

УДК 612.44:612.433.018:661

Г. И. Ходоровский

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ХОРИОГОНАДОТРОПИНА И ТИРОТРОПИНА НА ЩИТОВИДНУЮ ЖЕЛЕЗУ НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ САМЦОВ И САМОК КРЫС

В проведенных нами ранее исследованиях показаны половые различия в действии экзогенного эстрадиола, тестостерона и прогестерона на щитовидную железу, ее реакции на тиротропин, содержание тиреоидных гормонов и тироксинсвязывающую способность белков крови [3]. Одновременное введение эстрогена и прогестерона стимулирует щитовидную железу с преимущественным депонированием коллоида в фолликулах [4]. Поскольку это влияние более выражено у самок и кастрированных самцов, по сравнению с интактными самцами, а введение тестостерона снижает чувствительность щитовидной железы к тиротропину, мы полагаем, что тестостерон оказывает на щитовидную железу влияние, противоположное женским половым гормонам. Описанные половые различия установлены нами при введении половых гормонов взрослым животным. Цель данной работы — продолжить сравнительнополовое исследование щитовидной железы под влиянием повышения концентрации эндогенных половых гормонов при введении гонадотропина неполовозрелым животным.

### Методика исследований

Опыты проведены на неполовозрелых самках и самцах белых крыс весом 38—43 г, распределенных на восемь серий (табл. 1). Гормоны вводили из расчета на кг веса тела: хориальный гонадотропин (ХГ) по 100 ед. тиреотропный гормон (ТТГ) по 5 МЕ на протяжении пяти дней (оба гормона фирмы «Сигма», США). У самок отмечали время открытия влагалища и изучали влагалищные мазки. Через 10 дней от начала введения гормонов животных декапитуировали, вырезали и взвешивали гипофиз и щитовидную железу, готовили из нее гистологические срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином; измеряли высоту фолликулярного эпителия, диаметр фолликулов и ядер тиреоцитов щитовидной железы. Учитывали изменения веса тела за время опыта. Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики.

### Результаты исследований и их обсуждение

Результаты исследования щитовидной железы приведены в таблице, из которой видно, что у интактных крыс высота тиреоцитов, размеры их ядер и фолликулов в среднем у самок достоверно больше, чем у самцов, вес щитовидной железы и прирост веса тела самок и самцов существенно не отличались.

Введение ТТГ вызвало четкую стимуляцию щитовидной железы как у самцов, так и у самок. Однако, стимулирующее действие тиротропина на щитовидную железу у самок выражено в большей степени, чем у самцов. Отличия проявились не только в том, что вес щитовидной железы, высота тиреоцитов, диаметр их ядер и фолликулов значительно больше

у самок, но и в том, что под влиянием ТТГ при сравнении с интактными животными вес щитовидной железы у самок возрос значительно больше, чем у самцов. Поскольку после введения ТТГ уменьшение среднего размера фолликулов щитовидной железы по сравнению с контролем у самцов выражено сильнее, чем у самок, то одной из вероятных причин большего веса щитовидной железы у самок являются значительно большие размеры фолликулов щитовидной железы по сравнению с самцами.

Исходя из результатов, полученных на интактных животных и крысах, которым вводили ТТГ, мы допускаем существование генетически обусловленных половых различий в реакции щитовидной железы на тиротропин. Такое допущение подкрепляется выводами некоторых авторов, указывающих, что изменения в тканях под влиянием андрогенов определяются, главным образом, биологическими особенностями и генетической конституцией, а не суммой тех последовательных общих изменений, которые запускаются этими гормонами [5].

После введения ХГ щитовидная железа как у самцов, так и у самок оказалась стимулированной. По сравнению с интактными животными увеличилась высота тиреоцитов и диаметр их ядер, уменьшились размеры фолликулов. Однако, при этом обнаружены существенные половые различия. У самцов ХГ не вызвал существенного изменения веса щитовидной железы, в то время как ее гистологическое строение указывает на высокую степень стимуляции. Высота тиреоидного эпителия увеличи-

Относительный вес щитовидной железы, гипофиза, высота фолликулярного эпителия, диаметр фолликулов и ядер тиреоцитов у неполовозрелых самцов и самок крыс после введения тиреотропного гормона и хориального гонадотропина ( $M \pm m$ )

| № серии                                          | Введенные гормоны | Пол | Количество крыс | Относительный вес, в мг/100 г веса тела |                 | Средняя высота фолликулярного эпителия, в мкм | Средний диаметр, в мкм |                   |
|--------------------------------------------------|-------------------|-----|-----------------|-----------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------|------------------------|-------------------|
|                                                  |                   |     |                 | щитовидная железа                       | гипофиз         |                                               | фолликулов             | ядер тиреоцитов   |
| I Интактные                                      |                   | M   | 7               | $14,34 \pm 0,77$                        | $4,48 \pm 0,32$ | $3,88 \pm 0,26$                               | $50,60 \pm 1,56$       | $2,31 \pm 0,26$   |
|                                                  |                   | Ж   | 7               | $15,77 \pm 0,74$                        | $4,43 \pm 0,22$ | $6,47 \pm 0,25$                               | $56,86 \pm 1,58$       | $3,72 \pm 0,16$   |
|                                                  |                   |     |                 |                                         |                 | $p_0 < 0,001$                                 | $p_0 < 0,02$           | $p_0 < 0,001$     |
| II Тиреотропный гормон                           |                   | M   | 8               | $17,79 \pm 0,96$                        | $6,13 \pm 0,17$ | $8,63 \pm 0,42$                               | $37,24 \pm 1,59$       | $3,82 \pm 0,22$   |
|                                                  |                   |     |                 | $p_1 < 0,02$                            | $p_1 < 0,001$   | $p_1 < 0,001$                                 | $p_1 < 0,001$          | $p_1 < 0,001$     |
|                                                  |                   | Ж   | 8               | $21,66 \pm 1,00$                        | $6,78 \pm 0,81$ | $11,66 \pm 0,37$                              | $46,43 \pm 1,26$       | $4,80 \pm 0,19$   |
|                                                  |                   |     |                 | $p_1 < 0,001$                           |                 | $p_1 < 0,001$                                 | $p_1 < 0,001$          | $p_1 < 0,001$     |
|                                                  |                   |     |                 | $p_0 < 0,02$                            | $p_1 < 0,02$    | $p_0 < 0,001$                                 | $p_0 < 0,001$          | $p_0 < 0,001$     |
| III Хориальный гонадотропин                      |                   | M   | 7               | $16,51 \pm 0,86$                        | $3,93 \pm 0,22$ | $14,08 \pm 0,61$                              | $45,30 \pm 1,93$       | $6,42 \pm 0,26$   |
|                                                  |                   |     |                 | $p_1 < 0,1$                             |                 | $p_{1,2} < 0,001$                             | $p_{1,2} < 0,05$       | $p_{1,2} < 0,001$ |
|                                                  |                   | Ж   | 9               | $18,59 \pm 0,82$                        | $6,46 \pm 0,53$ | $10,91 \pm 0,76$                              | $39,60 \pm 2,70$       | $5,57 \pm 0,19$   |
|                                                  |                   |     |                 | $p_1 < 0,05$                            | $p_1 < 0,01$    | $p_1 < 0,001$                                 | $p_1 < 0,001$          | $p_1 < 0,001$     |
|                                                  |                   |     |                 | $p_0 = 0,1$                             | $p_0 < 0,001$   | $p_0 < 0,001$                                 | $p_0 < 0,2$            | $p_0 < 0,02$      |
| VI Тиреотропный гормон и хориальный гонадотропин |                   | M   | 8               | $15,10 \pm 0,56$                        | $5,91 \pm 0,39$ | $7,26 \pm 0,41$                               | $55,11 \pm 1,79$       | $3,77 \pm 0,15$   |
|                                                  |                   |     |                 | $p_2 < 0,05$                            | $p_1 < 0,02$    | $p_1 < 0,001$                                 | $p_1 < 0,1$            | $p_1 < 0,001$     |
|                                                  |                   |     |                 |                                         |                 | $p_2 < 0,05$                                  | $p_2 < 0,001$          |                   |
|                                                  |                   | Ж   | 10              | $18,92 \pm 0,39$                        | $6,88 \pm 0,18$ | $6,82 \pm 0,74$                               | $47,11 \pm 2,89$       | $3,89 \pm 0,18$   |
|                                                  |                   |     |                 | $p_{1,2} < 0,01$                        | $p_1 < 0,001$   | $p_2 < 0,001$                                 | $p < 0,01$             | $p_2 < 0,05$      |
|                                                  |                   |     |                 | $p_0 < 0,001$                           | $p_0 < 0,05$    |                                               | $p_0 < 0,05$           |                   |

Примечание. Цифра у буквы  $p$  показывает, с какой серией производилось сравнение.  $p_0$  — при сравнении самцов и самок одной и той же серии.

лась более чем в три раза по сравнению с контролем. Привлекают внимание значительные размеры светлых ядер тиреоцитов и полнокровие сосудов.

В отличие от самцов у самок после введения ХГ вес щитовидной железы значительно увеличился. Гистологические изменения в ней сходны с наблюдаемыми у самцов. Однако, у самок фолликулы по периферии щитовидной железы достигают намного больших размеров, чем у самцов, а в центральной части железы наблюдается отторжение тиреоцитов в просвет оптически пустых фолликулов.

По своему физиологическому значению ХГ дублирует, в основном, действие лютропина гипофиза. В наших опытах у самок наступало преждевременное открытие влагалища, в яичниках наблюдались геморрагические фолликулы и желтые тела. Таким образом, за время опыта в организме неполовозрелых самок произошло резкое повышение уровня эстрогенов и прогестерона, которое привело к преждевременному половому созреванию. У самцов ХГ стимулирует выработку тестостерона интерстициальными клетками семенников.

Сопоставляя приведенные факты с изменениями, которые произошли в щитовидной железе у самок, мы расценили их как следствие повышения уровня эстрогенов и прогестерона, а у самцов — повышения уровня андрогенов после введения ХГ. Учитывая результаты данной работы и наших прежних работ с введением эстрадиола и прогестерона [4], мы пришли к заключению, что роль эстрогенов сводится к стимуляции деятельности тиреоцитов с депонированием коллоида в фолликулах щитовидной железы, а роль прогестерона состоит в стимуляции секреции тиреоидных гормонов из щитовидной железы в кровяное русло. Такое заключение согласуется с данными литературы [1, 2].

Однако изменения, наблюдаемые в щитовидной железе после введения ХГ, могли быть вызваны не только опосредовано через половые гормоны. Мы допускаем возможность непосредственного воздействия ХГ на щитовидную железу и через гипоталамус — гипофиз. При этом мы имеем ввиду, во-первых, краткую обратную связь, которая замыкается на уровне гипоталамуса, и в которой гонадотропины влияют на собственную секрецию [6]; во-вторых, сложные взаимоотношения механизмов, которые принимают участие в регуляции выработки и секреции гонадотропинов и тиротропина. Об участии гипофиза в действии ХГ на щитовидную железу свидетельствует значительное увеличение веса гипофиза ( $p < 0,05$ ) у самок после введения ХГ (см. таблицу). Вес гипофиза у самцов не изменился. Если ХГ действует на щитовидную железу непосредственно, то наличие половых особенностей в реакции щитовидной железы на ХГ, установленное в данной работе, еще раз указывает на генетическую обусловленность этих реакций.

Сравнивая результаты стимуляции активности гонад введением ХГ, видно, что щитовидная железа у самок подверглась большим изменениям, чем у самцов. На это указывают как изменения в самой железе, так и изменения веса гипофиза и веса тела. Самки прибавили в весе тела за время эксперимента меньше (17,1%), чем самцы (25,8%).

Одновременное введение ХГ и ТТГ выявило ряд половых различий. После введения ТТГ прибавка в весе тела у самцов составляет 0,99%, у самок — 10,52%. После одновременного введения ХГ и ТТГ прибавка в весе тела у самцов составляет 8,97%, у самок — 8,36%. Видно, что у самцов на фоне стимуляции гормональной активности семенников действие ТТГ на вес тела значительно снизилось, у самок на фоне стимуляции гормональной активности яичников действие ТТГ на вес тела несколько сильнее. Под влиянием обоих гормонов (ХГ и ТТГ) вес щитовидной

железы оказался меньше, чем после введения одного только ТТГ: у самцов на 15,12% ( $p < 0,05$ ), у самок на 12,65% ( $p < 0,05$ ). Более выраженное уменьшение веса щитовидной железы у самцов по сравнению с самками подтверждает результаты наших прежних исследований и указывает на то, что тестостерон снижает чувствительность щитовидной железы к ТТГ [3]. После одновременного введения ХГ и ТТГ щитовидная железа у самцов стимулирована меньше, чем после введения только ТТГ или только ХГ.

У самок после одновременного введения ХГ и ТТГ щитовидная железа стимулирована больше, чем у самцов. Однако, по сравнению с самками, которые получали только ТТГ или только ХГ, в щитовидной железе больше фолликулов крупных и средних размеров, заполненных густым коллоидом и выстланных высоким эпителием. Эти изменения сходны с наблюдаемыми после одновременного введения эстрадиола и прогестерона [4]. Кровонаполнение сосудов щитовидной железы у животных этой серии выражено меньше, чем после введения одного ТТГ. Разнонаправленность изменений кровонаполнения сосудов щитовидной железы под воздействием исследуемых гормонов привела нас к предположению, что одним из механизмов влияния половых гормонов на щитовидную железу являются изменения кровообращения в ней, вызванные этими гормонами. Однако, этот механизм требует дальнейших исследований.

Полученные экспериментальные данные указывают на то, что с началом гормональной активности гонад параллельно начинают происходить изменения в щитовидной железе. Мы расцениваем этот факт как важное свидетельство того, что с наступлением пубертатного периода механизмы регуляции гормональной активности гонад начинают действовать раньше, чем проявляется высокая активность щитовидной железы в этот период. Направленность изменений в щитовидной железе, таким образом, обусловлена половыми гормонами.

### Выводы

1. Стимулирующее действие ТТГ на щитовидную железу у неполовозрелых самок выражено в большей мере, чем у самцов. Половые различия проявляются в том, что вес щитовидной железы, высота тиреоцитов, диаметр их ядер и фолликулов больше у самок.

2. Влияние ХГ на щитовидную железу неполовозрелых самцов и самок неодинаково. У самок гормон вызывает увеличение веса щитовидной железы и стимулирует тиреоциты, у самцов — стимулирует тиреоциты, не изменяя веса щитовидной железы.

3. У самцов одновременное воздействие ХГ и ТТГ на вес и активность щитовидной железы выражено меньше, чем действие одного только ХГ или ТТГ. У самок стимулирующее действие одновременного введения ХГ и ТТГ проявляется сильнее, чем у самцов, и протекает с преимущественным депонированием коллоида над его резорбцией.

4. С наступлением полового созревания механизмы стимуляции деятельности гонад включаются раньше, чем проявляется высокая активность щитовидной железы в этот период.

### Литература

1. Бабичев В. Н., Самсонова В. И. Активность системы гипоталамус—гипофиз—щитовидная железа при изменении функционального состояния половых желез.— Пробл. эндокринолог., 1977, № 2, с. 66—69.

2. Бакшеев Н. С., Ганич М. М. Влияние хорионического гонадотропина, прогестерона и эстрогенов на некоторые стороны функции щитовидной железы.— Пробл. эндокринол., 1964, 10, № 6, с. 86—91.
3. Ходоровский Г. И. Половые различия в реакции щитовидной железы и ее чувствительности к тиреотропному гормону после введения эстрадиола, тестостерона и прогестерона.— Бюл. эксперим. биол., 1976, 82, № 9, с. 1110—1112.
4. Ходоровський Г. І., Васильченко І. П., Мішкова Н. В., Кабіна С. В. Вплив естрадіолу і прогестерону на щитовидну залозу та її чутливість до тиреотропного гормону у щурів різної статі.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1976, 22, № 6, с. 774—779.
5. Minguell J. J., Sierralta W. D. Molecular mechanism of action of the male sex hormones (Review).— J. Endocr., 1975, N 2, p. 287—315.
6. Schneider H. P. G. Hypothalamic—pituitary—ovarian feedback mechanism.— Z. Naturforsch., 1974, 29, N 1—2, p. 106.

Кафедра нормальной физиологии  
Черновицкого медицинского института

Поступила в редакцию  
27.VI 1977 г.

G. I. Khodorovskij

# COMPARATIVE STUDY OF CHORIONIC GONADOTROPHIN AND THYROTROPHIN EFFECTS ON THYROID GLAND IN IMMATURE FEMALE AND MALE RATS

## Summary

In albino rats weighing 38-43 g stimulating effect of the thyrotrophin hormone (TTH) was more developed in females than in males. The weight of the thyroid gland, the height of thyreocytes, diameter of their nuclei and follicles are considerably larger in females. Chorionic gonadotrophin (CG) increases the weight of the thyroid gland and stimulates thyreocytes in females. In males it stimulates thyreocytes but does not change the thyroid gland weight. A simultaneous administration of CG and TTH has a stronger effect on the structure and function of the female thyroid gland and is followed by the increasing storage of the colloid in follicles. In males a simultaneous effect of CG and TTH on the thyroid weight and activity was less as compared to the effect of either CG or TTH only.

The results show that in the course of puberty the mechanisms of gonads activation start their action earlier than the thyroid manifests its high activity.

Department of Human Physiology,  
Medical Institute, Chernovtsy