

М. С. МИЦКЕВИЧ

ЗОБНЫЙ ЭФФЕКТ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ АКТИВНОСТИ ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОГО КОМПЛЕКСА

(Представлено академиком И. И. Шмальгаузенем 8 V 1948)

При блокировании функции щитовидной железы химическими препаратами наряду с гипотиреозом обнаруживаются характерные морфологические изменения железы, приводящие последнюю в состояние, сходное с зобом. Этот „зобный эффект“ у разных животных выражен различно, а у некоторых, например у морских свинок (1-3), кур (1, 3), черепаха (3), он вообще не был обнаружен. Эффект проявляется весьма различно и на разных стадиях онтогенеза. Выяснение условий, необходимых для осуществления зобного эффекта, представляет несомненный интерес, позволяя глубже проникнуть в понимание механизма гормональных корреляций, в частности, на мало доступных до сих пор для исследования эмбриональных стадиях развития высших позвоночных (4-6).

При рассмотрении зобного эффекта следует иметь в виду, что последний представляет собой реакцию компенсаторного характера, что вытекает из наличия тесных взаимоотношений, которые существуют в функции передней доли гипофиза и щитовидной железы, обеспечивая их взаимную регуляцию. Речь идет о поддержании тонко сбалансированного на определенном для каждого вида животных уровне соотношения между количествами тиреотропного и тиреоидного гормонов, имеющего несомненно адаптивный характер в обеспечении соответствующих процессов метаболизма. На малейшее отклонение концентрации тиреоидного гормона от нормы передняя доля гипофиза немедленно реагирует изменением продукции тиреотропного гормона.

Ведущая роль в этом регуляторном механизме принадлежит гипофизу; именно в нем образуется начало, стимулирующее функцию щитовидной железы. Как хорошо известно, животные, гипофиз которых богат тиреостимулирующим гормоном (крысы, мыши, кролики), обладают и активной щитовидной железой. Наоборот, животные с слабо функционирующим гипофизом (морские свинки, куры, черепахи) имеют и относительно инактивную щитовидную железу (3, 7-12). Различные внешние воздействия: температура, пища, токсины, которыми удается экспериментально стимулировать или подавлять функцию щитовидной железы, оказывают свое влияние не непосредственно, но главным образом через гипофиз (13-15). Характерно, что опыты с воздействием извне введенным тиреотропным гормоном показали, что отчетливую тиреотропную реакцию можно получить лишь у животных со слабо активной щитовидной железой (а следовательно, и слабо функционирующим гипофизом), как, например, морские свинки,

молодые цыплята. В отличие от них, крысы, мыши, кролики пригодны для подобных опытов только в случае, если их щитовидные железы предварительно инактивировать, подавляя целиком или частично тиреотропную функцию гипофиза (16-18). На основании приведенных выше данных И. Б. Коллип (10) сформулировал общий вывод об обратной чувствительности, согласно которому щитовидные железы тем сильнее реагируют на вводимый извне тиреотропный гормон, чем меньше этого гормона продуцирует собственный гипофиз.

В противоположность тиреотропной реакции, осуществляемой при нормальной функции щитовидной железы, развитие эффекта зоба представляет собой компенсаторного характера реакцию на гипотиреоидное состояние. В силу этого скорость и степень развития эффекта должны быть пропорциональны степени относительного недостатка в организме тиреоидного гормона. Отсюда естественно ожидать, что в тех случаях, когда гипофизарно-тиреоидное соотношение сбалансировано на высоком уровне, подавление гормонообразующей функции щитовидной железы должно быстро вести к острому дефициту в тиреоидном гормоне и тогда быстро вступает в действие компенсаторный механизм. При низком уровне гипофизарно-тиреоидной функции картина должна быть обратной. В действительности так и бывает. Зобный эффект сильнее всего проявляется у крыс, мышей и собак, тогда как у кур, черепах и морских свинок, как отмечалось выше, он или совсем не обнаруживается или выражен очень слабо. Та же картина наблюдается у животных одного вида, но на разных этапах онтогенеза в связи с возрастными изменениями интенсивности гипофизарно-тиреоидной функции. Это отчетливо показано, например, на крысах, мышках и цыплятах (3, 19, 20), у которых максимальный зобный эффект имеет место в раннем возрасте, когда гипофиз и щитовидная железа характеризуются наибольшей активностью. Наконец, аналогичные данные получены при экспериментальном повышении или понижении функции гипофизарно-тиреоидного комплекса под влиянием температуры (21) или голода (22).

Таким образом, полученные до сих пор экспериментальные данные свидетельствуют о наличии определенной закономерности: у животных с заблокированной щитовидной железой быстрота и степень развития эффекта зоба находятся в прямом отношении к степени активности гипофизарно-тиреоидного комплекса. Это правило в одинаковой мере приложимо как при сопоставлении разных видов животных или различных онтогенетических стадий одного и того же вида, так и в случае колебаний функции гипофизарно-тиреоидного комплекса под влиянием изменения условий.

Основываясь на этом правиле, можно заранее ожидать развития эффекта зоба у всех животных, обладающих функционирующим гипофизарно-тиреоидным комплексом. С этой точки зрения неудачи ряда авторов обнаружить эффект зоба у морских свинок, кур, черепах следует приписать не принципиальным отличиям этих форм от других видов животных в их реакции на тиреостатики (как это делают, например, Н. Архангельская и А. Войткевич (2) в отношении морских свинок), а несовершенству эксперимента. При весьма низком уровне активности гипофизарно-тиреоидного комплекса и сравнительно больших резервах тиреоидного гормона в щитовидной железе морских свинок вполне естественно, что для получения у них дефицита в этом гормоне необходим гораздо более длительный, чем обычно, срок воздействия, а также применение более сильных доз препарата.

Соответствующие опыты были проведены мною на взрослых морских свинках, содежавшихся при обычной комнатной температуре (12—15° С); в подопытной группе каждое животное получало с кормом по 100 мг метилтиоурацила в день (табл. 1).

Полученные результаты не оставляют сомнений в том, что характерный зобный эффект развивается и у морских свинок при условии достаточной длительности воздействия — около 4 недель. В отдельных случаях гипертрофия щитовидной железы может иметь место уже через 20 дней, но не ранее. Исследование микроскопической структуры щитовидных желез подопытных животных в полной мере согласуется с отмеченными макроскопическими изменениями.

Представляло большой интерес проверить развитие эффекта зоба у морских свинок в условиях повышенной активности их гипофизарно-тиреоидного комплекса, вызванной низкой температурой. Для этого морские свинки содержались в зимнее время в холодном помещении с колебаниями температуры от +2 до -18°; все другие условия опыта были те же, что и в предыдущей серии.

Из табл. 2 видно, что уже через 10 дней после начала опыта обнаруживается отчетливая гипертрофия щитовидной железы, а через 15 дней она достигает максимального уровня, превосходя контроль больше, чем в 4 раза. Морские свинки, находившиеся в условиях холода, но не получавшие метилтиоурацила, имели щитовидные железы нормальных размеров, однако микроскопическая структура имела характерные признаки несколько повышенной функции. Таким образом, в условиях повышенной активности гипофизарно-тиреоидного комплекса зобный эффект проявляется у морских свинок значительно ранее, нежели в случае содержания их при обычной комнатной температуре.

В отличие от морских свинок, функция щитовидной железы которых адаптирована к относительно стабильным условиям внешней температуры, голуби являются интересным объектом в силу их хорошей приспособленности к резким сезонным колебаниям. Соответственно этому и функция их щитовидной железы претерпевает в течение года значительные вариации. Казалось целесообразным исследовать зобный эффект у голубей в условиях разной внешней температуры. Одна группа почтовых голубей содержалась при комнатной температуре (12—15°), другая — в условиях сильного холода (от -5 до -18°). В каждой группе половина животных служила контролем, остальные получали ежедневно каждый по 50 мг метилтиоурацила. Голуби второй группы начинали получать препарат не сразу, а лишь с 12-го дня пребывания их на холоду. Животные забивались через

Таблица 1

Относительный вес щитовидных желез взрослых морских свинок в условиях комнатной температуры (12—15°С) *

Контроль		Под воздействием метилтиоурацила		
вес тела в г	относит. вес щитов. железы к весу тела в %/100	длитель- ность воз- действия в днях	вес тела в г	относит. вес щитов. железы к весу тела в %/100
365	0,090	5	700	0,091
550	0,091	9	720	0,083
745	0,095	10	415	0,118
360	0,097	15	550	0,118
455	0,097	15	482	0,122
785	0,103	18	465	0,135
345	0,108	18	195	0,138
275	0,113	18	294	0,153
452	0,119	20	382	0,200
330	0,121	21	352	0,131
653	0,129	21	780	0,089
350	0,133	24	640	0,148
325	0,133	25	503	0,159
273	0,139	27	602	0,171
610	0,138	29	385	0,252
400	0,150	35	465	0,421
		38	635	0,288
		44	530	0,255
		66	365	0,633
		71	555	0,342
		157	420	0,281

* Жирным шрифтом набраны цифры, где имел место зобный эффект.

10, 20 и 30 дней после начала кормления метилгиоурацилом. В группе, содержащейся при комнатной температуре, после 10-дневного воздействия щитовидные железы подопытных голубей ничем не отличались от контроля. Через 20 дней эффект гипертрофии достигал

Таблица 2

Относительный вес щитовидных желез взрослых морских свинок в условиях холода (от +2 до -18° С)

Характер и длительность воздействия		Вес тела в г	Относит. вес щитовидной железы к весу тела в %
предварит. пребывание на холоду в днях	воздействие метилгиоурацилом в днях		
8	Контроль	152	0,138
32	»	400	0,118
10	4	355	0,118
10	6	343	0,131
10	8	488	0,158
9	10	357	0,286
0	11	143	0,173
0	11	151	0,197
0	16	215	0,190
9	15	422	0,547
9	20	400	0,363
9	21	370	0,568
5	29	414	0,389

177% по отношению к контролю. У голубей второй группы, содержащихся на холоду, зобный эффект проявился с исключительной силой. Уже через 4—5 дней были отмечены заметные признаки гипертрофии и гиперемии железы, а также соответствующие изменения в ее микроструктуре. Через 10 дней опыта гипертрофия достигала огромного размера: 945% по отношению к контролю. Следует отметить, что размеры щитовидных желез у контрольных голубей, содержащихся как при комнатной температуре, так и на холоду, не выходили за рамки индивидуальных вариаций.

Таким образом, результаты опытов, проведенных на морских свинках и голубях в условиях различной температуры, являются дополнительным подтверждением сформулированного правила о зависимости зобного эффекта от уровня активности гипофизарно-тиреоидного комплекса. Наличие такой зависимости позволяет рассматривать зобный эффект как показатель относительной интенсивности функции гипофизарно-тиреоидного комплекса. Этот критерий может быть с успехом использован для сравнительной оценки указанной функции у животных разного таксономического положения, а также на разных стадиях онтогенеза.

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

Поступило
11 V 1948

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ С. Г. MacKenzie and J. В. MacKenzie, *Endocrinol.*, **32**, 2, 185 (1943).
² Н. Архангельская и А. А. Войткевич, *Изв. АН СССР, сер. биол.*, **2**, 187 (1947). ³ А. А. Войткевич, *Физиол. журн. СССР*, **33**, 6, 791 (1947).
⁴ М. С. Мицкевич, *ДАН*, **58**, № 4 (1947). ⁵ М. С. Мицкевич, *ДАН*, **59**, № 5 (1948). ⁶ М. С. Мицкевич, *ДАН*, **60**, № 2 (1948). ⁷ L. Loeb and R. В. Bassett, *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, **26**, 860 (1929). ⁸ L. Loeb and R. В. Bassett, *ibid.*, **27**, 490 (1930). ⁹ G. K. Smelser, *Endocrinol.*, **23**, 4, 429 (1938). ¹⁰ И. Б. Коллип, *Физиол. журн.*, **19**, 1, 173 (1925). ¹¹ А. Е. Adams and В. С. Allen, *Anat. Record*, **82**, 3, 456 (1942). ¹² А. А. Войткевич, *ДАН*, **57**, № 8 (1947). ¹³ R. N. Baillif, *Amer. J. Anat.*, **62**, 4 (1938). ¹⁴ U. U. Uotila, *Endocrinol.*, **25**, 1, 63 (1939). ¹⁵ M. G. Mulinas and L. Pomerantz, *J. Nutrit.*, **19**, 5, 493 (1940). ¹⁶ S. Hertz and E. G. Oastler, *Endocrinol.*, **20**, 4, 520 (1936). ¹⁷ H. Paalu. H. O. Kleine, *Beitr. path. Anat.*, **91**, 322 (1933). ¹⁸ P. De-Fremery, *Acta brev. Neerland.*, **5**, 35 (1935). ¹⁹ V. Hurst and C. W. Turner, *Am. J. Physiol.*, **150**, 4, 686 (1947). ²⁰ W. P. Vanderlaan and A. Bissell, *Endocrinol.*, **38**, 5, 308 (1946). ²¹ E. Dempsey and E. B. Astwood, *ibid.*, **32**, 6, 509 (1943). ²² F. G. Mont, K. E. Paschkis and A. Cantarow, *ibid.*, **40**, 3, 225 (1947).