

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

П. А. ВУНДЕР и И. И. ИВАНОВА

**ДЕЙСТВИЕ ДИИОДТИРОЗИНА НА ЗОБОГЕННЫЙ ЭФФЕКТ
МЕТИЛТИОУРАЦИЛА**

(Представлено академиком К. И. Скрябиным 21 IV 1950)

Тиоурацил, а в особенности метилтиоурацил, применяется при лечении базедовой болезни и при подготовке больного к операции удаления зоба (¹⁻³). Использование этого препарата основывается на его способности тормозить синтез тироксина в щитовидной железе. Однако практика показала, что при введении этого вещества может наблюдаться усиление васкуляризации щитовидной железы и нередко ускорение роста зоба, что осложняет операцию удаления зоба.

Этот побочный эффект метилтиоурацила (МТУ) является результатом возбуждения тиреотропной активности гипофиза под влиянием прекращения выработки тироксина. Для предотвращения этого нежелательного вторичного эффекта МТУ нужно затормозить возбуждение этой функции гипофиза.

В опытах на цыплятах и крысах в нашей лаборатории было показано, что, вводя в течение определенного времени МТУ, а затем этот же препарат совместно с тиреоидином, удается вызвать своеобразное явление. Оказывается, что у опытных животных щитовидные железы, имея нормальный вес (или ниже нормы), низкий эпителий и большое количество коллоида, характеризуются очень слабой метаморфогенной активностью, что указывает на неполноценность коллоида (^{4, 5}).

На основании этих опытов был сделан вывод о целесообразности испытания метода комбинированного введения МТУ и тиреоидина в терапии базедовой болезни с целью ослабления зобогенного эффекта МТУ при сохранении его первичного действия на щитовидную железу (⁵). В другой работе (⁶) нами было предложено испытать с этой же целью метод проведения временных перерывов в даче МТУ больным, вводя вместо него на некоторое время тиреоидин.

Все эти предположения, как видно, связаны с использованием тиреоидина. Однако неясно, в какой мере допустимо введение тиреоидина страдающему базедовой болезнью, хотя бы и на фоне дачи МТУ. Вот почему возник вопрос, нельзя ли вместо тиреоидина использовать диодтирозин — промежуточный в процессе естественного синтеза тироксина продукт, препарат менее активный в гормональном отношении, чем тироксин (соответственно, тиреоидин).

Можно ли, комбинируя диодтирозин с МТУ указанным выше способом, добиться угнетения зобогенной реакции, не подавляя, однако, первой фазы действия МТУ, т. е. торможения синтеза тироксина? Для ответа на этот вопрос были поставлены описываемые в настоящей работе опыты.

Прежде всего нам нужно было выяснить, способен ли диодтирозин тормозить в той или иной степени зобогенный эффект МТУ, как это в

состоянии сделать тиреоидин. Опыты были поставлены на крысах и цыплятах. Опытные животные получали МТУ в дозах от 5 до 10 мг в день на протяжении 6—8 дней одновременно с различными дозами диодтирозина. К концу опыта животные умерщвлялись хлороформом. Щитовидные железы взвешивались и подвергались гистологическому анализу. В опытах на цыплятах изучалась также и метаморфогенная активность желез. Результаты сведены в табл. 1.

Таблица 1

Торможение зобогенного эффекта МТУ под влиянием диодтирозина

Группа	Число животных	Длительность опыта в днях	Вес щитовидных желез в мг	Вес щитовидных желез на 100 г веса тела	Высота эпите- лия в м	Диаметр фолли- кул в м	Метаморфогенная активность	
							укороченные кишки в %	уменьше- ние веса кишки в %
Опыты на крысах								
МТУ 5 мг	2	6	25	19,6	18,16	12,95	—	—
МТУ 5 мг + диодтиро- зин 25 мг	2	6	17	13,07	12,1	25,97	—	—
Контроль	3	—	12	10,34	9,14	38,24	—	—
МТУ 5 мг	7	7	17,6	16,1	17,7	20,24	—	—
МТУ 5 мг + диодтиро- зин 50 мг	7	7	9,9	9,3	9,46	30,31	—	—
Контроль	2	—	9,5	8,7	10,22	33,08	—	—
МТУ 10 мг	5	7	19,4	17,7	18,64	24,54	—	—
МТУ 10 мг + диодти- розин 50 мг	5	7	9,8	8,8	10,39	38,34	—	—
Опыты на цыплятах								
МТУ 10 мг	4	—	7,2	23,07	7,92	16,7	14,7	26,9
МТУ 10 мг + диодти- розин 10 мг	9	8	5,7	17,1	6,95	18,31	19,03	22,1
МТУ 10 мг + диодти- розин 20 мг	9	8	2,8	8,8	4,59	20,31	34,5	55,9

Из данных табл. 1 вытекает, что диодтирозин как в опытах на крысах, так и в опытах на цыплятах при одновременном введении с МТУ способен резко подавлять зобогенный эффект МТУ. Степень подавления этого эффекта зависит от дозы диодтирозина и, как показали специальные опыты, от степени зобогенного действия МТУ.

Таким образом, диодтирозин может заменить тиреоидин в его действии на зобогенный эффект МТУ, хотя диодтирозин требует для этого значительно больших доз, чем тиреоидин.

Что же лежит в основе угнетения зобогенного эффекта МТУ диодтирозином? Является ли оно результатом снятия первой фазы действия МТУ (торможения продукции тироксина), или же диодтирозин тормозит лишь вторую фазу, связанную с возбуждением тиреотропной функции гипофиза?

Для решения этого вопроса мы прибегли к нашему методу комбинированного введения МТУ и диодтирозина с целью проверки возможности получения в щитовидной железе цыплят коллоида, бедного тироксином, что указывало бы на правильность второго сформулированного выше объяснения действия диодтирозина.

Группа цыплят получала в течение 8 дней МТУ в дозе 10 мг в день с целью эвакуации полноценного коллоида и лишения щитовидных желез запасов гормона. Начиная с 9-го дня, все опытные цыплята были разделены на 2 группы. Одна группа стала получать 8 дней МТУ совместно с диодитиозином. Другая служила контролем. К концу опыта цыплята были умерщвлены хлороформом. Учитывались вес, структура и метаморфогенная активность щитовидных желез (см. табл. 2).

Таблица 2

Влияние комбинированного введения МТУ и диодитиозина на структуру и метоморфогенную активность щитовидных желез цыплят (доза МТУ 10 мг, доза диодитиозина 20 мг в день)

Группа	Число цыплят	Вес щитовидных желез в мг	Вес щитовидных желез на 100 г веса тела	Высота эпителиа в м	Диаметр фолликула в м	Метаморфогенная активность	
						укорочение кишки в %	уменьшение в весе кишки в %
МТУ 8 дней, с 9-го дня без воздействия	8	7,7	22,3	3,56	26,28	36,7	46,3
МТУ 8 дней, с 9-го по 16-й день МТУ + диодитиозин . . .	9	4,8	14,03	4,04	25,12	8,2	13,3

Из табл. 2 видно, что предварительная дача МТУ в течение 8 дней с последующим введением МТУ совместно с диодитиозином приводит к значительному падению в весе щитовидных желез по сравнению с контрольной группой. Гистологическая структура желез в опытной и контрольной группах была почти одинаковой — низкий эпителий, большое количество коллоида в фолликулах. Вместе с тем, метаморфогенная активность желез была различной. Низкая активность щитовидных желез цыплят, которым вводился в определенной комбинации МТУ с диодитиозином, явно не соответствовала гистологической структуре этих желез (7).

Это приходится объяснить как результат откладывания в железе коллоида, бедного гормоном. Диодитиозин способствовал накоплению в железе коллоида. Но так как это накопление шло на фоне одновременной дачи МТУ, тормозящего продукцию тироксина, то коллоид оказался бедным гормоном. Тем самым дано доказательство, что в основе торможения зобогенного эффекта МТУ под влиянием диодитиозина лежит не угнетение первой фазы действия МТУ (способности подавлять синтез тироксина), а резкое ослабление второй фазы — собственно «зобогенной» реакции.

На основании приведенных в данной статье экспериментальных данных мы полагаем целесообразным испытать при лечении базедовой болезни метод комбинированного введения МТУ и диодитиозина, соответственно предложенному нами способу получения коллоида, бедного гормоном.

Саратовский государственный университет
им. Н. Г. Чернышевского

Поступило
20 III 1950

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- 1 С. Генес, М. Копелович и Л. Откидачова. Врач. дело, № 6, 459 (1947).
- 2 Н. Шерешевский, Клинич. медиц., 25, № 3, 26 (1947).
- 3 М. Ханин и К. Иоффе, там же, 25, № 3, 33 (1947).
- 4 П. Вундер и И. Иванова, ДАН, 56, 333 (1947).
- 5 П. Вундер, Бюлл. эксп. биол. и мед., 25, 367 (1948).
- 6 П. Вундер и И. Иванова, ДАН, 66, 537 (1949).
- 7 А. Войткевич, Тр. Ин-та эксп. морфоген., 3, 169 (1935).