

К. З. КАН

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ МЕТИЛТИОУРАЦИЛА В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ДОЗЫ ПРЕПАРАТА И ОБРАТИМОСТЬ ЭТИХ ИЗМЕНЕНИЙ**

(Представлено академиком И. И. Шмальгаузенем 14 V 1948)

При введении крысам метилтиоурацила в дозе 10 мг в сутки щитовидная железа уже через 3—5 дней приобретает структуру, типичную для возбуждения ее тиреотрофным гормоном передней доли гипофиза. Воздействие метилтиоурацилом в той же дозе в течение 10 дней вызывает значительную весовую гипертрофию щитовидной железы (37,7 мг % в среднем по сравнению с 12,7 мг % в норме). Нами было показано, что это увеличение щитовидной железы происходит в основном за счет гипертрофических и гиперпластических процессов. Более длительное воздействие метилтиоурацилом приводит к дальнейшему увеличению веса щитовидной железы (82,2 мг % через 30 дней); между тем, высота фолликулярного эпителия достигает максимума уже через 10 дней, а митотическая активность вообще затухает со временем. Мы высказали предположение, что увеличение массы щитовидной железы при 30-дневном воздействии происходит в результате усиления гиперемии и разрастания фолликулярной ткани. Последнее явствует, между прочим, из полученных нами

Таблица 1

Диаметр (по длинной оси) наибольшего фолликула в μ

Норма	Воздействие метилтиоурацилом			
	10 мг		40 мг	
	10 дн.	30 дн.	30 дн.	50 дн.
80	130	240	160	200

дополнительно данных по измерению величины фолликулов. Для характеристики размеров фолликулов в щитовидной железе измерялся по длинной оси диаметр наибольшего фолликула (табл. 1). Нам представлялось интересным изучить изменения в весе и гистоструктуре щитовидной железы в зависимости от различных доз вводимого препарата. Для этой цели мы вводили крысам в течение 30—50 дней метилтиоурацил в дозе 0,5; 10; 20 и 40 мг. Данные этих опытов приведены в табл. 2.

Оказалось, что 2- и 4-кратное увеличение дозы в 10 мг не ведет к соответствующему дальнейшему увеличению относительного веса щитовидной железы. Что касается изменений митотической активности, то она явно не повышается с увеличением дозы, а при дозе в 40 мг настолько уменьшается, что мы при подсчете не могли отметить ни одного митоза. Средняя высота фолликулярного эпителия, достигнув при 10 мг максимума в 20,1 μ , остается приблизительно на

Морфологические изменения в щитовидной железе крыс, получающих с кормом разные дозы метилтиоурацила

Доза МТУ в мг в сутки	Продолжительность воздействия в днях	Число крыс	Средний вес щитовидной железы в мг на 100 г веса тела	Средн. число митозов в 100 фолликулах	Средн. высота эпителия в μ $M \pm m$
Контроль	—	6	10,8	0,0	$8,7 \pm 0,45$
0,5	30	6	40,2	1,0	$14,8 \pm 0,36$
10	30	10	89,8	2,3	$20,1 \pm 0,2$
20	30—40	6	62,8	1,6	$20,9 \pm 0,77$
40	40	2	60,0	0,0	$20,2 \pm 0,72$

этом уровне и при воздействии большими дозами. Следует отметить, что с увеличением дозы препарата гиперемия более не возастает,

вакуолизация цитоплазмы фолликулярных клеток, которая была отмечена нами после 30-дневного воздействия 10 мг, при увеличении дозы выражена менее отчетливо. Максимальные размеры фолликулов даже меньше, чем после 30 дневного воздействия метилтиоурацилом в дозе 10 мг (табл. 1). В остальном гистоструктура железы остается типичной для возбуждения ее тиреотрофным гормоном: полости фолликулов редуцированы до узкой щели и интрафолликулярный коллоид отсутствует. Интересно указать на то, что Грас-

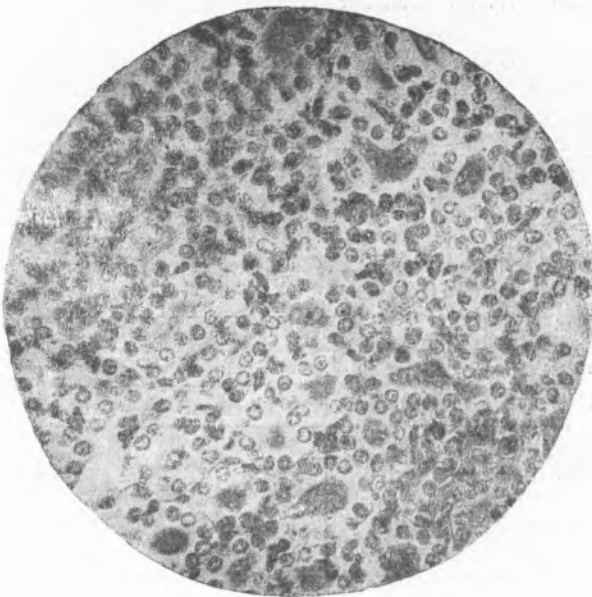


Рис. 1. Щитовидная железа нормальной крысы; $\times 400$

со⁽¹⁾ наблюдал почти полную нормализацию структуры щитовидной железы у крыс, получавших в течение 162 дней тиоурацил в дозе 20—40 мг.

С другой стороны, применив дозу в 20 раз меньше, чем применявшаяся нами в первоначальных опытах (т. е. 10 мг), а именно 0,5 мг, мы отметили, что весовая гипертрофия через 30 дней оказывается вдвое меньше, чем при дозе в 10 мг. Средняя высота эпителия значительно меньше, чем при дозе в 10 мг. Митотическая активность лишь незначительно превышает норму. В своей гистологической структуре железа обнаруживает типичную тиреотрофную реакцию. Следовательно, такая доза, не вызывая значительного увеличения щитовидной железы, все же ведет к снижению уровня тиреоидного гормона в организме и к компенсаторному выделению тиреотрофного гормона. В связи с этим интересно указать на то, что при лечении гипертиреозов применяются небольшие дозы метилтиоурацила, не приводящие к значительному увеличению размеров щитовидной железы, но все же блокирующие до некоторой степени ее функцию.

Особенный интерес представляет вопрос об обратимости весовой гипертрофии и тех изменений в гистоструктуре щитовидной железы, которые наступают в результате введения больших доз метилтиоурацила. Асгвуд и Биссель⁽²⁾ считают, что после введения небольших доз тиоурацила, вызывающих в течение 10 дней 2—3-кратное увеличение веса щитовидной железы, нормализация железы наступает уже через 8 дней после прекращения воздействия. Я. М. Кабак и А. Е. Рабкина⁽³⁾ указывают, что через 1 мес. после прекращения воздействия тиомочевинной гистоструктура щитовидной железы оказывается нормальной. А. А. Войткевич⁽⁴⁾ считает, что изменения щитовидной железы обратимы лишь до некоторой степени.

Для выяснения вопроса об обратимости изменений щитовидной железы нами были сопоставлены данные о весе щитовидных желез и их микроструктуре через 15, 30 и 45 дней после прекращения воздействия большими дозами метилтиоурацила, вызывающими более чем 8-кратное увеличение веса железы. Результаты этой серии опытов даны в табл. 3.

Оказалось, что высота фолликулярного эпителия, независимо от применявшейся дозы и длительности ее введения, уже через 15 дней после прекращения воздействия понижается почти до нормы; митотическая активность также значительно снижается. На гистологических препаратах обращает на себя внимание значительное уменьшение гиперемии; в полости

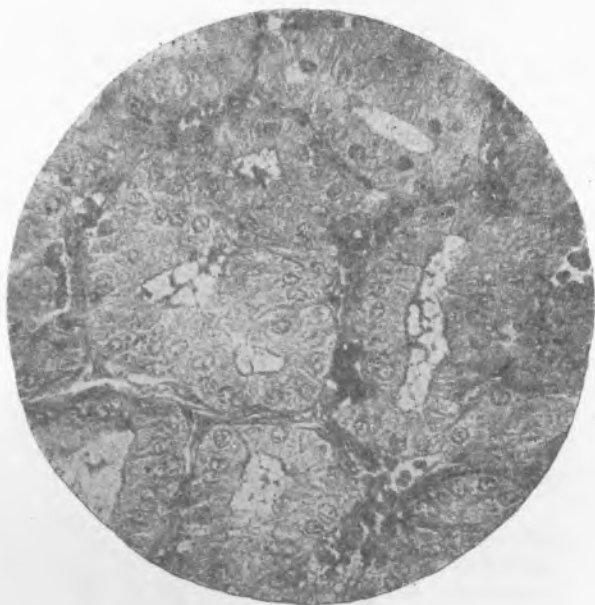


Рис. 2. Щитовидная железа крысы, получавшей 30 дней МТУ в дозе 10 мг; $\times 400$

фолликулов появляется коллоид. Интересно указать на то, что через 46 дней после прекращения воздействия высота фолликулярного эпителия значительно ниже, чем в норме (6,7 μ и в норме 9,3 μ). Коллоид плотный, не вакуолизированный, между тем как в норме коллоид у крыс обычно бывает довольно значительно вакуолизированным, особенно на периферии (рис. 1, 2 и 3). А. А. Войткевич⁽⁴⁾ указывает на то, что уже через 15 дней после прекращения воздействия в щитовидной железе образуется запас коллоида, превышающий норму. Весьма возможно, что в щитовидной железе, выведенной из состояния равновесия метилтиоурацилом, процессы секреции после прекращения воздействия компенсаторно на некоторое время преобладают над процессами экскреции.

Что касается обратимости весовой гипертрофии щитовидной железы, то через 15 и 30 дней после прекращения воздействия щитовидная железа еще остается довольно значительно увеличенной. Лишь к 45 дням вес щитовидной железы приближается к норме (14,2 мг^{0/0}, в норме 12,7 мг^{0/0}). Повидимому, новообразовавшаяся в течение опыта масса фолликулярной ткани обуславливает длительное сохранение весовой гипертрофии щитовидной железы. Однако, так как скорость новообразования фолликулов после прекращения воздействия значи-

Таблица 3
Обратимость морфологических изменений в щитовидной железе после прекращения воздействия метилтиоурацилом

Доза МТУ в мг	Д н и	Число крыс	Средн. вес щитовидн. желез в мг на 100 г веса тела	Число митозов в 100 фолликулах *	Средн. высота эпителия в μ $M + m$
10	10 дней воздействия . . .	9	37,7	39,5	$16,2 \pm 0,76$
	Через 14 дней после прекращения воздействия . . .	4	19,1	1,0	$10,3 \pm 0,28$
	Через 30 дней после прекращения воздействия . . .	4	18,4	0,25	$10,9 \pm 0,24$
	30 дней воздействия . . .	7	82,2	2,2	$20,8 \pm 0,70$
	Через 29 дней после прекращения воздействия . . .	4	18,2	0,25	$10,3 \pm 0,24$
	Через 46 дней после прекращения воздействия . . .	4	14,2	0,0	$6,7 \pm 0,59$
40	40 дней воздействия . . .	2	60,0	0,0	$20,2 \pm 0,72$
	Через 14 дней после прекращения воздействия . . .	3	41,7	0,0	$10,9 \pm 0,30$
	Контроль	40	12,7	0,75	$9,3 \pm 0,30$

* Для учета митотической активности крысам за 8 час. до забоя вводился колхицин, обладающий свойством блокировать митозы в метафазе.

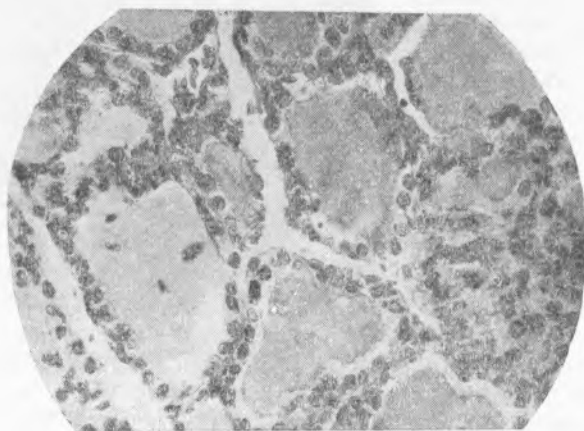


Рис. 3. Щитовидная железа крысы через 46 дней после прекращения воздействия МТУ (30 дней по 10 мг в сутки); $\times 400$

тельно замедляется, то вес щитовидной железы постепенно уменьшается. При длительном воздействии больших доз метилтиоурацила не происходит истощения щитовидной железы; это видно из того, что после прекращения воздействия гистоструктура щитовидной железы быстро нормализуется.

Всесоюзный институт
экспериментальной эндокринологии

Поступило
6 V 1948

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ R. Grasso, Anat. Rec., 95, No. 4 (1946). ² E. B. Astwood and A. Bissel, Endocrin., 34, No. 4 (1944). ³ Я. М. Кабак и А. Е. Рабкина, Бюлл. эксперим. биол. и мед., 20, № 6 (1945). ⁴ А. А. Войткевич, там же, 23, № 4 (1947).