

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Ю. Б. СКЕБЕЛЬСКАЯ

**ВЛИЯНИЕ МЕТИЛТИОУРАЦИЛА
НА ТИРЕОТРОПНУЮ АКТИВНОСТЬ ГИПОФИЗА**

(Представлено академиком А. Д. Сперанским 27 IX 1950)

Многими авторами (1-3) было показано, что тиомочевина и ее производные вызывают химическую блокаду функции щитовидной железы. Наиболее активным в этом отношении оказался 4-метил-2-тиоурацил (4).

Вещества, блокирующие функцию щитовидной железы, создают в организме гипотиреоидное состояние и вместе с тем вызывают так называемый зобный эффект, т. е. гипертрофию и гиперплазию щитовидной железы. Таким образом, под влиянием антитиреоидных веществ наблюдается картина морфологической гиперфункции щитовидной железы при функциональной ее недостаточности, выражющейся в уменьшении или прекращении продукции тироксина.

Природа возникновения «зобного» эффекта, вызываемого тиоуреатами, до сих пор еще не выяснена. Есть основания предполагать, что этот эффект связан с усиленным выделением тиреотропного гормона из передней доли гипофиза, наступающим вследствие уменьшения содержания гормона щитовидной железы в крови.

Косвенным доказательством правомерности такого предположения может служить тот факт, что антитиреоидные вещества не оказывают своего действия на щитовидную железу у гипофизектомированных животных (1, 2).

Имеются данные и по непосредственному изучению тиреотропной активности передней доли гипофиза животных, получавших предварительно антитиреоидные вещества.

Так, было показано (5) в тесте на головастиках, что содержание тиреотропного гормона снижается в гипофизе и в крови у взрослых крыс на 15-й и 45-й день после введения тиомочевины или сульфамидов. Авторы объясняют это тем, что гипертрофированная щитовидная железа потребляет повышенное количество тиреотропного гормона.

А. Войткевич (6) изучал влияние сульфицина на тиреотропную активность гипофиза крыс. В тесте на головастиках он установил, что с 4-го по 8-й день опыта наблюдается снижение тиреотропной активности гипофиза, в дальнейшем имеет место ее восстановление, а к 50-му дню она превышает норму. Автор считает, что снижение тиреотропной активности гипофиза в первые дни введения препарата объясняется тем, что в это время происходит особенно интенсивное увеличение щитовидной железы, и выделение тиреотропного гормона превышает его продукцию в гипофизе.

Было также показано, что одновременное введение тиоурацила и тиреотропного гормона гипофизектомированным крысам вызывает больший эффект, чем введение одного тиреотропного гормона. На основании

Этих данных было высказано предположение, что действие антитиреоидных веществ сводится к усилию ими влияния тиреотропного гормона на щитовидную железу, а не к повышению тиреотропной активности гипофиза.

Сходные данные были получены П. Вундером (7) на цыплятах при одновременном введении тиреотропного гормона и метилтиоурацила.

Таким образом, вопрос о влиянии антитиреоидных веществ на тиреотропную активность гипофиза не ясен и имеющиеся данные крайне малочисленны и противоречивы. Вместе с тем, решение этого вопроса имеет, помимо теоретического, также и практический интерес, так как антитиреоидные вещества, и в особенности метилтиоурацил, получили большое применение в клинике при лечении тиреотоксикозов.

Мы поставили перед собой задачу изучить тиреотропную активность гипофизов крыс, получавших предварительно метилтиоурацил.

Опыты проводились на неполовозрелых самцах-крысах весом в 50—60 г. Животные в течение 10 дней получали вместе с пищей по 3 мг метилтиоурацила ежедневно (этот срок и доза метилтиоурацила достаточны, чтобы вызвать заметный «зобный» эффект). На 11-й день жи-

Таблица 1

Влияние метилтиоурацила на щитовидную железу крыс

№ серий	Контроль		Опыт	
	число животных	вес щитовидных желез в мг %	число животных	вес щитовидных желез в мг %
I	5	12,7	5	20,6
II	5	10,0	5	24,0
III	5	13,8	4	41,6

Таблица 2

Тиреотропное действие гипофизов крыс, получавших метилтиоурацил

№№ серий		Число пупырек	Доза вещества гипофиза в мг	Средн. вес щитовидных желез в мг
I	Контроль Опыт: гипофиз крыс, получавш. МТУ . . . гипофиз нормальных крыс . . .	9 8 8	— 3 3	3,4 7,3 4,1
II	Контроль Опыт: гипофиз крыс, получавш. МТУ . . . гипофиз нормальных крыс . . .	8 9 9	— 3 3	4,5 7,4 5,5
III	Контроль Опыт: гипофиз крыс, получавш. МТУ . . . гипофиз нормальных крыс . . .	7 7 8	— 3 3	4,1 6,1 5,5

вотные усыплялись и взвешивались на торзионных весах. Тиреотропная активность гипофизов определялась на 5—7-суточных цыплятах⁽⁸⁾.

Суспензия гипофизарной ткани в физиологическом растворе вводилась цыплятам путем 5-дневных инъекций 3 раза в день. Инъекции производились с таким расчетом, чтобы каждый цыпленок получил за 5 дней всего 3 мг вещества гипофиза. На 6-е сутки цыпята забивались и их щитовидные железы взвешивались на торзионных весах и фиксировались в жидкости Буэна для дальнейшего гистологического изучения.

Показателем тиреотропной активности гипофиза служили, с одной стороны, вес щитовидных желез цыплят, с другой, высота клеток фолликулярного эпителия и диаметр фолликулов. Промеры высоты эпителиальных клеток и диаметра фолликулов производились иммерсионной системой при помощи окулярмикрометра.

Как видно из табл. 1, 3 мг метилтиоурацила на 10-й день введения вызывают увеличение веса щитовидной железы у подопытных крыс, т. е. «зобный» эффект.

В сериях I и II вес щитовидных желез крыс, получавших метилтиоурацил, увеличился вдвое по сравнению с контролем, а в III серии утроился.

В табл. 2 приведен вес щитовидных желез цыплят, получавших инъекции суспензии гипофизов, контрольных и обработанных метилтиоурацилом крыс. Средний вес щитовидных

Таблица 3

Серия	Доза вещества гипофиза в мг	Число промеров	Высота клеток фолликулярного эпителия в μ	$M_{\text{diff.}} \pm m_{\text{diff.}}$	Число промеров	Диаметр фолликулов в μ	$M_{\text{diff.}} \pm m_{\text{diff.}}$
I	—	282	5,60 \pm 0,05	3,96 \pm 0,08	141	15,5 \pm 0,2	2,33 \pm 0,2
	Опыт: гипофиз крыс, получавши МТУ гипофиз нормальных крыс .	396 382	9,52 \pm 0,07 5,68 \pm 0,04		198 191	12,86 \pm 0,45 15,19 \pm 0,2	
II	—	280	4,77 \pm 0,07	1,74 \pm 0,07	140	17,08 \pm 0,28	2,76 \pm 0,6
	Опыт: гипофиз крыс, получавши МТУ гипофиз нормальных крыс .	264 204	8,76 \pm 0,05 7,02 \pm 0,05		132 102	10,83 \pm 0,46 13,59 \pm 0,4	
III	—	200	4,00 \pm 0,07	2,45 \pm 0,09	100	15,14 \pm 1,8	2,66 \pm 0,2
	Опыт: гипофиз крыс, получавши МТУ гипофиз нормальных крыс .	290 242	7,49 \pm 0,09 5,34 \pm 0,01		145 121	9,64 \pm 0,1 12,32 \pm 0,25	

желез контрольного, не получавшего инъекций цыпленка 3,1—4, 5 мг. При введении 3 мг гипофиза нормальной крысы вес его щитовидных желез незначительно увеличивается — 4,1—5,5 мг. Введение 3 мг гипофиза крыс, получавших предварительно в течение 10 дней метилтиоурацил, вызвало в двух сериях хорошо заметное увеличение веса щитовидных желез цыплят (7,3—7,4 мг), а в третьей серии более слабое увеличение (6,1 мг).

Более чувствительным показателем тиреотропной активности гипофиза является высота клеток фолликулярного эпителия и величина диаметра фолликулов щитовидных желез подопытных цыплят.

Как видно из табл. 3, высота клеток фолликулярного эпителия у контрольных цыпят, не получавших инъекций, равна 4,0—5,6 μ ; у цыплят, получавших инъекции 3 мг гипофизарной ткани нормальных крыс, незначительно выше, чем у контрольных (5,34—7,02 μ). У цыплят, получавших 3 мг гипофиза подопытных крыс, высота клеток фолликулярного эпителия заметно выше, чем у цыплят, получавших инъекции гипофизарной субстанции нормальных крыс (7,49—9,52 μ). Параллельно с этим наблюдалось уменьшение диаметра фолликулов в щитовидных железах цыплят, которым вводилась гипофизарная ткань крыс, получавших предварительно метилтиоурацил.

Как показала биометрическая обработка материала, во всех трех сериях увеличение высоты клеток фолликулярного эпителия и уменьшение диаметра фолликулов вполне достоверно и во много раз превышает возможную ошибку.

Следует отметить, что в той серии (III), в которой наблюдалось несколько меньшее увеличение веса щитовидных желез у цыплят, инъикованных гипофизарной тканью крыс, получавших предварительно метилтиоурацил, имело место отчетливое увеличение высоты клеток фолликулярного эпителия и уменьшение диаметра фолликулов, т. е. гистологические показатели оказались, таким образом, более чувствительным тестом, при помощи которого удалось обнаружить повышение содержания тиреотропного гормона в гипофизе и у этих подопытных крыс.

Таким образом, на основании прямого определения на цыплятках тиреотропной активности гипофизов крыс, получавших метилтиоурацил, следует притти к выводу, что метилтиоурацил вызывает у неполовозрелых крыс увеличение тиреотропной активности гипофиза, идущее параллельно с гипертрофией щитовидной железы.

Полученные нами данные подтверждают представление о зависимости «зобного» эффекта, вызванного метилтиоурацилом, от тиреотропной функции гипофиза.

Всесоюзный институт экспериментальной
эндокринологии
Москва

Поступило
25 IX 1950

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ C. MacKenzie and J. MacKenzie, *Endocrinol.*, **32**, 2, 185 (1943).
² E. Astwood et al., *ibid.*, **32**, 2, 210 (1943). ³ Я. Кабак и А. Рабкина, Бюлл. эксп. биол. и мед., **20**, 6, 61 (1945). ⁴ Я. Кабак, А. Беэр и А. Рабкина, там же, **21**, 72, 37 (1946). ⁵ A. Gordon, *Endocrinol.*, **36**, 1, 53 (1945). ⁶ А. Войткевич, Бюлл. эксп. биол. и мед., **23**, 1, 63 (1947). ⁷ П. Вундер, ДАН, **60**, № 4 (1948).
⁸ Я. Кабак и Н. Ляпин, Бюл. эксп. биол. и мед., **5**, 4, 333 (1938).