после их рождения, вызвало задержку общего развития, сочетавшуюся с типичным для кретиноидного состояния нарушением дифференцировки молодого организма (1). Изменения в развитии подопытных животных были весьма близки к тем, какие обычно наступают после полной тиреоидэктомии. Величина дозы и продолжительность введения препарата определяют величину эффекта.

Изменения в эндокринных органах могут быть констатированы при значительном уменьшении срока введения и дозы. Через сутки после дачи крысам тиюрацила или сульфидина отмечается уменьшение показателя биологической активности щитовидных желез. Через 8—12 дней отчетливо выражены признаки функционального истощения щитовидных желез, сочетающиеся с состоянием атиреоза гуморальной среды. Нарушения, вызываемые в эндокринной системе, обратимы в случае, если продолжительность введения препарата была невелика. При увеличении срока введения или дозировки препарата некоторое отклонение от нормы в состоянии щитовидной железы сохраняется на продолжительный период после прекращения эксперимента. Проведение аналогичных опытов на других животных не только представляло интерес для выявления видовых различий в реакции организма, но могло иметь известное практическое значение, поскольку сульфамидные препараты исключительно широко применяются в медицине.

Объектом наших новых экспериментов являлись молодые собаки. Учитывая результаты предыдущих экспериментов, где в одинаковых условиях опыта наибольший эффект был получен на молодых животных, мы провели ряд серий опытов на щенках в возрасте от 1 до 3 месяцев после рождения. В разных сериях опытов были использованы щенки одного помета, или разных пометов одной породы, мало отличающиеся по возрасту. Таких щенков в нашем распоряжении было 78. Опыты ставились не одновременно, а в определенной последователь-

ности. Все щенки получали четыре раза в день, через равные интервалы, специально приготовлявшуюся полноценную пищу. В ежедневный рацион входили: коровье молоко, пшеничная или овсяная мука грубого помола, мясо и минеральные ингредиенты. Перед очередным кормлением животного опытных серий индивидуально получали соответствующий препарат с небольшим количеством корма. Нами было изучено действие следующих препаратов: сульфидина, сульфазола, тиюрацила и метилтиоурацила. Разовая дозировка препарата в различных сериях колебалась от 25 до 200 мг на 1 кг веса тела. Продолжительность введения препарата варировалась от 2 до 23 дней. Подопытные и контрольные щенки взвешивались перед началом и в конце опыта. По окончании опыта щенки умерщвлялись под эфирным наркозом, и щитовидные железы, железистая доля гипофиза и надпочечники от каждого животного взвешивались. Часть каждой железы помещалась в фиксирующую жидкость, а затем подвергалась обычной гистологической обработке. Свежая ткань щитовидной железы и гипофиза тотчас после смерти животного подвергалась биологическому тестированию на личинках лягушки. Этим методом мы определяли количество активного начала в щитовидной железе и тиреотрофного гормона в железистой доле гипофиза. Биологический тест позволяет уловить незначительные нюансы в содержании активного начала в железистой ткани, что при сопоставлении с данными о микроструктуре создавало достаточно объективное представление о функции органа.

Рассмотрим результаты опытов. Из четырех применявшихся нами препаратов наиболее токсичными оказались сульфидин и метилтиоурацил, менее токсичными — тиюрацил и сульфазол. При введении сульфидина и метилтиоурацила (при разовых дозах 100 и 200 мг) летальный исход на фоне общей анемии у некоторых щенков наступал на 6—9-й день опыта. Здесь выявились индивидуальные особенности в реакции организма, которые не находились в определенной зависимости от породы и возраста животных. У большинства животных, получавших в тех же дозах сульфазол и тиюрацил, токсические явления не были выражены столь ярко. У подавляющего большинства подопытных животных через 3—4 дня от начала опыта могли быть отмечены объективно констатируемые изменения в общем состоянии: уменьшалась подвижность, прогрессировала сонливость, активность при поедании пищи сменялась общей апатией. Отставание в общем росте было отмечено на 8—10-й день опыта. В опытах на наиболее молодых щенках было показано значительное торможение общего роста на 20—22-й день опыта: вес животных, получавших сульфидин и тиюрацил, был в полтора-два раза меньше одновозрастного контроля.

Через 5—6 дней от начала опыта можно было констатировать признаки гипертрофии щитовидных желез, сочетавшиеся с значительной васкуляризацией тиреоидной ткани. Если в многочисленных опытах на крысах было показано, что при одинаковых дозировках разных препаратов за тот же срок введения наибольшая степень гипертрофии щитовидных желез отмечена при даче производных тиомочевины, то в опытах на собаках мы должны были констатировать, что реакция щитовидных желез была более значительной при сравнительно непродолжительной даче сульфамидных препаратов. В этом проявились видовые особенности в реакции организма на вещества различного химического строения. Такие результаты лишней раз убеждают нас в том, что механический расчет дозировки препарата на 1 кг живого веса и экстраполяция данных опыта с одного вида на другой вид животных не всегда может быть оправдана.

В пределах использованных нами сроков степень гипертрофии щитовидных желез находилась в прямой зависимости от продолжительности

введения сульфамидов или тиоуреатов. Размеры щитовидных желез увеличивались по сравнению с нормой вдвое на 10—12-й день введения препарата. В последующий период увеличение желез быстро прогрессировало и на 20—23-й день вес щитовидных желез у подопытных животных в 5—7 раз превышал контроль. Изменения микроскопической картины органа и данные о биологической активности железистой ткани находились в полном соответствии с изменениями в общих размерах органа. Потерю части запаса гормонального начала в щитовидной железе подопытных щенков можно было констатировать уже на 2—3-й день от начала введения сульфамидов или тиоуреатов. Полное

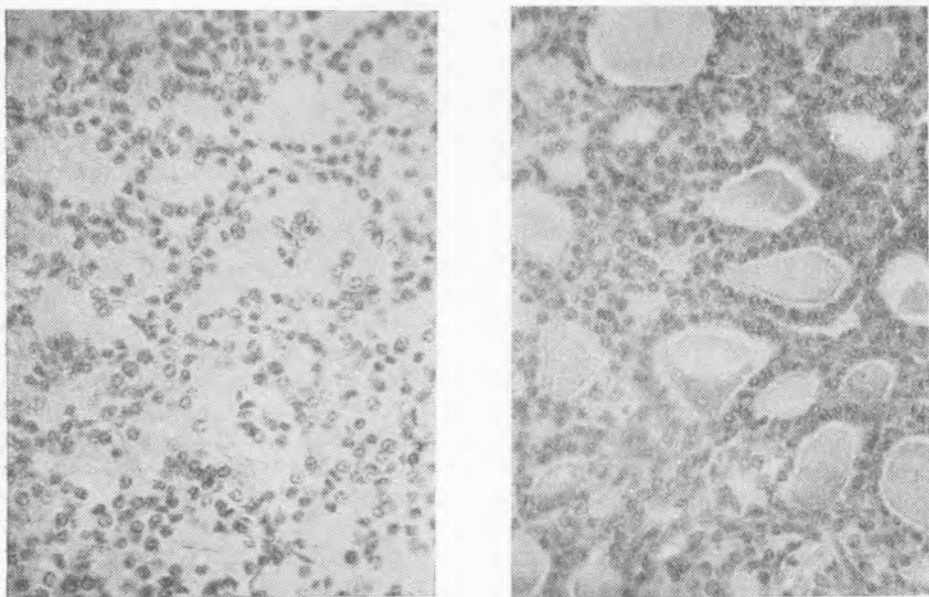


Рис. 1. *а* — щитовидная железа 12-дневного щенка, мать которого начала получать сульфазол за 11 дней до родов (дача сульфазола продолжалась и в период лактации);  $\times 400$ ; *б* — щитовидная железа 12-дневного контрольного щенка;  $\times 400$

функциональное истощение щитовидных желез у большинства собак, получавших сульфамиды, обнаружилось на 6—8-й день от начала опыта. Аналогичный эффект под влиянием тиоуреатов был получен при более продолжительном сроке опыта. Отметим также, что одновременное введение с сульфамидами или тиоуреатами препарата щитовидной железы исключало проявление нарушений в эндокринной системе и общем развитии подопытных животных.

Как рано в процессе онтогенеза у данного вида животных проявляется способность тиреоидного аппарата реагировать на введение в организм сульфамидов и тиоуреатов? Обладают ли интересующие нас препараты свойством, проникая через плаценту, или с молоком матери, вызывать аналогичные изменения в щитовидной железе в период их дифференцировки? Соответствующие проведенные нами опыты дали основание ответить утвердительно на эти вопросы. Двум беременным самкам (весом 6,7 и 8,2 кг) четыре раза в день давали наименее токсичный препарат — сульфазол. Введение препарата в одном случае начиналось за 19 дней до родов, в другом случае за 11 дней. Две другие самки (весом 9,5 и 11,9 кг) получали тот же препарат со дня родов. Разовая доза препарата составила 500 мг. Вскрытие четырех щенков от первых двух самок в день родов позволило установить гипертро-

фию щитовидных желез (вес желез примерно в два раза превышал норму). Не установлено заметной разницы в размерах желез у новорожденных, матери которых получали сульфазол в течение разного срока. Оставшиеся щенки (3 и 4 особи) продолжали получать сульфазол с молоком матери, так как диета после родов не была изменена. На 12-й день после родов щитовидные железы этой группы щенков по весу превышали норму в среднем в 8 раз. Щитовидные железы щенков, получавших сульфазол только через молоко матери, превышали норму в 2—2½ раза. У щенков обеих групп щитовидные железы имели тождественную микроскопическую картину (отсутствие типичной для железы фолликулярной структуры, наличие разбухших тяжей эпителиальных клеток, полное отсутствие коллоида) и нулевой показатель в биологическом тесте (рис. 1). Подсадка щенков (в возрасте 9 и 12 дней) от контрольных самок к самкам, кормившимся сульфазолом, показала, что и на более поздней фазе функции млечной железы препарат может передаваться через молоко. На 10-й день опыта у подсаженных щенков имели место изменения в структуре и функции щитовидных желез, но эти изменения значительно меньше, чем у щенков более раннего возраста.

Нельзя не отметить изменений в общем развитии щенков, вскармливавшихся молоком собак, получавших сульфазол. В первую неделю постэмбрионального развития в общем состоянии щенков не наблюдалось отклонений от нормы: вес тела, развитие волосяного покрова и другие признаки практически не отличались от таковых у одновозрастных контролей. В последующий период различия в развитии опытных и контрольных щенков резко возросли. Прозревание подопытных щенков запаздывало на 6—7 дней. К моменту перехода контрольных щенков к самостоятельному питанию и активному образу жизни подопытные щенки еще оставались на ранней стадии общей дифференцировки: они плохо видели, не держались на ногах, ползали, натываясь на различные предметы, не делали попыток к самостоятельному приему пищи, совершенно не реагировали на звуковые раздражители. Вес подопытных щенков был в два раза меньше, чем контрольных. Одновременное введение с сульфазолом препарата сушеной щитовидной железы предотвратило проявление признаков кретинизма у всего потомства (6 щенков) подопытной самки.

Данные наших опытов позволяют сделать заключение о высокой чувствительности щитовидной железы молодых собак к тиоуреатам и особенно к сульфамидам. Нарушение функции тиреоидно-гипофизарного комплекса у этого вида животных под влиянием сульфамидов или тиоуреатов проявляется независимо от метода введения. Соответствующий эффект был получен при поступлении препарата через плаценту материнского организма, затем в постэмбриональный период через материнское молоко и на более поздних стадиях развития — при самостоятельном питании.

Институт краевой патологии  
Академии Наук Казахской ССР  
Алма-Ата

Поступило  
2 IX 1947

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> А. А. Войткевич, Вестн. АН КазССР, 10, 43 (1946). <sup>2</sup> А. А. Войткевич, Бюлл. экспер. биол. и мед., 23, 63 (1947).