

УДК 612.44:612.621.31

Г. І. Ходоровський, І. П. Васильченко, Н. В. Мішкова,
С. В. Кабіна

ВПЛИВ ЕСТРАДІОЛУ І ПРОГЕСТЕРОНУ НА ЩИТОВИДНУ ЗАЛОЗУ ТА ЇЇ ЧУТЛИВІСТЬ ДО ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА У ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ

Незважаючи на численні дослідження, присвячені вивченню впливу статевих гормонів на щитовидну залозу, багато аспектів цього впливу залишаються не вивченими [1, 2, 5] і продовжують привертати увагу дослідників [3]. Переважна більшість авторів вивчали дію статевих гормонів на щитовидну залозу у осіб однойменної статі, а висновки поширювались на обидві статі. Між тим, є дані про те, що існує статева різниця в реакції щитовидної залози на введення прогестерону [12], що рівень тиреотропного гормона та тироксину в крові щурів вищий у самців, ніж у самок [11]. З'ясування ролі жіночих та чоловічих статевих гормонів у фізіології щитовидної залози у осіб різнойменної статі сприяло б вирішенню питання про причини гіперплазії щитовидної залози, яка частіше трапляється у жінок. До найбільш ймовірних причин, перш за все, слід віднести жіночі статеві гормони. Проведене нами раніше порівняльно-статеве дослідження показало, що після введення естрадіолу або прогестерону щитовидна залоза самок перебувала в більш несприятливих умовах, функціонувала з більшим напруженням та виснажувалася швидше, ніж залоза самців [6]. В світлі цих даних порівняльне вивчення щитовидної залози у самців та самок під впливом одночасної дії естрогенів і прогестерону та вплив цих гормонів на чутливість щитовидної залози до тиреотропного гормона становить значний інтерес.

Методика досліджень

Експерименти виконані на 106 статевозрілих самцях та самках білих щурів поділених на 14 серій (табл. 1 і 2). Гормони вводили п'ять разів на протязі 10 днів в таких дозах на 100 г ваги тіла: естрадіол-бензоат по 5 мкг, прогестерон по 0,5 мг (обидва гормони фірми Бутс, Англія) та тиреотропний гормон (ТТГ) по 0,5 м. о. (фірма Сігма, США). Кастрованим тваринам гормони починали вводити через 21 день після кастрації. Тварин забивали декапітацією. Вирізали та зважували щитовидну залозу і виготовляли з неї гістологічні зрізи, які забарвлювали гематоксильном та еозином. Виміряли висоту фолікулярного епітелію, діаметр фолікулів та ядер тиреоцитів щитовидної залози. Одержані результати оброблено методом варіаційної статистики.

Результати досліджень та їх обговорення

Результати дослідів на самках наведені в табл. 1, на самцях — в табл. 2.

Одночасне введення естрадіолу та прогестерону викликало достовірне збільшення ваги щитовидної залози як у самців, так і у самок. Однак, структура щитовидної залози у самок змінилася більшою мірою, ніж у самців. У самок залоза втратила зональну будову й мала середньо-фолікулярний вигляд. Резорбційні вакуолі спостерігались лише в дея-

Відносна вага щитовидної залози та ядер тиреоцитів у самок

№ серії	Введені гормони та хірургічна операція	Число щурів
I	Інтактні	8
II	Тиреотропний гормон	8
III	Естрадіол-бензоат і прогестерон	8
IV	Естрадіол-бензоат, прогестерон і тиреотропний гормон	8
V	Оварієктомія	6
VI	Оварієктомія і тиреотропний гормон	6

Примітка. Цифра поряд з

Відносна вага щитовидної залози та ядер тиреоцитів у самців

№ серії	Введені гормони та хірургічна операція
I	Інтактні
II	Тиреотропний гормон
III	Естрадіол-бензоат і прогестерон
IV	Естрадіол-бензоат, прогестерон і тиреотропний гормон
V	Кастрація
VI	Кастрація і тиреотропний гормон
VII	Кастрація, естрадіол-бензоат і прогестерон
VIII	Кастрація, естрадіол-бензоат, прогестерон і тиреотропний гормон

Таблиця 1

Відносна вага щитовидної залози, висота фолікулярного епітелію, діаметр фолікулів та ядер тиреоцитів у самок щурів після введення естрадіол-бензоату, прогестерону і оваріоектомії ($M \pm m$)

№ серії	Введені гормони та хірургічна операція	Число щурів	Відносна вага щитовидної залози, в мг/100 г ваги тіла	Середня висота фолікулярного епітелію, в мк	Середній діаметр фолікулів, в мк	Середній діаметр ядер тиреоцитів, в мк
I	Інтактні	8	$9,66 \pm 0,76$	$6,10 \pm 0,29$	$43,00 \pm 3,75$	$3,79 \pm 0,28$
II	Тиреотропний гормон	8	$12,14 \pm 0,80$ $p_1 < 0,05$	$9,95 \pm 0,37$ $p_1 < 0,001$	$21,35 \pm 4,25$ $p_1 < 0,01$	$4,92 \pm 0,19$ $p_1 < 0,01$
III	Естрадіол-бензоат і прогестерон	8	$12,80 \pm 0,51$ $p_1 < 0,01$	$9,30 \pm 0,73$ $p_1 < 0,001$	$34,46 \pm 4,65$ $p_1 < 0,2$	$5,61 \pm 0,33$ $p_1 < 0,01$
IV	Естрадіол-бензоат, прогестерон і тиреотропний гормон	8	$15,49 \pm 0,65$ $p_{2,3} < 0,01$	$8,58 \pm 0,27$ $p_2 < 0,01$	$30,40 \pm 3,61$ $p_2 < 0,2$	$4,12 \pm 0,34$
V	Оваріоектомія	6	$10,46 \pm 0,99$ $0,05 < p_3 < 0,1$	$4,78 \pm 0,49$ $p_1 < 0,05$	$62,4 \pm 8,82$ $0,05 < p_1 < 0,1$	$3,46 \pm 0,12$
VI	Оваріоектомія і тиреотропний гормон	6	$10,04 \pm 1,05$ $p_4 < 0,001$	$7,42 \pm 0,89$ $p_2 < 0,05$	$32,00 \pm 4,01$	$3,63 \pm 0,22$ $p_2 < 0,001$

Примітка. Цифра поряд з p вказує номер серії, з якою проведено порівняння.

Таблиця 2

Відносна вага щитовидної залози, висота фолікулярного епітелію, діаметр фолікулів та ядер тиреоцитів у самців щурів після введення естрадіол-бензоату, прогестерону, тиреотропного гормону та кастрації ($M \pm m$)

№ серії	Введені гормони та хірургічна операція	Число щурів	Відносна вага щитовидної залози, в мг/100 г ваги тіла	Середня висота фолікулярного епітелію, в мк	Середній діаметр фолікулів, в мк	Середній діаметр ядер тиреоцитів, в мк
I	Інтактні	10	$8,81 \pm 0,66$	$5,28 \pm 0,46$	$48,00 \pm 4,01$	$3,06 \pm 0,20$
II	Тиреотропний гормон	8	$9,87 \pm 0,47$	$9,57 \pm 0,74$ $p_1 < 0,001$	$19,2 \pm 2,94$ $p_1 < 0,001$	$4,95 \pm 0,27$ $p_1 < 0,001$
III	Естрадіол-бензоат і прогестерон	9	$10,27 \pm 0,73$ $p_1 < 0,05$	$7,26 \pm 0,52$ $p_1 < 0,01$	$44,8 \pm 4,54$	$3,66 \pm 0,25$ $p = 0,1$
IV	Естрадіол-бензоат, прогестерон і тиреотропний гормон	10	$11,24 \pm 0,52$ $p_2 = 0,08$	$8,61 \pm 0,50$	$24,8 \pm 3,74$	$4,45 \pm 0,29$
V	Кастрація	6	$10,67 \pm 0,83$ $p_1 < 0,1$	$8,04 \pm 0,68$ $p_1 < 0,001$	$36,00 \pm 6,15$	$4,12 \pm 0,39$ $p_1 < 0,05$
VI	Кастрація і тиреотропний гормон	6	$18,47 \pm 0,52$ $p_{1,2} < 0,001$	$8,61 \pm 0,63$ $p_1 < 0,001$	$28,44 \pm 3,67$ $p_2 < 0,05$	$4,58 \pm 0,37$
VII	Кастрація, естрадіол-бензоат і прогестерон	6	$15,35 \pm 0,52$ $p_{3,5} < 0,001$	$5,44 \pm 0,22$ $p_2 < 0,01$	$27,33 \pm 3,78$ $p_{1,3} < 0,01$	$4,12 \pm 0,34$ $p_1 < 0,05$
VIII	Кастрація, естрадіол-бензоат, прогестерон і тиреотропний гормон	7	$16,99 \pm 1,53$ $p_4 < 0,01$	$6,60 \pm 0,27$ $p_2 < 0,01$	$22,4 \pm 2,67$	$4,29 \pm 0,33$

ких фолікулах. Висота тиреоцитів та їх ядра були значно більшими, ніж у контрольних тварин. У самців ознаки підвищеної стимуляції виявлені переважно в центральній частині, де спостерігались також гіперемія та набряк стромы залози. Згадані зміни щитовидної залози у самців та самок ми розцінили як стимуляцію функції тиреоцитів з переважним депонуванням колоїду в фолікулах.

Більш вираженою статеву різницю була після одночасного введення естрадіолу, прогестерону та ТТГ. У самців і самок цієї серії вага щитовидної залози достовірно збільшилася порівняно з тваринами, які одержували тільки ТТГ. У самок, крім того, середня вага щитовидної залози була більшою, ніж після введення естрадіолу та прогестерону. У самців було виявлено стимуляцію проліферації тиреоїдного епітелію по всій залозі, шляхом як мітотичного, так і амітотичного поділу. Місцями були наявні випинання апікального відділу тиреоцитів з відшнуровуванням його в просвіт пухирців. В центральній частині органа, де проліферативні процеси були найбільш вираженими, щитовидна залоза втратила фолікулярну структуру. Характерною ознакою будови щитовидної залози самок була наявність вираженої перинуклеарної вакуолізації цитоплазми тиреоцитів, збільшення їх розмірів, округлення та перетворення в так звані онкоцити. Ми розцінили ці зміни як прояв гідропічної дистрофії, що настала внаслідок функціонального перенапруження щитовидної залози. Виявлені зміни у самців та самок свідчать про те, що естрогени, введені одночасно з прогестероном, стимулюють щитовидну залозу. Ми гадаємо, що одним з механізмів цієї стимуляції є підвищення чутливості щитовидної залози до ТТГ.

Оскільки зміни щитовидної залози після одночасного введення естрадіолу-бензоату та прогестерону були більш вираженими у самок, ми припустили, що чоловічий статевий гормон здійснює на щитовидну залозу безпосередньо або опосередковано вплив, протилежний жіночим статевим гормонам. Для перевірки цього припущення були проведені досліді з кастрацією та введенням статевих гормонів і ТТГ. У оваріоектомованих самок щитовидна залоза нагадувала колоїдний зоб й складалася з великих фолікулів, заповнених густим колоїдом без резорбційних вакуолей. Висота тиреоцитів була меншою, ніж у контрольних самок. У кастрованих самців щитовидна залоза була в стані активної проліферації та секреції. Фолікули були заповнені рідким, ніжногранульованим або сітчастим колоїдом, або виглядали оптично порожніми. Висота епітелію фолікулів та їх ядра були значно більшими ніж у контрольних самців. Спостерігалось, відщеплення колоїдоподібної речовини від апікальної частини тиреоцитів у просвіт фолікулів.

Реакція щитовидної залози на екзогенний ТТГ у кастрованих самців та оваріоектомованих самок була різною. Середня вага щитовидної залози самок цієї серії (VI) істотно не змінилася, тоді як у самців вона збільшилася майже в два рази. У самців щитовидна залоза була стимульованою, про що свідчили зменшення розмірів фолікулів, та збільшення висоти епітелію і розмірів їх ядер. У самок фолікули щитовидної залози були заповнені густим колоїдом без резорбційних вакуолей, висота тиреоцитів та діаметр їх ядер були меншими, ніж у самок з введенням ТТГ.

Одночасне введення естрадіолу та прогестерону кастрованим самцям призвело до значного збільшення ваги щитовидної залози порівняно з інтактними, кастрованими та з самцями, які одержували естрадіол і прогестерон. Колоїд у периферичних пухирцях був густим з численними резорбційними вакуолями, в маленьких фолікулах центральної частини залози колоїд був рідким та прозорим. Цитоплазма тиреоцитів бу-

ла сильно вакуолізованою морфологічна картина. Одночасне введення естрадіолу та ТТГ призвело до збільшення ваги щитовидної залози порівняно з віднесеною. Щитовидна залоза втрачала свою центральну частину, рідким. Фолікулярний епітелій над ядром частини пухирців. Ми розцінюємо ці зміни як прояв гіперемії з серією, в якій самці то можна бачити, що жіночих статевих гормонів та призвело до кривого органа.

Зміни щитовидної залози порівняно з впливом естрадіолу та прогестерону висвітлює на чутливість щитовидної залози до ТТГ. Результати наших дослідів [8]. Результати наших дослідів [4] та підтверджують, що естрогени стимулюють щитовидну залозу естрогеном самців [7, 12] і самок.

Одержані експериментальні дані свідчать, що естрогени та прогестерон важливим депонуванням статевих гормонів на щитовидну залозу та прогестерону впливають на процеси в щитовидній залозі. Згідно з цими даними можна сказати, що естрадіол та прогестерон секретують щитовидну залозу до естрогенів та прогестерону. Як до статевих гормонів здійснює на щитовидну залозу статеві гормони. Цим можна пояснити, що естрогени та прогестерон в стані активної проліферації та реагувала на введення статевих гормонів.

На підставі одержаних даних можна сказати, що естрогени та прогестерон стимулюють щитовидну залозу з переважним депонуванням статевих гормонів та прогестерону. Цим можна пояснити, що естрогени та прогестерон в стані активної проліферації та реагувала на введення статевих гормонів.

1. Одночасне введення естрадіолу та прогестерону кастрованим самцям призвело до значного збільшення ваги щитовидної залози порівняно з інтактними, кастрованими та з самцями, які одержували естрадіол і прогестерон. Колоїд у периферичних пухирцях був густим з численними резорбційними вакуолями, в маленьких фолікулах центральної частини залози колоїд був рідким та прозорим. Цитоплазма тиреоцитів бу-

ла сильно вакуолізованою, а їх ядра великими і ясними. Спостерігалася морфологічна картина стимуляції секреторної діяльності тиреоцитів. Одночасне введення кастрованим самцям естрадіолу-бензоату, прогестерону та ТТГ призвело до достовірного збільшення ваги щитовидної залози порівняно з відповідними контрольними серіями (II, III, IV, V). Щитовидна залоза втрачала зональну будову внаслідок проліферативного процесу в центрі, де вона мала ембріональний вигляд. Колоїд був рідким. Фолікулярний епітелій виглядав кубічним за рахунок зруйнування над'ядерної частини тиреоцитів та відторгнення її в просвіт пухирців. Ми розцінюємо ці зміни як результат функціонального перенапруження і виснаження залози. Якщо порівняти результати цієї серії з серією, в якій самці одержували естрадіол, прогестерон та ТТГ, то можна бачити, що після видалення сім'яників стимулююча дія жіночих статевих гормонів на щитовидну залозу була особливо сильною та призвела до крайнього ступеня виснаження і навіть пошкодження органа.

Зміни щитовидної залози після одночасного введення естрогенів і прогестерону висвітлені в літературі недостатньо, а вплив цих гормонів на чутливість щитовидної залози до ТТГ показаний тільки в одній праці [8]. Результати наших досліджень узгоджуються з висновками інших авторів [4] та підтверджують дані про стимулюючий вплив на щитовидну залозу естрогенів або прогестерону у інтактних та кастрованих самців [7, 12] і самок [9, 10].

Одержані експериментальні дані свідчать, що стимулюючий вплив естрогенів та прогестерону на функцію тиреоцитів здійснюється з переважним депонуванням колоїду в фолікулах щитовидної залози, та що цей вплив більш виражений у самок. На фоні одночасної дії естрадіолу та прогестерону вплив екзогенного ТТГ на проліферативний та секреторний процеси в щитовидній залозі значно посилюється. На підставі цих даних можна думати про те, що під одночасною дією естрогенів та прогестерону секреція ТТГ аденогіпофізом блокується, а чутливість щитовидної залози до цього гормона підвищується. Оскільки стимулюючий вплив естрадіолу і прогестерону був особливо вираженим у кастрованих самців, щитовидна залоза яких виявилася найбільш чутливою як до статевих гормонів, так і до ТТГ, можна гадати, що тестостерон здійснює на щитовидну залозу вплив протилежний жіночим статевим гормонам. Можливо, він знижує чутливість щитовидної залози до ТТГ. Цим можна пояснити те, що щитовидна залоза кастрованих самців була в стані активної проліферації і на достатньо високому рівні секреції та реагувала на введення ТТГ більш різко, ніж залоза оваріоектомованих самок.

На підставі одержаних результатів можна припустити такий механізм гіперплазії щитовидної залози. Під впливом одночасної дії естрогенів та прогестерону, по-перше, відбувається стимуляція функції тиреоцитів з переважним депонуванням колоїду в фолікулах, по-друге — підвищується чутливість щитовидної залози до ТТГ і, як наслідок, посилюється дія цього гормона на проліферативні процеси в щитовидній залозі.

Висновки

1. Одночасне введення естрадіолу-бензоату і прогестерону статевозрілим самцям та самкам білих щурів стимулює щитовидну залозу з переважним депонуванням колоїду в фолікулах; цей вплив більш виражений у самок.

2. Стимулююча дія тиреотропного гормону на щитовидну залозу самців та самок на фоні одночасного введення естрадіолу-бензоату і прогестерону більш виражена. У самок вона призводить до функціонального перенапруження щитовидної залози з явищами гідропічної дистрофії.

3. Оваріоектомія викликає морфологічні зміни, які вказують на зниження функції щитовидної залози. Кастрація самців супроводжується активною проліферацією тиреоїдного епітелію та підвищенням функції тиреоцитів.

4. Стимулююча дія одночасного введення естрадіол-бензоату і прогестерону на секреторну функцію тиреоцитів кастрованих самців сильніша, ніж у інтактних самців. Одночасне введення естрадіолу-бензоату, прогестерону і тиреотропного гормону кастрованим самцям призводить до функціонального перенапруження щитовидної залози.

Література

1. Апетов С. А. Взаимоотношение между щитовидной железой и яичниками.—Акуш. и гинекол., 1964, 5, 98—104.
2. Алешин Б. В., Цариковская Н. Г. Влияние половых гормонов на состояние щитовидной железы и обмен тиреоидных гормонов.—Успехи соврем. биол., 1965, 59, 2, 284—300.
3. Бабичев В. Н., Самсонова В. М. Активность системы гипотиз—щитовидная железа в зависимости от функционального состояния половых желез.—Пробл. эндокринолог., 1975, 21, 3, 68—71.
4. Бакшеев П. С., Ганич И. М. Влияние хориогонического гонадотропина, прогестерона и эстрогенов на некоторые стороны функции щитовидной железы.—Пробл. эндокринолог. и гормонотерапии, 1964, 10, 6, 86—91.
5. Лоскутова Е. А. Состояние щитовидной железы у крыс-самок разного возраста после овариэктоми и введения половых гормонов. Пробл. эндокринолог., 1974, 20, 5, 65—69.
6. Ходоровський Г. І. Различия мужских и женских половых гормонов на щитовидную железу.—В сб.: Тез. XII съезда Всес. физиол. об-ва им. Павлова, Тбилиси, 1975, 3, 329—330.
7. Bithell J. E., Brown-Giant. An experimental analysis of the effects of oestrogen on the thyroid gland of castrated adult male rats.—J. Endocrinol., 1968, 40, 397—408.
8. Cidlowski J. A., Black J. B., Mulden T. G., Mahesh. V. Development of thyroidal responsiveness to estrogen in the maturing rat.—Proc. Soc. Exp. Biol. a Med., 1975, 148, 1, 33—36.
9. D'Angelo S. A., Hughes J. S. Chronic hypothalamic lesions and anterior pituitary secretion effects of ovariectomy on TSH and ACTH.—Neuroendocrinology, 1967, 2, 263—274.
10. Galton V. A. Thyroxine metabolism and thyroid function in rats following administration of estrogen.—Endocrinology, 1971, 88, 976—982.
11. Rapp J. P., Pyy L. L. A sex difference in plasma thyroxine and thyroid stimulating hormone in rats.—Proc. Soc. Exp. Biol. a Med., 1974, 146, 4, 1021—1023.
12. Takashi Y., Isao K., Hitoshi F., Toshimasa O. Sex difference in thyroidal response to administration of progesterone in the rat.—Proc. Soc. Exp. Biol. a Med., 1973, 143, 4, 948—953.

Кафедра фізіології людини
Чернівецького медичного інституту

Надійшла до редакції
24.XI 1975 р.

G. I. Khodorovskiy

EFFECTS OF ESTRADIOL AND PROGESTERONE ON THE THYROID GLAND OF CASTRATED MALES

A simultaneous administration of estradiol and male rats for 10 days of the thyroid epithelium, pre-thyroid becomes more ser effects were more pronounced thyroid gland was similar to In castrated males proliferation reaction of the thyroid gland males. A simultaneous administration of castrated males was followed

Department of Physiology,
Medical Institute, Chernovtsy

G. I. Khodorovskij, I. P. Vasil'chenko, N. V. Mishkova,
S. V. Kabina

EFFECTS OF ESTRADIOL AND PROGESTERON ON THE
THYROID GLAND AND ITS SENSITIVITY TO
THYROTROPHIC HORMONE IN RATS OF DIFFERENT SEX

Summary

A simultaneous administration of estradiol benzoate and progesterone to adult female and male rats for 10 days raised the thyroid weight, stimulated the secretory activity of the thyroid epithelium, predominantly increasing the storage of colloid in follicles. The thyroid becomes more sensitive to the thyroid stimulating hormone (TSH). All the effects were more pronounced in females. In ovariectomized rats the structure of the thyroid gland was similar to that of colloid goiter and sensitivity of TSH was lowered. In castrated males proliferation and secretion of thyroid epithelium were stimulated, the reaction of the thyroid gland to estradiol and progesterone was stronger than in intact males. A simultaneous administration of estradiol benzoate, progesterone and TSH to castrated males was followed by a functional overstress of the thyroid gland.

Department of Physiology,
Medical Institute, Chernovtsy