

35. R. CATANZARO e M. QUINTILIANI. — Azione del trattamento con tiouracile sulla reazione di gravidanza eseguita su rattine impuberi.

Riassunto. — Gli Autori eseguono la reazione biologica di gravidanza su rattine impuberi previamente trattate per 15 giorni con metil-tiouracile nella misura del 0,2% in peso della dieta somministrata. Il risultato della reazione non differisce in nulla da quello riscontrato negli animali di controllo, sebbene in quelli sottoposti a trattamento tiouracilico si riscontrasse all'esame autoptico una nettissima iperplasia tiroidea.

Résumé. — Les Auteurs effectuent la réaction biologique de gestation sur des femelles impubères de rats préalablement traitées pendant 15 jours par le méthyl-thiouracile dans la mesure de 0,2% en poids de la diète administrée. Le résultat de la réaction ne diffère nullement de celui qui a été constaté dans les animaux de contrôle, bien que dans les animaux soumis au traitement par le thiouracile on ait constaté à l'autopsie une très nette hyperplasie thyroïdienne.

Suivant une évaluation critique du résultat obtenu, les Auteurs croient pouvoir conclure que dans le rat l'hyperthyroïdie due au thiouracile, dans sa phase initiale, n'est pas telle qu'elle puisse provoquer des troubles fonctionnels de l'hypophyse, ou un abaissement de la sensibilité organique aux hormones présentes dans les urines de femme grosse, dans une mesure suffisante pour pouvoir influencer manifestement sur la réaction biologique de gestation.

Summary. — The AA. carry out the biological reaction of pregnancy on impuberal female rats previously treated during 15 days with methyl-thiouracil to the extent of 0,2% in weight of the diet administered. The result of the reaction differs in no way from that found in control animals, although in those subjected to thiouracil treatment the autopsic examination has shown very clearly a thyroid hyperplasia.

From a critical evaluation of the results obtained, the AA. are led to the conclusion that in the rat hypothyroidism caused by thiouracil, in its initial stage, is not such as to bring about either any sort of functional hypophyseal troubles or a sinking of the organic sensitivity to the hormones present in the urine of a pregnant woman to such extent as to interfere in any way with the occurrence of the biological reaction of pregnancy.

Zusammenfassung. — Die Verfasser führen die biologische Schwangerschaftsreaktion auf kleine noch nicht geschlechtsreife Ratten aus,

welche vorerst 14 Tage lang mit einer Menge Methyl-Thyouracil behandelt wurden, die 0,2% des Gewichtes der eingegebenen Diät ausmacht. Das Ergebniss der Reaktion unterscheidet sich in keiner Weise von dem, welches bei Versuchstieren erhalten wurde, obwohl die mit Thyouracil behandelten Tiere bei der autoptischen Untersuchung eine ausgesprochene übermässige Hyperplasie der Schilddrüse aufweisen.

Die VV. glauben aus der kritischen Wertung des erhaltenen Ergebnisses schliessen zu können, dass der thyouracilische Hypothyroidismus in seinem Anfangsstadium bei der Ratte weder functionnelle hypophysäre Störungen, noch eine Verringerung der organischen Sensibilität der im Urin der schwangeren Frauen anzutreffenden Hormone hervorruft, derart, dass diese augenscheinlich das Zutreffen der biologischen Schwangerschaftsreaktion beeinflussen.

Nel 1946 Seegar, Jones e Delfs ⁽¹⁾ hanno condotto una serie di esperienze miranti a stabilire gli effetti provocati dall'ipotiroidismo tiouracilico sulla riproduzione del ratto.

I risultati ottenuti possono essere così riassunti:

Nei ratti maschi, ai quali si somministrava una soluzione acquosa al 0,1% di tiouracile, ad libitum, come bevanda, per periodi diversi fino a 249 giorni, osservarono che la spermatogenesi non era alterata e che gli animali conservavano la capacità di fecondare. Nelle femmine sottoposte ad analogo trattamento per 84 giorni, notarono 5 gravidanze a termine su 9 animali trattati, mentre nei rimanenti si verificò un riassorbimento dei feti. Negli animali trattati per un periodo di tempo variante da 126 a 202 giorni, il riassorbimento dei feti avvenne regolarmente nel 100% dei casi. La diagnosi di riassorbimento veniva accertata con laparatomia.

A proposito dei risultati qui esposti, gli Autori si domandano se siano dovuti ad un'azione tossica diretta del tiouracile, oppure all'ipotiroidismo che esso produce. Essi ritengono poco probabile la prima ipotesi, in quanto le droghe tossiche producono generalmente nei ratti sterilità e non riassorbimento del feto; nè maggior credito, secondo loro, merita la tesi che la tossicità si espliciti sugli embrioni, dato che, quelli venuti alla luce dopo un trattamento materno non abbastanza protratto, non mostravano alcun segno di alterazione anatomica o funzionale. Sembrerebbe quindi alquanto verosimile che l'insufficiente apporto di ormone tiroideo, inibisca in qualche modo il normale svolgimento della gravidanza.

Nell'intento di interpretare il meccanismo con il quale si esplica tale inibizione, gli Autori esaminano i dati sperimentali in rapporto con gli

(1) Endocrinology, 38, 337 (1946).

ormoni che partecipano alla instaurazione e al mantenimento della gravidanza; osservando che: gli ormoni ipofisari durante il trattamento tiouracilico sembrano essere prodotti in misura tale da consentire normalmente la maturazione degli ovuli e l'impianto di essi nella mucosa uterina a fecondazione avvenuta. Quanto alle ovaie, esse sembrano secernere follicolina e progesterone in quantità sufficiente a mantenere la gravidanza iniziale. Il riassorbimento dovrebbe pertanto essere attribuito ad una deficienza di ormone placentare, oppure ad un insufficiente apporto di estrogeno e di progesterone, quando, a gravidanza più inoltrata, la richiesta di questi ormoni diviene maggiore.

Connesse con queste ricerche, eseguite su ratti sessualmente maturi, sono le esperienze condotte da Williams e Weinglass ⁽²⁾ nel 1944, i quali inoculando in rattine di 21 giorni urina di donna gravida, nella misura di 1 cm³ al giorno per 5 giorni e contemporaneamente somministrando una soluzione acquosa di tiouracile al 0,25% al posto dell'acqua da bere, avevano trovato, nelle ovaie di questi animali, la formazione di follicoli e corpi lutei per nulla diversa da quella riscontrata negli animali di controllo, inoculati con la stessa urina ma non trattati con tiouracile. Lo stesso risultato ottennero inoculando per via sottocutanea cm³ 0,1 di gonadotropina coriale.

Abbiamo ritenuto che un primo elemento di chiarificazione in merito alla natura degli eventi su riportati, potesse derivare dal ripetere l'esperienza di Williams e Weinglass, iniziando però la somministrazione di urina di donna gravida dopo che un opportuno trattamento con tiouracile avesse indotto le caratteristiche alterazioni nella tiroide degli animali in esperimento.

Otto ratte immature furono poste, fin dall'epoca dello svezzamento, ad una dieta contenente il 0,2% di metil-tiouracile. Ad ogni animale venivano somministrati giornalmente g 35 di dieta, la quale era consumata per l'ammontare medio di circa 18 g. In tal modo, durante la fase preparatoria dell'esperimento, durata 15 giorni, ciascun animale ricevette complessivamente g 0,55 circa di metil-tiouracile. Al 15° giorno due di questi animali furono sacrificati. All'autopsia si riscontrò una nettissima iperplasia tiroidea, con spiccato aumento della vascolarizzazione dell'organo; le tiroidi pesavano rispettivamente mg 40,6 e 62,4 contro mg 6,- e 7,3 degli animali di controllo.

A sei animali rimasti, del peso medio di g 45, e a sei animali di controllo, dello stesso peso medio, furono inoculati per via intramuscolare cm³ 0,5 di urina di donna al 5° mese di gravidanza, due volte al giorno per tre giorni. A 100 ore circa dalla prima iniezione tutti gli animali furono sacrificati e furono esaminati gli apparati genitali di ciascuno. Tanto nei

⁽²⁾ Endocrinology, 34, 317, (1944).

controlli che negli animali trattati con tiouracile, le ovaie mostravano chiaramente una intensa maturazione follicolare e su alcune si rinvennero anche punti emorragici; gli uteri risultarono aumentati di volume ed iperremici. I risultati suddetti sono riassunti nella tabella 1.

TABELLA I.

Ratti	Peso		m.t.u.	Urina	Aspetto della tiroide	Reazione di gravidanza	
	1° g	15 g	0,2 %	1 cc x d.			
Gruppo 1°							
1	32	50	sì	sì	iperplastica	+	
2	31	48	sì	sì	»	+	
3	28	40	sì	sì	»	+	
4	29	42	sì	sì	»	+	
5	27	40	sì	sì	»	+	
6	31	51	sì	sì	»	+	
7	26	36	sì	—	» mg 40,6	—	sacrificato per controllo.
8	29	43	sì	—	» » 62,4	—	idem
Gruppo 2°							
1	33	48	—	sì	normale	+	
2	30	46	—	sì	»	+	
3	35	50	—	sì	»	+	
4	26	43	—	sì	»	+	
5	28	42	—	sì	»	+	
6	31	46	—	sì	»	+	
7	38	44	—	—	» mg 6,1	—	sacrificato per controllo.
8	26	41	—	—	» » 7,3	—	idem

Dai risultati delle nostre ricerche, appare che l'ipotiroidismo tiouracilico, almeno nella fase iniziale, in quanto 15 giorni non sono sufficienti a sopprimere del tutto l'attività tiroidea e ad eliminare i depositi ormonali eventualmente esistenti, non sembra influenzare in alcun modo, nelle condizioni usuali della reazione di gravidanza, l'azione degli ormoni inoculati con le urine di donna gravida.

Alla possibilità che la reazione di gravidanza potesse essere turbata dal trattamento tiouracilico, potevano far pensare due ordini di fatti. Il primo connesso con la dimostrazione di una diminuita sensibilità dell'organismo tiroideotomizzato all'azione degli estrogeni; il secondo in rapporto con le turbe funzionali dell'ipofisi a seguito della diminuita funzione della tiroide. Engle ⁽³⁾ infatti, sperimentando su scimmie Rhesus ovariectomizzate, notò che la tiroideotomia diminuisce la sensibilità degli animali all'azione degli estrogeni inoculati, mentre la somministrazione di tiroide riconduce tale sensibilità alla norma. D'altra parte è ormai universalmente accertato che la somministrazione di tiouracile provoca manifeste alterazioni istologiche a carico dell'ipofisi (comparsa di cel-

⁽³⁾ Yale Journal Biol. & Med., 17, 59 (1944).

lule da tiroidectomia) (4), per cui si crede che l'iperplasia tiroidea conseguente, sia provocata da una superproduzione di ormone tireotropo ipofisario in conseguenza della diminuzione dell'attività funzionale della tiroide. E' da non dimenticare inoltre che negli animali ipofisectomizzati l'inoculazione di urina di donna gravida non esercita alcuna azione. Questo fatto, osservato per la prima volta da Evans, Simpson ed Austin (5), venne da tali Autori messo in relazione con l'assenza nelle urine di un terzo principio gonadotropo ipofisario: fattore sinergico o Synprolan, che poi essi affermarono di essere anche riusciti ad estrarre dalle polveri di ipofisi disseccata per mezzo di appropriati solventi. Per quanto l'esistenza del Synprolan sia tuttora alquanto discussa, è tuttavia certo che, perchè gli ormoni presenti nelle urine di donna gravida siano in grado di esplicare la loro attività, è necessaria l'integrità funzionale dell'ipofisi.

A noi sembra che, in base alle nostre ricerche, sia lecito pensare che le alterazioni della funzione tiroidea provocate dal tiouracile in un primo periodo, non turbino e la funzione ipofisaria e la sensibilità dell'organismo agli ormoni contenuti nelle urine di donna gravida, in modo tale da produrre effetti apprezzabili sulla reazione di gravidanza praticata su rattine impuberi (6).

Roma. — Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di Biologia. 30 novembre 1948.

(4) *Endocrinology*, 34, 317, (1944).

(5) *Journ. of Exper. Med.*, 57, 897; 58, 545 (1933).

(6) Astwood J., Sullivan, *Endocrinology*, 32, 210, (1943).
