

Я. М. КАБАК и Е. Б. ПАВЛОВА

## ИСПЫТАНИЕ СТИМУЛИРУЮЩЕГО РОСТ ГИПОФИЗАРНОГО ЭКСТРАКТА НА КРЫСАХ, ПОЛУЧАЮЩИХ МЕТИЛТИОУРАЦИЛ

(Представлено академиком А. Д. Сперанским 17 VI 1949)

Изучение микроскопической структуры гипофиза у человека при акромегалии и определенных формах нанизма, а также у так называемых «карликовых» мышей, дало основание считать, что необходимое для нормального роста гормональное вещество (или вещества), поступающее в кровь из передней доли гипофиза, продуцируется имеющимся в этой железе ацидофильными клетками (1). В то же время известно, что в гипофизе тиреоидектомированных животных (по крайней мере, некоторых видов) эти клетки (или, вернее, ацидофильные гранулы в них) исчезают (2), а в числе многих других последствий тиреоидектомии обычно наблюдается нарушение роста.

За последние годы стало возможным выключать у животных гормональную функцию щитовидной железы, не прибегая к хирургическому вмешательству, с помощью веществ типа метилтиоурацила (3). У крыс, получающих с кормом достаточную дозу метилтиоурацила, наступает состояние, сходное с атиреозом, в частности, задержка роста. В предыдущем нашем исследовании было установлено, что в гипофизе таких крыс, в течение месяца после начала воздействия, совершенно исчезают клетки с ацидофильной грануляцией (4).

Исходя из приведенных выше гистофизиологических данных о значении ацидофильных клеток передней доли гипофиза, можно предполагать, что у животных, у которых функция щитовидной железы блокирована метилтиоурацилом, так же как и у тиреоидектомированных животных, в гипофизе прекращается образование гормонального вещества (или веществ), необходимого для нормального роста. Если это предположение правильно, то у таких животных можно устранить задержку роста не только тироксином (что хорошо установлено предшествующими исследованиями), но, хотя бы в некоторой степени, и введением соответствующих экстрактов из передней доли гипофиза.

В настоящей статье приводятся экспериментальные данные, подтверждающие это предположение. Результаты нашего исследования показывают, что изменение гипофиза является одним из существенных звеньев в цепи последствий тиреоидектомии, приводящих к нарушению роста, и что животные, получающие метилтиоурацил, могут служить тест-объектом для испытания стимулирующих рост экстрактов из передней доли гипофиза.

Материал и методика. Для опытов брались крысы самцы весом 40—60 г. К корму животных (каша из различных круп, к которой добавлялись пропущенное через мясорубку мясо и рыбий жир), дававшемуся один раз в сутки в таком количестве, чтобы он поедался в те-

ние 22—24 час., подмешивался метилтиоурацил из расчета 30 мг на крысу. Дополнительно животные получали молоко и морковь.

Крысы, получающие метилтиоурацил, в первые 2—3 недели растут, как и нормальные, но затем начинают отставать в весе. Так, в условиях нашего опыта за 1,5 мес. вес нормальных крыс примерно утраивался, а у крыс, получавших метилтиоурацил, достигал лишь 180—200% по сравнению с исходным. В дальнейшем разница в весе становится еще более значительной, так как у нормальных крыс рост продолжается, а крысы, получающие метилтиоурацил, в большинстве случаев перестают расти совершенно, а часто даже их вес медленно уменьшается. Для изучения действия гипофизарного экстракта выбирались только такие крысы, которые в течение, по крайней мере, 2—3 недель совершенно не прибавляли в весе. Следует подчеркнуть, что инъекции гипофизарного препарата производились всегда на фоне непрекращающегося введения метилтиоурацила, так как иначе у животных восстанавливалась бы гормонообразовательная функция щитовидной железы, что, как показано в нашем предыдущем исследовании (4), само по себе достаточно для восстановления нормальной структуры (и, вероятно, функции) гипофиза и возобновления роста животных.

Гипофизарный препарат готовился из передней доли гипофизов крупного рогатого скота по методу Паркса и Роуланда. Методика эта, подробно описанная одним из нас (2), использовалась со следующими изменениями: железы собирались на бойне в банку, помещенную в лед, и все дальнейшие процедуры, связанные с экстрагированием, производились по возможности при температуре не выше +4°. Необходимое для инъекций количество препарата растворялось каждые 3—4 дня.

Препарат этот, в сущности, является «суммарным» экстрактом белковых веществ передней доли гипофиза, весьма активным по тестам на тиреотропное и пролактиновое действие и менее активным в гонадотропном отношении. В конце опыта крысы вскрывались и гипофиз каждой из них подвергался гистологическому исследованию (фиксатор: ценкерформол + уксусная кислота; заливка в парафин; срезы толщиной в 4 м; окраска азокармином по Маллори в модификации Гейденгайна). Данные о структуре гипофиза подопытных животных, в частности, об отсутствии в нем клеток с ацидофильной грануляцией, в настоящем исследовании имеют значение: а) в связи с указанным выше представлением о функции ацидофильных клеток; б) как прямое доказательство отсутствия тиреоидного гормона в организме; в) как прямое доказательство того, что вводившийся крысам экстракт не содержит в физиологически значимых количествах тироксина или подобных ему по действию веществ\*.

Первые три опыта были проведены на 39 крысах, предварительно в течение 35—70 дней получавших метилтиоурацил и, согласно методике, продолжавших его получать и в период инъекций гипофизарного экстракта.

Из 16 крыс, бывших в первом опыте, шесть были оставлены в качестве контрольных, т. е., кроме метилтиоурацила, никаким добавочным воздействиям не подвергались, а остальным 10 крысам, распределенным в две равные группы, вводился гипофизарный препарат, по 5 и 15 мг ежедневно (за 3 инъекции). В опытах II и III все крысы получали ежедневно по 15 мг гипофизарного препарата, а различные вариации имели целью выявить оптимальные условия его введения. Так, в опыте II крысы одной группы получали указанную дозу 1 раз в сутки, а крысам дру-

\* В нашей лаборатории было установлено, что крысам, длительно получавшим метилтиоурацил, достаточно ежедневно вводить тироксин, чтобы уже в ближайшие 5 дней они начали прибавлять в весе и в гипофизе у них появились ацидофильные клетки. Ацидофильные клетки в гипофизе относятся к числу наиболее чувствительных индикаторов на наличие тироксина в организме.

гой группы та же доза вводилась за 3 инъекции в день. В опыте III инъекции производились 1 раз в день, но для половины всего количества животных к инъцируемому раствору предварительно добавлялся ацетат меди (1 мг на крысу в день) в расчете, что таким образом будет замедлена скорость рассасывания препарата и усилено его действие. Результаты опытов приведены в табл. 1.

Таблица 1

Средние данные об изменении веса тела подопытных крыс после 10-дневного введения гипофизарного препарата

№ опыта	Воздействие	Число инъекций в день	Число животных	Вес тела в г		Изменения веса	
				перед началом опыта	перед забоем	в г	в %
I	МТУ * (контроль)	—	6	88	77	-11	-12
	МТУ + 5 мг ГП **	3	5	81	81	0	0
	МТУ + 15 мг ГП	3	5	92	108	+16	+17
II	МТУ + 15 мг ГП	1	4	69	77	+8	+11
	МТУ + 15 мг ГП	3	5	77	97	+20	+26
III	МТУ + 15 мг ГП	1	7	92	95	+3	+3
	МТУ + 15 мг ГП + 1 мг ацетата меди	1	7	93	104	+11	+12

\* МТУ — метилтиоурацил. \*\* ГП — гипофизарный препарат.

В опыте I у контрольных крыс, получавших метилтиоурацил, за 10 дней вес не только не прибавился, но даже уменьшился на 12%. У крыс же, получавших гипофизарный препарат, при дозе 5 мг вес сохранился прежним, а при дозе 15 мг увеличился на 17% по сравнению с исходным. Результаты опытов II и III показывают, что 3-кратное в день введение препарата более эффективно, чем однократное, и что добавление к инъцируемому раствору ацетата меди усиливает эффект однократного введения этого раствора. В гипофизе всех подопытных крыс полностью отсутствовали ацидофильные клетки, имелось очень большое количество «клеток тиреоидектомии» и заметна была гиперемия. Такое состояние гипофиза свидетельствует о полном отсутствии тиреоидного гормона в организме этих крыс.

В следующем опыте (IV) крысы предварительно получали метилтиоурацил в течение 42 дней, а срок введения гипофизарного экстракта был увеличен до 16 дней. Все 15 крыс, бывших в этом опыте, продолжали получать метилтиоурацил и во время его проведения, согласно обычной методике данного исследования. 5 крыс были оставлены в качестве контрольных и никаким добавочным воздействиям не подвергались; остальным 10, распределенным в две равные группы, вводился гипофизарный препарат по 5 и 15 мг в день (за 3 инъекции). В этом опыте, так же как и в первом, у контрольных крыс вес уменьшился (за 16 дней в среднем на 9 г, т. е. на 8% по сравнению с исходным).

Крысы же, получавшие гипофизарный препарат, значительно прибавили в весе: при дозе 5 мг — на 14%, а при дозе 15 мг — на 26% в среднем. Таким образом, в этом опыте оказалась эффективной даже меньшая из испытанных доз (5 мг), которая, судя по результатам опыта I, все же близка к пороговой.

Таблица 2

Средние данные об изменении веса тела подопытных крыс в результате 16-дневного введения гипофизарного препарата (опыт IV)

Воздействие	Число животных	Вес тела в г		Изменение веса	
		перед началом опыта	перед забоем	в г	в %
МТУ (контроль) . . . . .	5	110	101	-9	- 8
МТУ + 5 мг ГП . . . . .	5	97	111	+14	+14
МТУ + 15 мг ГП . . . . .	5	93	117	+24	+26

В гипофизе всех подопытных животных отсутствовали ацидофильные клетки и наблюдались те же изменения, как и в предыдущих опытах.

Нормальные крысы, примерно такого же возраста, что и подопытные, за 16 дней, находясь в одинаковых условиях, прибавили в весе на 8%. При вскрытии животных, получавших гипофизарный препарат, признаков ожирения или отеков обнаружено не было. Можно предполагать, что в описываемых опытах животные, прибавлявшие в весе, действительно росли, однако для полной уверенности в этом необходимы более строгие доказательства, которые мы рассчитываем получить, изучая у подобных животных более специфичные показатели, в частности азотистый обмен, размеры костей и зоны их роста.

С такой оговоркой результаты настоящей работы позволяют сделать следующие предварительные заключения.

Изменение гипофиза является одним из звеньев в цепи последствий тиреоидэктомии, приводящих к нарушению роста, так как у животных, у которых полностью отсутствует гормон щитовидной железы, рост может возобновиться хотя бы в некоторой степени при введении экстракта из передней доли гипофиза. Это полностью соответствует гистофизиологическим данным об отсутствии ацидофильных клеток у животных, лишенных тиреоидного гормона, и о физиологическом значении этих клеток. Разумеется, это не исключает возможности участия гормона щитовидной железы в процессе роста и другими путями.

Гипофизарный экстракт может оказывать свое стимулирующее рост действие не через посредство щитовидной железы, так как в наших опытах ее гормональная функция была выключена метилтиоурацилом.

Крысы, получающие метилтиоурацил, могут быть использованы для испытания стимулирующей рост активности экстрактов из гипофиза; они достаточно чувствительны к такому экстракту и на большую его дозу реагируют большим увеличением веса. Такой способ испытания соответствующих экстрактов значительно проще, чем обычно применяющиеся методы, в которых используются гипофизэктомированные крысы или взрослые самки крыс, у которых рост естественно прекратился.

Поступило  
13 VI 1949

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> А. Т. Камерон, Достижения современной эндокринологии, М., 1948.  
<sup>2</sup> Я. М. Кабак, Практикум по эндокринологии, М., 1945. <sup>3</sup> Я. М. Кабак, А. А. Беэр и А. Е. Рабкина, Бюлл. exper. биол. и мед., 21, № 1—2 (1946). <sup>4</sup> Я. М. Кабак и Е. Б. Павлова, там же, 21, № 4 (1946). <sup>5</sup> Н. С. Лебедева, Арх. анат., гист. и эмбр., 15, № 4 (1936).