

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

А. А. ВОЙТКЕВИЧ

**ФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ГИПОФИЗА
ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ВВЕДЕНИИ АНТИТИРЕОИДНОГО
ПРЕПАРАТА И ТИРЕОИДИНА**

(Представлено академиком А. Д. Сперанским 11 IX 1951)

В свете имеющихся экспериментальных данных очевидно, что при введении в организм животного так называемых антитиреоидных веществ нарушается функция не только щитовидной железы, но в равной мере и железистой доли гипофиза (1, 3, 4, 10). После удаления гипофиза характерные изменения в структуре и функции щитовидной железы вовсе не обнаруживаются. Поэтому вызывают недоумение попытки ряда авторов связать результат действия антитиреоидных веществ только с узко локалистическими представлениями о нарушении одной из фаз в синтезе тироксина (8, 10, 11). Отметим при этом, что развитие зобного эффекта возможно лишь при наличии в организме тиреотрофного начала гипофиза. Задачей настоящего сообщения являлось дальнейшее освещение роли гипофиза в процессах образования биологически неполноценного коллоида в щитовидной железе (1-3, 5-7).

В группе опытов настоящей работы мы варьировали сроки воздействия, возраст подопытных животных и комбинацию препаратов. Первый опыт был проведен на молодых крысах, по 12 особей в серии (вес 50—60 г). Крысы четырех серий, за исключением контроля, получали в течение 10 дней сульфидин. В первых двух сериях дача сульфидина продолжалась и в последующий период с той разницей, что животным второй серии дополнительно вводился тиреоидин. В двух других сериях введение сульфидина прекращалось. После этого животные третьей серии начали получать тиреоидин. Животные четвертой серии в дальнейшем не получали каких-либо препаратов. Для обеспечения высокой насыщенности организма соответствующими веществами мы использовали методику подмешивания препаратов в сухой корм (сульфидин 1% и тиреоидин 0,2% на 100 г пшеничной муки). Животные были убиты через 5, 7 и 15 дней после предварительной 10-дневной обработки сульфидином. Щитовидные железы подвергались гистологической обработке и биологическому тестированию. Средние данные для первого опыта представлены в табл. 1.

У животных, получивших в последующие 5 дней опыта сульфидин, сохранилась гипертрофия щитовидных желез, сочетавшаяся с низким показателем биологической активности железистой ткани. При этом отмечено некоторое повышение тиреотрофной функции гипофиза. В двух следующих сериях введение тиреоидина вызывало уменьшение биологической активности гипофиза, что являлось отражением пониженного содержания тиреотрофина в гипофизе. Из сопоставления данных табл. 1 видно, что избыток тиреоидного гормона в организме после предшествующей дачи сульфидина не способствует быстрому накоплению ак-

тивных веществ в щитовидной железе. Наиболее интенсивное образование активного начала в железе происходило у животных, которые после прекращения дачи сульфидина были переведены на нормальный рацион.

При одинаковых морфологических признаках аплазии в микроструктуре щитовидных желез (7-й день) усиление активности ранее неполноценного коллоида происходило значительно быстрее при введении одного тиреоидина, чем при комбинированном введении последнего с сульфидином.

Таблица 1

| Характер дополнит. воздействия после 10-дн. введения сульфидина | Продолжительность дополнительного введения препарата | | | | | | | | |
|---|--|----------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------|-------------------------------|
| | 5 дней | | | 7 дней | | | 15 дней | | |
| | щитов. железа | | гипо-активность тироидина в % | щитов. железа | | гипо-активность тироидина в % | щитов. железа | | гипо-активность тироидина в % |
| | вес в мг на 100 г веса тела | активность в % | | вес в мг на 100 г веса тела | активность в % | | вес в мг на 100 г веса тела | активность в % | |

Первый опыт

| | | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Сульфидин | 35,6 | 10,4 | 54,2 | 39,8 | 6,6 | 60,5 | 42,7 | 2,6 | 59,0 |
| Сульфидин и тиреоидин | 24,2 | 8,2 | 48,6 | 14,3 | 20,4 | 43,1 | 7,6 | 25,7 | 21,4 |
| Тиреоидин | 20,9 | 10,8 | 45,8 | 16,7 | 35,5 | 35,6 | 9,6 | 49,8 | 14,7 |
| Норм. рацион | 28,7 | 42,1 | 57,4 | 19,2 | 59,2 | 69,9 | 12,5 | 67,4 | 68,8 |
| Контроль | — | — | — | 12,1 | 64,5 | 52,6 | — | — | — |

Второй опыт

| | 8 дней | | | | | | | | |
|------------------------|-----------------------------|----------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------|-------------------------------|-----------------------------|----------------|-------------------------------|
| | вес в мг на 100 г веса тела | активность в % | гипо-активность тироидина в % | вес в мг на 100 г веса тела | активность в % | гипо-активность тироидина в % | вес в мг на 100 г веса тела | активность в % | гипо-активность тироидина в % |
| Сульфидин | 22,6 | -3,0 | 50,5 | 30,2 | -5,8 | 52,4 | 34,4 | -3,7 | 55,9 |
| Сульфидин и тиреоидин | 18,5 | -3,6 | 43,2 | 12,3 | -9,7 | 23,5 | 10,2 | 18,5 | 7,4 |
| Тиреоидин | 16,4 | 1,5 | 33,5 | 14,7 | -2,5 | 15,7 | 6,3 | 22,8 | 0,6 |
| Норм. рацион | 24,5 | 11,4 | 59,2 | 19,2 | 20,3 | 68,3 | 14,8 | 56,6 | 7,5 |
| Контроль | — | — | — | 9,2 | 62,0 | 48,5 | — | — | 6— |

дином. При увеличении продолжительности опыта до 15 дней дальнейших изменений в микроскопическом строении щитовидных желез не наблюдалось, но показатель биологической активности постепенно увеличивался. Дальнейшее усиление активности отмечено в условиях продолжающегося введения сульфидина и тиреоидина, но оно было более значительным в условиях применения одного тиреоидина. Повышение показателя биологической активности тиреоидной ткани происходило все же более быстро после прекращения какого-либо воздействия (нормальный рацион). Аналогичные результаты были получены и во втором опыте на белых крысах старшего возраста (средний вес 150 г) (см. табл. 1).

Из сравнения данных первого и второго опытов видно, что в условиях одинакового экспериментального воздействия в величине реакции щитовидных желез обнаружались возрастные различия. Дача тиреоидина с 10-го дня опыта (вторая и третья серии) не исключала фазу инактивного состояния тиреоидной ткани на 5-й и 8-й день дополнительного воздействия, хотя в фолликулах железы накапливался густой коллоид. Через 15 дней дополнительного воздействия показатель активности коллоида приобрел положительное значение, обнаруживая отчетливую тенденцию к повышению. При переводе животных после сульфидина на нормальную диету темп восстановления морфологических признаков был меньше, а обогащенность железы гормональным началом больше, чем при наличии тиреоидного воздействия. В дополнительном опыте молодые крысы находились в течение 2,5 мес. на диете с добавлением сульфидина или тиоурацила. Затем часть животных получала те же препа-

раты одновременно с тиреоидином, а остальные животные — только тиреоидин. В последнем случае восстановление активности коллоида в фолликулах началось раньше, чем в условиях кратковременной предварительной обработки животных антитиреоидным препаратом.

Данные рассмотренных выше опытов показывают, что при одинаковых дозировках тиреоидина активность гипофиза понижается в определенной зависимости от предшествующего или сопутствующего воздействия. Степень утраты гипофизом тиреотрофина наиболее значительна у нормальных животных (1, 2), она уменьшается в условиях предварительного введения антитиреоидного вещества и становится минимальной при одновременном введении обоих препаратов. Этот вывод получил дополнительное освещение в новом опыте на 16 голубях.

Голуби одной серии получали 10 дней метилтиоурацил (45 мг в сутки). Голуби другой серии получали такой же срок экстракт гипофиза (1,5 мл суспензии в сутки), приготовленный из вещества базофильной зоны ацетонированных гипофизов быка — 1 г

Таблица 2

| С е р и и | Щитовидная железа | | | | Активность гипофиза в % |
|---|-----------------------------|-------------------------|---------------------------------|----------------|-------------------------|
| | вес в мг на 100 г веса тела | высота эпителия в μ | периодичность фолликул. в μ | активность в % | |
| Тиреоидин 6 дн. | 6,5 | 3,2 | 28,2 | 70,4 | 6,5 |
| Препарат гипофиза 10 дн., затем тиреоидин 6 дн. | 8,4 | 3,0 | 21,8 | 67,5 | 2,6 |
| Метилтиоурацил 10 дн., затем тиреоидин 6 дн. | 10,8 | 2,8 | 26,0 | 15,0 | 25,7 |
| Контроль | 8,0 | 4,4 | 20,5 | 58,1 | 40,5 |

Из табл. 2 видно, что накопление биологически неполноценного коллоида происходило только после предшествующего функционального истощения щитовидной железы, вызванного введением метилтиоурацила. При введении препарата гипофиза фаза функционального истощения железы не достигается, а последующая тиреоидизация приводит к накоплению в фолликулах коллоида столь же активного, как и в норме. Дача тиреоидина резко снижает тиреотрофную активность гипофиза. В условиях же предшествующей активизации тиреотрофной активности гипофиза метилтиоурацилом функция этой железы сохраняется относительно высокой.

При анализе данных всех опытов должно быть обращено внимание на низкие показатели активности тиреоидной ткани в условиях искусственного обогачения организма тиреоидным гормоном. Изменение свойств коллоида в фолликулах железы мало зависит от того, продолжалось ли одновременно введение антитиреоидного вещества или было прекращено. Если привлечь данные серий, в которых после предварительной обработки сульфамидом дополнительное воздействие не производилось, то станет очевидно, что описанное выше явление не является непосредственным следствием только локального извращения одной из фаз секреторного процесса. Причину наступающих изменений не следует связывать с усилением фиксации антитиреоидного вещества в щитовидной железе, а необходимо считать результатом нарушения функции базофильных клеток железистой доли гипофиза, вызываемой введением извне тироксина.

В условиях искусственной тиреоидизации организм в короткий срок в избытке насыщается гормоном, что приводит к прекращению оттока тиреостимулятора из гипофиза. Щитовидная железа лишается фактора, поддерживающего на максимальном уровне экскреторную фазу ее функ-

ции. В результате этого секрет, образуемый функционально напряженными клетками тиреоидного эпителия, перестает выводиться в организм и быстро накапливается в фолликулах железы. В обычных условиях гормонообразования такого явления не наблюдается. Новообразующийся секрет и накопившийся ранее в фолликулах коллоид не обладают тождественными биологическими свойствами. Различия в физико-химических свойствах коллоида отчетливо выявляются как при его новообразовании, так и при эвакуации из фолликулов.

В свете новейших данных, приводимых в работе И. Е. Стерина (11), белковый секрет — тирозин, образуемый клетками тиреоидного эпителия, иодируется в полости фолликулов. Автор считает, что тиоуреаты вызывают сильную концентрацию иодидов в щитовидной железе, вследствие чего тормозится иодирование тирозина. В приведенных выше опытах мы имели дело с необычно бурной секрецией при наличии, а затем при отсутствии оттока образующихся веществ из железы. При внезапном торможении экскреторной фазы в запустевших фолликулах щитовидной железы исключается возможность взаимодействия между новообразующимся и готовым коллоидом. Накопившийся в фолликулах коллоид не остается неизменным, а с течением времени приобретает активные свойства. Характерно, что это явление имеет место и в тех случаях, когда одновременно с тиреоидином продолжается введение сульфамида или тиоуреата. Таким образом, исключительно высокий темп секреторного процесса, обеспечиваемый трофным влиянием гипофиза, является основной причиной отмеченных нарушений. Иодирование тирозина, как показывают наши данные, идет с различной скоростью и зависит от функции гипофиза. Скорость процесса наиболее значительна при минимуме активности гипофиза, т. е. при минимуме оттока новообразующихся веществ из щитовидной железы. Нарушения в свойствах тиреоидного коллоида отсутствуют при экспериментальном выключении гипофиза. Типичная реакция на тиоуреаты не проявляется и после выключения переднего мозга (4, 9). Из этого следует, что чисто локалистические представления не могут исчерпать сущности действительных явлений, составляющих механизм действия антитиреоидных веществ.

В заключение отметим логическую неувязку у авторов, настаивающих на представлении о блокаде щитовидной железы тиоуреатами и сульфамидами. Известно, что термин «блокада» означает уменьшение, ослабление связей блокируемого органа с окружающей средой. Напротив, при введении антитиреоидных веществ связь между щитовидной железой и организмом резко усиливается путем повышения кровоснабжения органа, усиленной гипертрофии, интенсивной отдачи образующегося секрета, резкого увеличения концентрационной способности щитовидной железы в отношении иодидов. Следовательно, нельзя признать удачным сведение действия антитиреоидных веществ к блокированию щитовидной железы или одной из фаз ее секреторной функции.

Казахский медицинский институт
им. В. М. Молотова
Алма-Ата

Поступило
19 VI 1951

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ А. А. Войткевич, Изв. АН СССР, сер. биол., 2, 177 (1947). ² А. А. Войткевич, Бюлл. эксп. биол. и мед., 23, 138 (1947). ³ А. А. Войткевич, Физиол. журн., 35, 428 (1949). ⁴ А. А. Войткевич, Журн. общ. биол., 12, 6 (1951). ⁵ П. А. Вундер, Бюлл. эксп. биол. и мед., 25, 367 (1948). ⁶ П. А. Вундер и И. И. Иванова, ДАН, 56, 333 (1947). ⁷ П. А. Вундер и И. И. Иванова, ДАН, 66, 537 (1949). ⁸ М. Г. Закс, Усп. совр. биол., 23, 37 (1947). ⁹ Т. Иванова, Вестн. АН КазССР, 8, 43 (1951). ¹⁰ Я. М. Кабак, Усп. совр. биол., 28, 187 (1949). ¹¹ И. Е. Стерин, Журн. общ. биол., 11, 465 (1950).