

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Н. В. МИХАЙЛОВА

**ВЛИЯНИЕ МЕТИЛТИОУРАЦИЛА И ТИРЕОИДЭКТОМИИ
НА ПОЛОВУЮ СИСТЕМУ И ГИПОФИЗ МОЛОДЫХ КРЫС**

(Представлено академиком А. Д. Сперанским 25 VI 1951)

Рядом авторов было показано, что многие сульфамидные препараты и тиосоединения вызывают химическую блокаду функции щитовидной железы. Изменения в организме при этом очень напоминают изменения, наступающие после тиреоидэктомии (нарушения роста, основного обмена, развития скелета, изменения в гипофизе) (1).

Нас интересовало сравнительное изучение влияния тиреоидэктомии и тиоуреатов на половую систему и гонадотропную функцию гипофиза молодых растущих животных.

Имеющиеся в литературе данные по этому вопросу очень неполны и противоречивы. Одни авторы считают, что половое развитие животных, тиреоидэктомированных и получавших тиоуреаты, не задерживается. По мнению других, половая система как у тиреоидэктомированных животных, так и у животных, получавших «зобогенные» вещества, атрофируется. Что касается гонадотропной активности гипофиза, то, по данным А. Войткевича (2), она меняется в зависимости от длительности опыта, тогда как другие авторы говорят о понижении лютеинизирующей активности гипофиза при сохранении фолликулостимулирующей.

Таким образом, на основании литературных данных трудно составить себе ясное представление о том, как отражается выключение функции щитовидной железы на развитии половой системы. Выяснению этого вопроса и посвящена настоящая работа.

Работа проводилась на молодых неполовозрелых самцах и самках крыс исходным весом в 40—60 г. Всего было проведено 5 серий опытов.

В первых четырех сериях было 3 группы животных: контрольные, тиреоидэктомированные и получившие 4-метил-2-тиоурацил с пищей. Опыт продолжался 30 дней. Раз в 3—4 дня животные взвешивались, у самок ежедневно проверялся половой цикл методом влагалищных мазков. Через 30 дней животные усыплялись и производилось вскрытие. Извлекались половые железы, матка, семенные пузырьки и простата, щитовидные железы, гипофиз. Железы взвешивались и подвергались гистологической обработке, за исключением гипофизов, из которых изготовлялась суспензия для проверки гонадотропной активности на инфантильных мышцах. Мыши весом в 6—8 г получали 5-кратную инъекцию суспензии гипофиза (из расчета 6 и 8 мг гипофиза на мышь). Через 100 час. после начала инъекций мыши забивались. Учитывалось открытие влагалища, течка, вес матки и яичников (показатель фолликулостимулирующей активности) и наличие кровяных точек и желтых тел (показатель лютеинизирующей активности).

Вес тела, щитовидных желез, гипофиза и половой системы крыс, тиреоидэктомированных и получавших метилтиоурацил (МТУ)

№ серии	Пол	Группа	Начальный вес в г (средн.)	Конечный вес в г (средн.)	Вес щитовидных желез в мг на 100 г веса тела	Вес гипофиза в мг на 100 г веса тела	Вес матки или семенных пузырьков и простаты в мг на 100 г веса тела	Вес яичников или семенников в мг на 100 г веса тела
I	♀	Контроль	57,5	103,7	13,3	5,3	101,1	16,9
		МТУ 40 мг	57,3	86,5	72,8	8,0	54,8	14,0
		Тиреоидэктомия	54,8	64,7	—	10,1	106,3	16,2
II	♀	Контроль	61,5	92,5	12,9	5,6	51,0	16,7
		МТУ 30 мг	46,6	60,9	73,0	6,9	43,7	11,4
		Тиреоидэктомия	50,4	64,4	—	9,0	65,3	13,3
III	♂	Контроль	56,5	139,4	9,3	3,8	186,8	1087,8
		МТУ 30 мг	56,1	94,1	63,2	6,3	81,8	853,5
		Тиреоидэктомия	58,1	88,0	—	7,3	53,9	642,7
IV	♂	Контроль	54,5	121,2	90	4,1	245,8	1228,5
		МТУ 30 мг	53,2	74,2	47,6	7,3	50,9	529,2
		Тиреоидэктомия	55,3	70,7	—	8,3	77,2	936,7
V	♂	Контроль	60,7	137,2	10,1	4,6	126,8	896,3
		МТУ 1 мг	60,9	141,7	20,2	4,5	117,1	871,6
		МТУ 3 мг	61,1	137,2	40,5	4,9	132,2	815,6

Как видно из табл. 1, подопытные животные отстают в росте от контрольных на 30—35%. Наблюдается отчетливо выраженный «зобный» эффект — щитовидные железы гиперемированы и значительно увеличены в весе по сравнению с контролем; процент гипертрофии равен 428,9—579,6. В 1,5—2 раза увеличен также гипофиз подопытных животных, особенно тиреоидэктомированных. Наблюдавшиеся колебания в весе яичника лежат в пределах ошибки опыта и отчасти могут быть объяснены различным количеством крыс, у которых в момент забоя имелись желтые тела. Матка крыс, получавших метилтиоурацил, уменьшена по сравнению с двумя другими группами животных.

Первым показателем полового созревания самок крыс является открытие влажной слизи, которое у животных, тиреоидэктомированных и получавших метилтиоурацил, значительно запаздывает по сравнению с контролем. Подопытные животные меньше циклировали в продолжение опыта, а во II серии они вообще не приходили в течку.

У подопытных самцов заметно падает вес семенников, семенных пузырьков и простаты. Гистологическое изучение половой системы показало, что сперматогенез в семенниках подопытных животных происходит нормально. Эпителий семенных пузырьков тиреоидэктомированных животных низкий и напоминает эпителий семенных пузырьков кастратов; у животных же, получавших метилтиоурацил, эпителий семенных пузырьков несколько выше, чем у тиреоидэктомированных, но ниже, чем в контроле.

Вес и высота эпителия семенных пузырьков и простаты зависит от мужского полового гормона. Таким образом, картина, которую мы наблюдаем у подопытных животных, показывает, что гормональная функция семенника крыс, тиреоидэктомированных и получавших метилтиоурацил, понижена — при сохранении сперматогенной.

Из табл. 2 и 3 видно, что вес яичников и матки мышей существенно не меняется. Имеющиеся колебания лежат в пределах, допускаемых ме-

Таблица 2

Гонадотропная активность гипофизов самок крыс, тиреоидэктомированных и получавших метилтиоурацил в дозе 30 и 40 мг на крысу в день в течение 30 дней

№ серии	Группа	Доза гипофиза в мг	Число мышей	Вес матки в мг	Вес яичника в мг	% мышей, пришедших в течку	% мышей с кровяными точками и желтыми телами в яичниках
I	Контроль	6	6	17,7	3,3	100	—
	Метилтиоурацил	6	5	14,0	2,9	80	—
	Тиреоидэктомия	6	5	11,9	3,9	100	—
	Контроль	8	6	18,1	3,1	83,5	33,3
	Метилтиоурацил	8	6	13,2	3,6	100	—
	Тиреоидэктомия	8	5	14,6	3,4	100	—
II	Контроль	6	6	12,7	4,3	83,3	—
	Метилтиоурацил	6	6	12,8	4,6	100	—
	Контроль	—	5	5,5	2,8	—	—
	Тиреоидэктомия	6	5	12,6	2,5	100	—
	Контроль	—	5	5,7	1,8	—	—

Таблица 3

Гонадотропная активность гипофизов самцов крыс, тиреоидэктомированных и получавших метилтиоурацил

№ серии	Группа	Доза гипофиза в мг	Число мышей	Вес матки в мг	Вес яичника в мг	% мышей, пришедших в течку	% мышей с кровяными точками и желтыми телами в яичниках
III	Контроль	6	7	15,9	3,7	100	57
	Метилтиоурацил 30 мг	6	7	14,0	3,2	100	—
	Тиреоидэктомия	6	6	11,6	2,7	100	—
	Контроль	—	3	5,8	2,0	—	—
IV	Контроль	6	5	11,5	3,3	100	60
	Метилтиоурацил 30 мг	6	3	10,5	3,2	100	—
	Тиреоидэктомия	6	6	11,0	3,0	100	—
	Контроль	—	5	4,2	1,8	—	—
	"	6	5	15,3	3,6	100	20
V	Метилтиоурацил 1 мг	6	5	16,3	3,7	100	40
	Метилтиоурацил 3 мг	6	5	16,1	3,9	100	20

тодикой препаровки органа, и не дают основания говорить о снижении фолликулостимулирующей активности гипофиза, тем более, что почти у 100% мышей была течка.

Испытания лютеинизирующей активности гипофизов самок не дали четких результатов: только у 33% мышей, получавших 8 мг ткани гипофиза контрольных крыс, были кровяные точки, но не отчетливо выраженные. При испытании же гипофизов самцов были получены четкие результаты: в то время как у 57—60% мышей, получавших инъекции суспензии гипофизов контрольных самцов, были крупные, хорошо выраженные кровяные точки, ни у одной из мышей, получавших суспензию гипофизов подопытных крыс, их не было.

Суммируя наши данные, мы можем сказать, что у подопытных животных тормозится рост, уменьшается вес семенников, подавляется их гормональная функция и лютеинизирующая активность гипофизов.

Возник вопрос, насколько специфичны описанные нами изменения в половой системе крыс с выключенной функцией щитовидной железы. Для выяснения этого мы поставили опыт с действием небольших доз метилтиоурацила, которые блокируют функцию щитовидной железы, дают отчетливый зобогенный эффект, но не тормозят роста животных (серия V).

Из табл. 1 видно, что подопытные животные V серии в росте не отстают от контрольных. Нет также существенной разницы в весах гипофизов, семенников, семенных пузырьков и простаты животных, тогда как «зобный» эффект выражен достаточно отчетливо (процент гипертрофии железы равен 100 и 300%).

Из табл. 3 видно, что гонадотропная активность гипофизов животных этой серии тоже не меняется — вес матки колеблется в пределах от 15,3 до 16,3 мг, течка — у 100% мышей, кровяные точки были в яичниках 20—40% мышей всех трех групп.

Таким образом, наши наблюдения показывают, что при полной блокаде функции щитовидной железы большими дозами метилтиоурацила, как и после тиреоидэктомии, животные отстают в росте. Половое созревание (открытие влагалища и приход в течку) у таких животных проходит с некоторым запозданием по сравнению с нормальными животными. Содержание фолликулостимулирующего гормона в гипофизе таких животных существенно не меняется, тогда как содержание лютеинизирующего гормона значительно уменьшается, что отражается на гормональной функции семенника и зависимых вторичнополовых признаках. Малые дозы метилтиоурацила дают отчетливый «зобный» эффект, но не вызывают торможения роста и уменьшения содержания лютеинизирующего гормона в гипофизе.

Известно, что к 30-му дню после тиреоидэктомии гипофиз увеличивается, в нем происходят определенные морфологические изменения, выражающиеся в появлении так называемых «клеток тиреоидэктомии» и исчезновении эозинофильной грануляции в клетках (3, 4). Такие же изменения наступают и при даче больших доз метилтиоурацила (5). Согласно современным представлениям, эозинофильные клетки принимают участие в выработке гормона роста и лютеинизирующего гормона. При исчезновении эозинофильной грануляции в клетках гипофиза после обработки крыс большими дозами метилтиоурацила, по видимому, нарушаются и соответствующие функции гипофиза. Этим, по всей вероятности, и объясняется наблюдавшееся в наших опытах параллельно с торможением роста уменьшение лютеинизирующей активности гипофиза. Полученные нами экспериментальные данные должны быть учтены при использовании метилтиоурацила для лечения тиреотоксикозов в детском возрасте.

Всесоюзный институт экспериментальной эндокринологии

Поступило
25 VI 1951

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Я. Кабак и А. Рабкина, Бюлл. эксп. биол. и мед., 20, 6, 61 (1945).
² А. Войткевич, там же, 24, 4, 252 (1947). ³ Н. Рогович, Тр. II съезда врачей в Москве, 2, отд. общей патологии, 22 (1887). ⁴ Н. Лебедева, Арх. анат., гист. и эмбр., 15, 4, 29 (1936). ⁵ Я. Кабак и Е. Павлова, Бюлл. эксп. биол. и мед., 21, 4, 17 (1946).