

Е. Б. ПАВЛОВА

**СПЕЦИФИЧНОСТЬ ИЗМЕНЕНИЙ ГИСТОСТРУКТУРЫ ПЕРЕДНЕЙ
ДОЛИ ГИПОФИЗА ПРИ ВЫКЛЮЧЕНИИ ГОРМОНАЛЬНОЙ
ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

(Представлено академиком А. Д. Сперанским 4 VII 1949)

Удаление щитовидной железы у крыс (^{1,2}), а также выключение ее гормональной функции метилтиоурацилом (³) приводят к характерным изменениям в структуре гипофиза. Вначале отмечается некоторая гипертрофия базофильных клеток, позднее же в ядре и цитоплазме этих клеток появляются резкие дегенеративные изменения, в результате которых значительная часть базофильных клеток превращается в так называемые клетки тиреоидектомии. Одновременно с этим ацидофильные клетки теряют свою специфическую грануляцию; соответственно количество этих клеток уменьшается, а затем они (спустя 30 дней) и совсем исчезают. Появление описанных выше изменений может быть предотвращено введением тироксина или препаратов щитовидной железы.

В последние годы появились сообщения, в которых указывалось, что изменения в гипофизе, наступающие в результате тиреоидектомии, могут быть предотвращены не только введением тиреоидных препаратов, но и эстрогенами. Так, оказалось, что введением эстрона (⁴), эстрадиола и этинилэстрадиола (⁵) можно предупредить появление клеток тиреоидектомии у крыс с удаленной щитовидной железой. Менее определенные данные имеются в отношении ацидофильных клеток. Так, одни авторы (⁵) не смогли предотвратить введением эстрогенов исчезновение ацидофильных клеток, другие же (⁶), наоборот, наблюдали увеличение количества этих клеток в гипофизе тиреоидектомизированных крыс при введении небольших количеств диэтилстильбэстрола. Приведенные литературные данные подвергают сомнению специфичность изменений, наступающих в гипофизе в результате тиреоидектомии.

В предыдущем нашем исследовании (⁷) было установлено, что у крыс, функция щитовидной железы которых выключена метилтиоурацилом, введение эстрогенов в значительной мере предотвращает образование клеток тиреоидектомии и приводит к сохранению отдельных ацидофильных клеток. Оставалось неясным, имеет ли место в данном случае более длительное сохранение ацидофильных клеток или же благодаря эстрогенам наступает дифференцировка этих клеток из хромофобных. Решению этого вопроса была посвящена настоящая работа.

Опыты проводились на самцах-крысах с исходным весом 49—60 г. В корм животных добавлялся метилтиоурацил по 30 мг на крысу в день. Спустя 45—50 дней начинались инъекции эстрогенов по 2, 4 и 50 γ в день (эстрогены растворялись в персиковом масле и вводились

в объеме 0,2 см³). Продолжительность опыта равнялась 10 и 30 дням*. При вскрытии извлекались гипофизы, которые взвешивались и затем фиксировались (ценкер-формол + уксусная кислота). Окраска срезов производилась по Маллори—Гейденгайну (азан).

Предыдущие наши исследования показали (3,7), что уже после 30-дневного введения метилтиоурацила, а тем более через 45—50 дней (т. е. к моменту начала введения эстрогенов), в гипофизе подопытных крыс совершенно отсутствуют ацидофильные клетки и имеется большое количество клеток тиреоидектомии.

Прежде всего мы считали необходимым установить, как скоро гипофиз крыс, находившихся в состоянии длительного атиреоза, будет реагировать на введение тироксина дифференцировкой ацидофильных клеток.

С этой целью крысам, предварительно (в течение 60—70 дней) получавшим метилтиоурацил, далее дополнительно ежедневно вводился тироксин по 6 γ в день. Через 2, 3, 5, 8 и 10 дней крысы забивались и их гипофизы брались для гистологического исследования.

Оказалось, что уже после 3-дневного введения тироксина (табл. 1) в передней доле гипофиза появляются отсутствовавшие ранее ацидофильные клетки (правда, пока еще единичные), количество которых прогрессивно увеличивается по мере удлинения срока введения тироксина. После 10-дневного введения тироксина отмечается также уменьшение количества клеток тиреоидектомии.

Таблица 1

Влияние тироксина на гистоструктуру передней доли гипофиза крыс, длительно получавших метилтиоурацил (МТУ)

Воздействие	Продолжительность введения тироксина в днях	Число животных	Средний вес тела в г		Средний вес желез на 100 г веса тела		Наличие в передней доле гипофиза	
			перед началом введения тироксина	перед забоем	щитов. железа	гипофиз	ацидофильных клеток	клеток тиреоидектомии
Норма	—	3	218	238*	9,5	3,5	++++	—
МТУ (контроль)	—	3	96	95	156	7,1	—	+++
МТУ+6 γ тироксина	2	4	91	96	134	7,6	—	+++
То же	3	3	90	92	63	6,5	+	+++
»	5	3	90	101	99	6,7	++	+++
»	8	4	92	109	66	6,2	++	+++
»	10	5	118	134	46	4,6	+++	++

* Нормальные контрольные крысы были взяты под наблюдение одновременно с подопытными и исходно имели одинаковый с ними вес. В отличие от подопытных, нормальные крысы хорошо росли и за 70 дней по весу значительно обогнали подопытных животных.

Эти опыты показали, что гипофиз крыс, находящихся в состоянии длительного атиреоза, не теряет способности быстро реагировать на введение тироксина дифференцировкой ацидофильных клеток.

Следующая серия опытов была поставлена с тем, чтобы выяснить, можно ли вызвать подобную дифференцировку не тироксином, а каким-либо из эстрогенов.

В качестве эстрогенных препаратов в данной серии были использованы диэтилстильбэстрол и эстрадиол. Так как диэтилстильбэстрол по эстрогенному действию в два раза активнее эстрадиола, то послед-

* Во всех опытах крысы продолжали получать метилтиоурацил и в период введения эстрогенов, чем обеспечивалось поддержание состояния атиреоза в течение всего опыта.

ний вводился в двух дозах: в одинаковом, по сравнению с диэтилстильбэстролом, весовом количестве (по 2 γ в день) и в дозе, одинаковой по своему эстрогенному действию (4 γ в день). Продолжительность опыта была равна 10 дням. Результаты приведены в табл. 2.

Таблица 2

Влияние малых доз эстрогенов на гистоструктуру гипофиза крыс, длительно получавших метилтиоурацил (МТУ)

Воздействие	Число животных	Средний вес тела в г		Средний вес желез на 100 г веса тела		Наличие в передней доле гипсфиза	
		перед началом введения эстрогена	перед заблем	щитов. железа	гипофиз	ацидофильных клеток	клеток тиреоидектомии
МТУ+персиковое масло	3	141	161	111	9,0	—	+++
МТУ+2 γ диэтилстильбэстрола	6	149	168	138	13,7	—	+++
МТУ+2 γ эстрадиола	6	144	161	134	10,6	—	+++
МТУ+4 γ эстрадиола	6	165	181	157	11,8	—	+++

Из табл. 2 видно, что под влиянием эстрогенов ацидофильные клетки в передней доле гипофиза подопытных крыс не появляются.

Полученные результаты опровергают данные Бекера и Эверетта (6), которые указывают, что при использовании в 10-дневных опытах малых доз диэтилстильбэстрола имеет место увеличение количества ацидофильных клеток в гипофизе тиреоидектомированных крыс. Указанные авторы имели дело, по видимому, с крысами, у которых щитовидная железа не была удалена полностью. По данным Н. С. Лебедевой (1), известно, что наличие у тиреоидектомированных крыс даже едва заметного кусочка щитовидной железы уже достаточно для того, чтобы в гипофизе оперированных животных сохранились ацидофильные клетки.

В наших опытах была использована более совершенная методика — выключение гормональной функции щитовидной железы метилтиоурацилом. Этот способ дает возможность подавить гормонообразование в щитовидной железе, по крайней мере до такой степени, при которой в гипофизе стойко устанавливается структура, характерная для атиреоза.

Так как ранее нами (7) было установлено, что введение 50 γ эстрадиола в день приводит к сохранению (через 30 дней) отдельных ацидофильных клеток в передней доле гипофиза крыс, получавших одновременно метилтиоурацил, мы решили использовать эту же дозировку эстрогена с тем, чтобы выяснить, не будет ли происходить при этих условиях дифференцировка ацидофильных клеток в гипофизе крыс. 12 крыс, предварительно получавших метилтиоурацил в течение 50 дней, были разделены на 2 группы: 7 крыс наряду с метилтиоурацилом дополнительно стали получать эстрадиол (в персиковом масле) по 50 γ в день; 5 других крыс получали метилтиоурацил плюс персиковое масло.

Введение эстрадиола продолжалось 30 дней, затем крысы были убиты, а их гипофизы после гистологической обработки подверглись микроскопическому изучению. Оказалось (табл. 3), что передняя доля гипофиза крыс, получавших дополнительно эстрадиол, в отношении ацидофильных клеток не отличалась от гипофиза крыс, которые эстрадиола не получали: у тех и у других животных ацидофильные клетки полностью отсутствовали. В отношении же клеток тиреоидек-

томии имелось существенное различие: под влиянием эстрадиола количество их значительно уменьшилось.

Таблица 3

Влияние 30-дневного введения 50 γ эстрадиола на гистоструктуру гипофиза крыс, предварительно получавших метилтиоурацил (МТУ)

Воздействие	Число животных	Средний вес тела в г		Средний вес желез на 100 г веса тел		Наличие в передней доле гипофиза	
		перед началом введения эстрогена	перед забоем	щитов. железа	гипофиз	ацидофильных клеток	клеток тиреоидектомии
МТУ + персиковое масло	5	209	231	121	8,5	—	+++
МТУ + 50 γ эстрадиола	7	189	216	153	15,3	—	+

Эти данные позволяют считать, что в опытах с одновременным введением нормальным крысам метилтиоурацила и эстрогенных препаратов сохранение отдельных ацидофильных клеток в гипофизе подопытных крыс не может быть объяснено стимуляцией их дифференцировки эстрогенами. В литературе имеются указания (6), что под влиянием эстрогенов увеличивается митотическая активность ацидофильных клеток. Весьма вероятно, что этим следует объяснять частичное сохранение ацидофильных клеток в гипофизе животных, получавших с самого начала эстрогены одновременно с метилтиоурацилом. В тех же случаях, когда введение эстрогенов было начато уже после того, как в гипофизе эти клетки исчезли, результат, естественно, был отрицательный.

Полученные в настоящей работе данные показывают, что введение эстрогенных препаратов (натуральных и синтетических) приводит в значительной мере к устранению клеток тиреоидектомии в гипофизе крыс, находившихся в состоянии длительного атиреоза. Вызвать же дифференцировку ацидофильных клеток в гипофизе таких животных с помощью эстрогенов не удастся. В то же время на введение тироксина гипофиз таких животных быстро (в течение 3—5 дней) реагирует появлением ацидофильных клеток.

Эти данные позволяют сделать заключение, что наиболее специфическим изменением структуры передней доли гипофиза, наступающим после удаления щитовидной железы или выключения ее нормальной функции веществами типа метилтиоурацила, является исчезновение ацидофильных клеток, так как появление этих клеток в гипофизе животных, находящихся в состоянии длительного атиреоза, можно вызвать лишь введением тиреоидного гормона. Что же касается клеток тиреоидектомии, то, как видно из вышеизложенного, эти изменения являются менее специфическими, поскольку их можно в значительной мере устранить не только тироксином, но и введением эстрогенных препаратов.

Всесоюзный институт экспериментальной
эндокринологии

Поступило
25 VI 1949

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ Н. С. Лебедева, Арх. анат., гист. и эмбр., 15, 4, 29 (1936). ² J. T. Zesckewer, Am. Journ. Path., 116, 1, 166 (1936). ³ Я. М. Кабак и Е. Б. Павлова, Бюлл. эксп. биол. и мед., 21, 17 (1946). ⁴ W. O. Nelson and J. Hickman, Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 36, 828 (1937). ⁵ C. P. Leblond, S. Albert and H. Selye, *ibid.*, 51, 1, 159 (1942). ⁶ B. L. Baker and N. B. Everett, *Endocr.*, 41, 2, 144 (1947). ⁷ Е. Б. Павлова, Бюлл. эксп. биол. и мед., 26, 12 449 (1948).