

## К вопросу об изменениях в щитовидных железах при авитаминозе В<sup>1</sup>).

З. А. Затворницкой и В. С. Зимницкого.

Состоянию щитовидных желез под влиянием недостатка фактора В в организме, а также отчасти и роли этих последних в симптомокомплексе названного авитаминоза было в свое время уделено немало внимания со стороны целого ряда исследователей (Segawa, Funk и Douglas, Mc. Carrison, Ogata, Kawakita, Oka и Kagoshima, Tsuji Kwanji, Souba, Lopez-Lomba, Randoïn, v. Driel, Bierry, Portier и др.). Полученные ими данные легли в основу представлений об атрофии щитовидных желез при этом заболевании, и взгляд этот вошел в руководства — монографии о витаминах (К. Funk'a и R. Berg'a).

В самое последнее время в физиологических работах Verzárg'a, Vászrhelyi, v. Arvaу'я и Zih'a мы имеем стремление обосновать пониженный при авитаминозе В газообмен (факт, которому совершенно основательно придается очень большое значение в картине этого заболевания E. Abderhalden'ом и др.) уменьшением или даже выпадением инкреции щитовидных желез.

Мы должны, однако, указать, что в вопросе этом имеется еще очень много спорного и неясного. Так, напр., на основании работ указанных исследователей нельзя даже морфологически уяснить механизма такого простого явления, отмечаемого всеми авторами и не вызывающего ни в ком ни малейшего сомнения, как весовое уменьшение этого органа у В-авитаминозных животных, не говоря уже о том, что сделать какие-либо определенные выводы из них относительно функционального состояния щитовидных желез при авитаминозе В совершенно не представляется возможным.

Эти неясности и побудили нас пополнить наши представления в этом направлении, произведя гистологическое исследование щитовидных желез при недостатке фактора В в организме.

*Опытный материал и техника.* В качестве опытных животных мы воспользовались белыми крысами одного пола (самцами) в возрасте 1 года и молодыми (возраст 1—1/2 мес.), а также обыкновенными сизыми голубями. Голуби (половозрелые самцы) сажались на исключительное питание полированным рисом, а крысы на пищу, состоявшую из 30,0 автоклавированного мясного порошка, 50,0 полированного риса, 30,0 фильтрованного свиного сала, 2,0 солевой смеси Мен-

<sup>1</sup>) Доложено, с демонстрацией микроскопических препаратов, 28/III 27 г. в Физиологической секции Общества Врачей при Казанском Университете.

del-Osborne'a и 2,0 поваренной соли. В виду того обстоятельства, что авитаминоз у крыс тянется очень долго, мы, во избежание наслоения на авитаминоз В еще явлений недостаточности со стороны фактора А, не содержавшегося в нашем основном корме, добавляли к нему 1,0—2,0 рыбьего жира в день на крысу,— количество, с избытком предохраняющее от развития авитаминоза А.

Как голуби, так и белые крысы—опытные и контрольные—убивались через различные промежутки для разложения процесса изменений в щитовидных железах во времени. Всего у нас было 25 опытных голубей и 20 нормальных и 25 авитаминозных крыс с соответствующим количеством с ним контрольных.

Щитовидные железы фиксировались Zenker-Formol'ом с добавкой уксусной кислоты по А. Н. Миславскому, а также по Champy, и заливались обычным способом в парафин. Срезы, толщиной в 4—5  $\mu$ , окрашивались преимущественно по Heidenhain'y, Mallory, carmalum с Mallory, congocin'ом с гематинном Ehrlich-Man'a, железным гематоксилином Heidenhain'a и нек. др. красками.

*Щитовидные железы у В авитаминозных крысят.* Первое, что мы должны отметить в щитовидных железах молодых крысят в первые сроки авитаминоза,—это более усиленное производство в них метаплазматического и метануклеарного (по классификации Wail'y) коллоида, по сравнению с контролем. Многие из железистых пузырьков органа обнаруживают тенденцию к увеличению размеров—госр. к увеличению в них коллоида, в интерфолликулярных образованиях усилено формирование новых фолликулов, пристеночные фолликулярные клетки во многих пузырьках нарастают в высоту и куполообразно выступают внутрь просвета фолликулов. Протоплазма их богата содержанием капелек метаплазматического коллоида. Случивание железистых элементов внутрь просвета фолликулов несколько усилено по сравнению с нормой.

В дальнейшем, приблизительно с 1½ месяцев заболевания, на такое состояние щитовидных желез начинает наслаиваться явление прорывов сначала единичных железистых пузырьков, преимущественно на периферии железы, через коллоидное перерождение или истончение части их пристеночных клеток с последующим излиянием коллоида из фолликулов в лимфатические щели. Иногда мы наблюдали выходение эритроцитов из соседних капилляров в такой фолликул или в излившийся из него коллоид. Затем явление это начинает наблюдаться и в центральных участках органа (2 месячный опыт), и, наконец, в железах животных с далеко зашедшим авитаминозом (3, 4, 5 месяцев) мы имеем целые очаги из таких сливающихся и изливающих свой коллоид фолликулов, причем вытекающий из них коллоид раздвигает соседние неповрежденные пузырьки, и в нем плавают эпителиальные элементы лопнувших фолликулов в различных стадиях коллоидного перерождения и расплавления, а также и эритроциты из соседних капилляров. Репарации таких прорвавшихся пузырьков мы почти не замечали, а равно нами никогда не наблюдалось и развития на их месте соединительной ткани. Отметим, что остальная паренхима щитовидных желез сохраняет отмеченный нами вид органа с усиленной продукцией в нем коллоида.

Кроме явлений прорывов железистых пузырьков мы имеем в ряде их, по мере развития авитаминоза, тенденцию к значительному увеличению их размеров с растяжением их стенок и уплощением выстилающего эти последние эпителия—уплощением настолько сильным, что во многих фолликулах эпителий своим видом напоминает как-бы эндотелий сосудов.

В конечные сроки (5—6 месяцев) мы имеем железу с очагами из сливающихся и изливающих свой коллоид фолликулов в ней (особенно на периферии ее). Многие из железистых пузырьков значительно увеличены в своих размерах, и эпителиальная стенка их уплощена иногда очень сильно. Остальные фолликулы, каковых большинство, несколько крупнее, чем в контрольной железе, и пристеночный эпителий уже несколько ниже по сравнению с контролем, а не выше, как в более ранних сроках. Подчеркнем, что мы никогда не замечали в авитаминозных щитовидных железах развития соединительной ткани и закупустения лимфатических и кровеносных сосудов; последние даже кажутся несколько расширенными. Наконец, отметим, что у молодых опытных крысят мы наблюдали несколько более ускоренное развитие щитовидных желез по сравнению с нормой, и это вполне понятно, так как нормальное течение укрупнения железистых пузырьков, формирование новых фолликулов в интерфолликулярных образованиях, развитие железистого эпителия (постепенное превращение кубических клеток его в низко-цилиндрические и высоко-цилиндрические), как это имеет место в нормальных железах

по мере их развития, протекает при авитаминозе ускоренным темпом, вследствие чего опытный крысенок почти всегда по развитию железы напоминает более взрослое контрольное животное.

*Опыты на взрослых крысах.* В щитовидных железах взрослых крыс при авитаминозе В мы имеем точно такое же течение изменений, как и в железах авитаминозных молодых крысят. Здесь точно так же на картину увеличения размеров фолликулов, усиленного формирования новых пузырьков и интерфолликулярных клеток и усиления продукции железистыми элементами органа метаплазматического и метануклеарного коллоида наслаивается (начиная с 1½—2 месяцев авитаминоза) описанное уже явление прорывов фолликулов с излияниями из них коллоида. Затем это явление начинает довольно скоро ослабевать, и в дальнейшем мы имеем тенденцию в ряде пузырьков к их значительному увеличению с растяжением и уплощением, иногда очень сильным, их пристеночных клеток. Местами мы имеем такое уплощение фолликулярных элементов и в сравнительно-небольших пузырьках. Такие фолликулы лежат среди главной массы хорошо работающих пузырьков (их все же больше по периферии органа). Этот процесс значительно более выражен в щитовидных железах при авитаминозе у взрослых крыс, чем у крысят, хотя подчеркнем, что фолликулы с уплощенной стенкой не представляют ничего специфического для авитаминоза, т. е. встречаются и в железах контрольных крыс, особенно крысят (правда, значительно реже). Следовательно, можно говорить только об их количественном увеличении при этом заболевании. В конечных срогах (7—8 месяцев) мы имеем железу, в которой среди сравнительно небольших фолликулов в различных местах органа лежит ряд очень укрупненных пузырьков с сильно уплощенными стенками; интерфолликулярные образования почти отсутствуют; эпителий большинства фолликулов несколько ниже, чем у контроля, а не выше, как в начальных срогах (1—5 месяцев).

*Изменения в щитовидных железах при авитаминозе В у голубей.* Точно также и у голубей мы имеем в щитовидных железах повышенную продукцию коллоида. В интерфолликулярных образованиях органа происходит усиленное формирование новых фолликулов, и железистые пузырьки, наполняясь коллоидом, нарастают в своих размерах. Во многих из них эпителиальная стенка растягивается и значительно уплощается. Затем (с 15-го по 30-й день заболевания, когда обычно голуби погибают с явлениями *opisthotonus'a*) в ряде пузырьков, преимущественно крупных и на периферии органа, мы наблюдаем прорывы их стенок через коллоидное перерождение и истончение части их пристеночных элементов с последующим излиянием коллоида из фолликулов в лимфатические щели. Иногда в такие лопнувшие пузырьки происходит выхождение эритроцитов из соседних капилляров.

Очень показательными в смысле решения вопроса об атрофии являются зимние опыты, в которых микроскопические картины желез экспериментальных птиц почти целиком (за исключением явления прорывов единичных фолликулов) совпадают, по строению органа, с летней нормальной железой, сильнее функционирующей, чем в зимнее время.

То обстоятельство, что при авитаминозе В у голубей в щитовидных железах имеется много больших, растянутых фолликулов с уплощенной стенкой (меньше их встречается в железах авитаминозных крыс и еще меньше — в нормальных железах как голубей, так и крыс), находит себе объяснение в очень быстро и сильно протекающем в органе коллоидообразовании, вследствие чего этот процесс в железистых пузырьках преобладает над элиминацией из них коллоида, и они растягиваются им, а стенка их уплощается. Подчеркнем, что в щитовидных железах В-авитаминозных животных нами ни разу не было отмечено запустевания лимфатических и кровеносных сосудов, а также разрастания соединительной ткани, т. е. таких моментов, которые могут обусловить механическое препятствие для оттока содержимого фолликулов.

За недостатком места мы не будем здесь входить в детальное литературно-критическое обсуждение всех полученных нами данных; желающих подробнее ознакомиться с этим вопросом, а также и получить литературные указания, отошлем к нашему полному сообщению, печатающемуся в V i r s h o w'sком Архиве, здесь же мы ограничимся только самыми необходимыми выводами.

Резюмируя все изложенное, мы можем сказать, что при авитаминозе В у голубей и крыс в щитовидных железах идет усиленная секретор-

ная работа, усиленное образование коллоида. Затем на это явление,— очевидно, на почве нарушения питания усиленно работающих железистых элементов органа, вследствие неправильно протекающих процессов обмена веществ в организме,—наслаивается новое явление прорывов фолликулов излияниями из них коллоида, что и обуславливает конечное уменьшение органа в весе. Лишь в далеко зашедших стадиях авитаминоза *B* у крыс (но не у голубей) мы имеем некоторые указания на неочень значительное понижение секреции в щитовидных железах. Здесь мы должны отметить, что это понижение может находиться в зависимости от изменений обмена веществ, в конечных сроках несколько отличающихся от начальных нарушений этого последнего при указанном заболевании.

Таким образом полученные нами данные значительно расходятся с выводами большинства вышеуказанных авторов.

На этом мы могли бы закончить обсуждение полученных данных. Однако, оно не было бы достаточно полным, если бы мы обошли молчанием те физиологические исследования (Vežár'a, Vásárhelyi, V. Arvaу'я и Zih'a), в которых пониженный при авитаминозе *B* газообмен организма объясняется уменьшением, даже выпадением инкреции щитовидной железы, т. е. состоянием диаметрально противоположным результатам наших морфологических изысканий.

Мы не будем входить в детали работ этих исследователей, но отметим, что причины понижения газообмена у *B*-авитаминозного животного могут лежать,—и это более вероятно,—не в понижении секреции *gl. thyreoideae*, а в тех изменениях жизненных состояний и обмена веществ клеток всего организма, которые развиваются в них под влиянием недостатка фактора *B*.

В самом деле, в тех случаях, когда понижается газообмен в тканях, вследствие выпадения функции щитовидных желез, мы можем компенсировать недостачу их гормона путем дачи препаратов этого органа (Cramer и Mc Call, Stahelin, Hagenbach и Nager, Herман и Abel и др.).

Однако при авитаминозе дача препаратов этого органа, усиливая газообмен, не улучшает состояния животных, как этого должно было бы ожидать, если встать на точку зрения упомянутых исследователей, а наоборот, у животных происходит ускоренное падение их веса и гибель по сравнению с чистым авитаминозом (K. Funk, Ogata, Glanzmann и Scheer). Мало того, организм сам может повышать свой газообмен при авитаминозе *B*, напр., под влиянием низкой внешней температуры (J. Boche); однако и в таких экспериментах, при искусственном стимулировании пониженного при этом состоянии газообмена, также наступают ускоренная гибель и падение веса опытных объектов.

Все это указывает, что причина понижения газообмена при *B*-авитаминозе кроется не в нарушении деятельности щитовидной железы, а в изменении обмена веществ клеток всего организма, в изменении их окислительной способности вследствие приспособления к иным условиям существования из-за недостатка фактора *B*,—обстоятельство, очевидно, до известной степени направленное к продлению жизни индивида, т. к. искусственное стимулирование в клетках организма окислительных процессов ведет к его ускоренной гибели.

Мало того, если обратиться к данным обмена веществ в организме с усиленной инкрецией щитовидной железы, напр., к опытам со скармливанием этой последней то мы видим, что при этом получают гипергликемия, уменьшение, до полного исчезновения, гликогена из печени (Mark, Fukui Tomio), гиперлипемия (Sestini и Pighini и Paoli) с уменьшением жировых депо и усиление азотистого обмена с повышенным выделением аммиака, мочевины и мочевой кислоты мочей, а также и креатинина (Eppinger, Falta и Rudinger, Abelin, Bloch, Voit, Schöndorf, Pfeiffer, Scholtz, Richter и др.), т. е. то, что наблюдается и при авитаминозе, при котором точно так же мы имеем гипергликемию и уменьшение гликогена в печени (Funk и Schonbörn, Findlay, Ogata, Collazo, Abderhalden, Schinoda и Палладин) наряду с гиперлипемией (Ogata и Ciaccio, Lawaczek и Hotta, Colleezo и Bosch, Schazillo, Asada, Палладин), уменьшением жировых депо (Bieckel, Jusa-Buchi, Lawaczek и Asada и др.) и усилением азотистого обмена с повышенным выделением аммиака, мочевины, мочевой кислоты, креатинина и креатина мочей (Палладин, Кудряшева). Это тоже не укладывается в рамки взглядов указанных авторов.

Сами мы далеки от мысли приписывать указанные изменения обмена исключительно повышенной инкреции щитовидных желез. Однако в этом повышении мы должны несомненно видеть известный компенсаторный ответ организма на те глубокие нарушения перестановки на почве, очевидно, резкой деструкции углеводного метаболизма—обмена жиров и белков, которые отмечаются при этом состоянии, и с ходом которых тесно связана деятельность названных желез.

Подтверждение этому взгляду о важности роли щитовидных желез в симптомокомплексе авитаминоза *B* мы имеем в опытах E. Abderhalden'a, по данным которого явления этого авитаминоза развиваются и протекают скорее у тиреоидэктомированных морских свинок, чем у нормальных.

В конечном итоге мы можем, на основании своих наблюдений, прийти к следующим выводам:

1) В щитовидных железах взрослых крыс и крысят в первые периоды авитаминоза *B* мы имеем усиленную, по сравнению с нормой, секреторную деятельность, выражающуюся в увеличении размеров фолликулов органа, resp. увеличении в этих последних коллоида, нарастании размеров пристеночных фолликулярных элементов, усилении формирования новых железистых пузырьков в интерфолликулярных образованиях и в интенсивной продукции клетками железы метаплазматического и метануклеарного (по классификации Wail'я) коллоида.

2) В дальнейшем на это явление усиления инкреции *gl. thyroideae* происходит наложение нового процесса—прорывов фолликулов с излиянием из них коллоида в лимфатические щели и иногда выходом в них эритроцитов и некролизом отдельных фолликулярных клеток; так как такие прорвавшиеся фолликулы несклонны к репарации, и явление это выражено в железах довольно сильно, то этим и объясняется конечное уменьшение их веса при авитаминозе.

3) В последних стадиях в железах молодых и взрослых крыс мы имеем указания на некоторую изношенность их и на некоторое пови-

жение их функции,—может быть, вследствие несколько иного течения обмена веществ в конце авитаминоза по сравнению с начальным периодом; впрочем гистологические картины и тут свидетельствуют, что понижение это—несильное.

4) У голубей при авитаминозе *B* точно также наблюдается усиленная инкреторная работа щитовидной железы, морфологически выявляющаяся почти одинаково с крысами; на этот процесс усиленной секреции в дальнейшем наслаивается явление прорывов фолликулов и излияния из них коллоида, вследствие чего железа и уменьшается в весе; но даже в самых последних сроках мы не имеем данных, говорящих о понижении функции названного органа.

5) Процессы некролиза отдельных клеточных элементов в щитовидных железах при авитаминозе *B*, будучи выражены незначительно сильнее, чем в норме, являются результатом повышенной работы органа, протекающей притом в условиях нарушенного питания его, вследствие деструкции обмена веществ в организме, лишенном фактора *B*; однако процессы эти выражены все же слишком слабо, чтобы им приписать возможность понижения функции щитовидных желез при этом состоянии.

6) Полученные нами морфологические данные не дают никаких оснований говорить о выпадении или о значительном понижении инкреторной работы щитовидных желез при авитаминозе *B*, а, наоборот, указывают на несомненное повышение ее в известном периоде заболевания у крыс и до конца— у голубей.

---