

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

R A D O V I

KNJIGA XL

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 15.



Urednik

PAVEL ŠTERN,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine

SARAJEVO
1970

MLADEN ŠCEPOVIĆ, ŽELJKA KOSTANJSEK
I MUSTAFA HRNJIČEVIĆ

UTICAJ METOPIRONA NA TIREOIDNU ŽLIJEZDU PACOVA*

(Primljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 9. XII 1969. godine)

Ispitivanje djelovanja kortikostatika na tireoidnu žlijezdu nije bilo čest objekt istraživanja. Prema literaturi koja nam je stajala na raspoloženju, sve dosada objavljene rezultate možemo podijeliti na tri grupe. RACADOT i HERLANT (19,20) u radu o djelovanju amfenona na hipofizu polno nezrele mačke nisu konstatovali nikakve promjene, kako u nivou hipofiznih tireotropnih ćelija, tako i na tireoidnoj žlijezdi. Međutim, amfenon B primijenjen na zamorcima izazvao je sve moguće predvidljive posljedice. Između krajnje postavljenih slika u smislu depresije i stimulacije tireoidne aktivnosti stoje životinje čije štitne žlijezde nisu pokazivale nikakve strukturne reaktivne promjene (2). Kako naglašavaju sami autori, odgovor štitne žlijezde na amfenon B nije specifičan. Nasuprot, on je gotovo individualan. BUGNON i LENYS (cit. 8) nakon desetodnevnog tretiranja pacova metopironom dobili su histološku sliku hiperaktivne štitne žlijezde. GIROUD i CURE (10) nisu mogli zapaziti nikakve promjene u štitnoj žlijezdi zlatnog hrčka nakon primjene metopirona. Međutim, QUENUM (18) kod *Cricetomys Gambianus* nakon primjene metopirona opisao je promjene u građi štitne žlijezde koje svjedoče o pojačanoj žljezdanoj aktivnosti njenih ćelija.

MATERIJAL I METODE

Eksperimentat je izveden na bijelim laboratorijskim pacovima muškog pola, tjelesne težine od 250—300 grama.

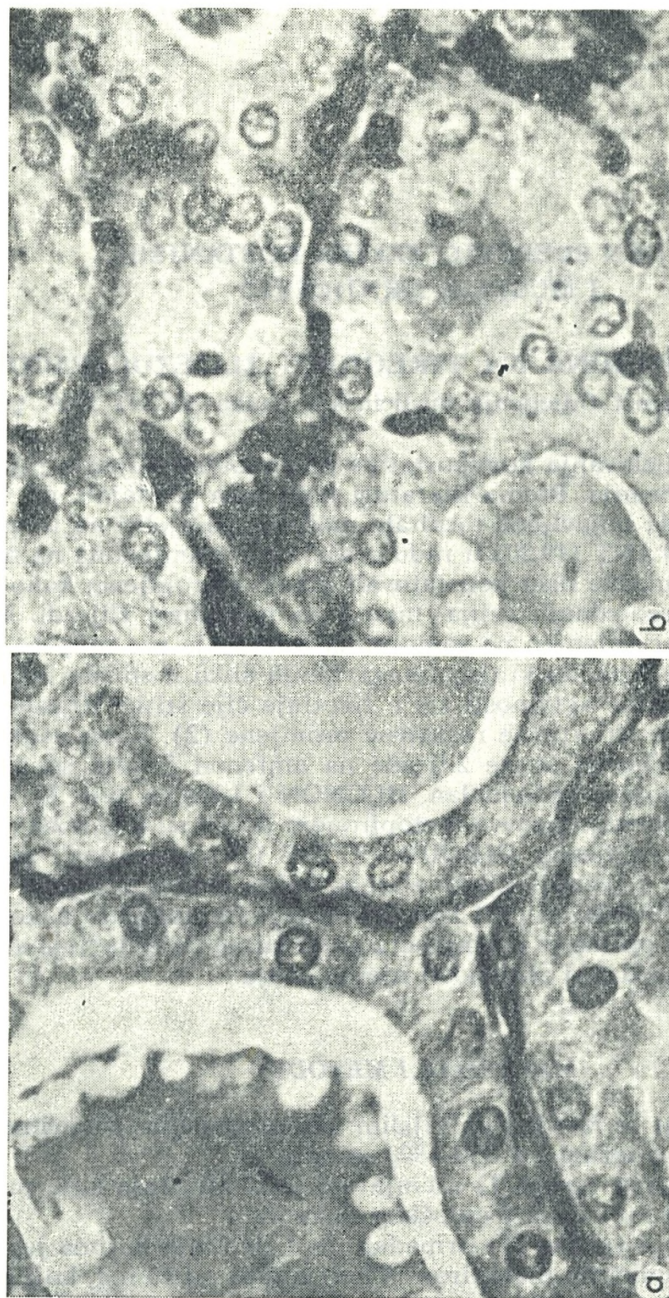
Kontrolnu grupu (grupa I) sačinjavalo je 10 životinja koje su kroz 10 dana dobijale po 0,1 ccm. fiziološkog rastvora.

Oglednoj grupi (grupa II) pripadalo je 9 životinja kojima je, takođe svakodnevno, apliciran metopiron (Ciba) u dozi od 10 mg, koji je bio razrijeđen sa 0,1 ccm fiziološkog rastvora. Eksperimentat je izveden u vremenu od 7. do 17. jula 1969. godine.

* Rad finansiran iz sredstava Republičkog fonda za naučni rad SRBiH.

Uslovi smještaja i ishrane bili su istovjetni za obje grupe.

Zrtvovanje životinja je izvršeno u eterskim parama, desetog dana ogleda, tj. 2—3 sata nakon davanja posljednje injekcije.



Slika 1, a i b
Gl. thyroidea (centralni dio)
 a) Kontrolni pacov; b) Ogleđni pacov: Smanjen diameter folikula, epitel vi-
 sok sa lopičama kolida, hiperemija.
 Bouin, Azan-Heidenhain; oc. 8, obj. 63)

Štitna žlijezda je fiksirana u Bouinovoj tečnosti, kalupljena u para-
 finu i serijski rezana na krišćice debljine $6/\mu$.

Metode bojenja bile su slijedeće: Florentin, Azan-Heidenhain i PAS.

Mjerenje visine folikularnih ćelija izvršeno je primjenom okularnog mikrometra, a statistička obrada primjenom T-testa (Fischer).

REZULTATI

Tireoidna žlijezda životinja tretiranih metopironom izgrađena je od folikula manjeg promjera u odnosu na njihovu veličinu u životinja kontrolne grupe. To se posebno uočava u perifernom dijelu žljezdanog tijela. Njihov lumen je često nepravilan, zvezdolik, a zid izgrađen od epitelnih izdanaka koji manje ili više duboko strše u šupljinu mješaka. Folikularne ćelije periferno postavljenih mješaka su izoprizmatične, često nejasno organičene. Među njima dominiraju tireociti hromofobnog svojstva, čija je citoplazma sitno granulirana. Citoplazmatske granule su PAS pozitivne, pretežno smještene u gornjoj trećini ćelijskog tijela. Jedra su najčešće loptasta, rijetko ovalna, hipohromatična, postavljena uz ćelijsku bazu. Sreću se ćelije sa dva jedra. Između svijetlih tireocita vrlo rijetko se nalaze tamni ćelijski tipovi koji se, sa mjesta na mjesto, poput klina umeće između ćelija sa svijetlom citoplazmom. U svakom slučaju, ovi su nalazi daleko rjeđi u životinja ogledne grupe.

Sličnih su osobina centralno postavljeni folikuli; manjeg su promjera, nepravilnog lumena. Folikularne ćelije su više, svjetlije obojene citoplazme. Citoplazmatska granula su veća, često loptastog oblika. Citoplazmatske loptice često imaju tinktorijalne karakteristike, kao i intrafolikularni koloid. Pored apikalne orijentacije, u ćelijama centralno postavljenih folikula često se uočava njihov diseminirani raspored, tako da one naseljavaju njihove baze. Brojnije su prisutne Bensleyeve vakuole (sl. 1).

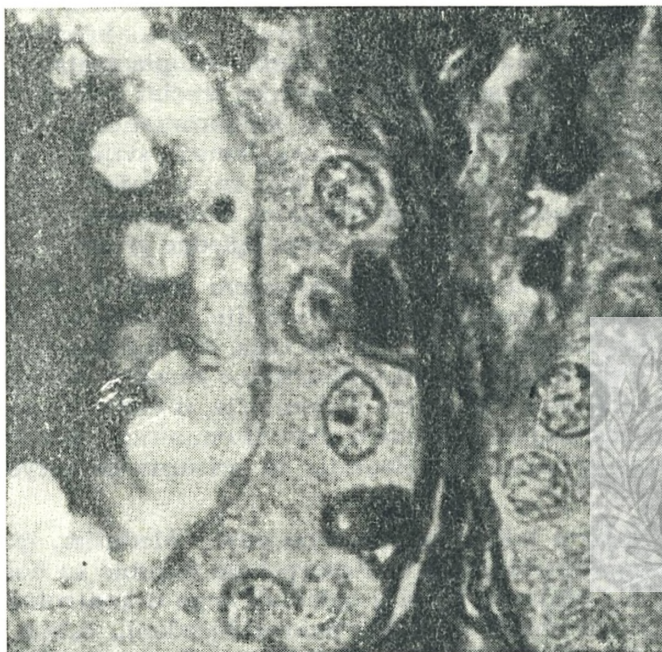
Intrafolikularni koloid je relativno gust. Međutim, ipak je rjeđi nego u životinja kontrolne grupe. Resorpcione vakuole su bolje izražene u oba područja žljezdanog tijela u oglednih nego u kontrolnih životinja. One poput vijenca oblažu apikalne polove žljezdanih ćelija. Ovaj fenomen je dobro izražen i gotovo uvijek prisutan.

U obje grupe životinja često se sreću deskvamirane ćelije unutar folikularne duplje. One se prezentiraju u vidu skupina čiji izgled ne dozvoljava jasno uočavanje ćelijske građe. U drugim područjima ove ćelije imaju očuvanu građu: ovalan oblik, granuliranu citoplazmu i mjehurasto jedro. Ne možemo tvrditi da je ovaj fenomen dominantniji u ogledne grupe.

Najupadljiviju reaktivnu promjenu u strukturi tireoidne žlijezde životinja ogledne grupe predstavlja dobro izražena hiperemija. Krvni kapilari su brojniji, prošireni, ispunjeni krvnim ćelijama. Postavljeni su poput guste mreže oko, odnosno između folikula. Od ove primarne mreže odvajaju se kapilarne petlje koje se uvlače unutar folikularnog zida (sl. 2). Njihovo prisustvo dovodi do deformacije lumena folikula, budući da svojim prisustvom izdižu pojedine ćelije iznad nivoa okolnih tireocita.

Perifolikularno vezivo prožeto je proširenim krvnim sudovima ispunjenog lumena. Ono je u pojedinim područjima razdruženo, edematozno.

Mjerenjem visine 200 ćelija iz perifernog i centralnog dijela žlijezda u 5 kontrolnih i u istom broju oglednih životinja dobijeni su rezultati koji podupiru naše mišljenje o povećanju visine tireocita u oglednih životinja. Njihove srednje vrijednosti u periferiji iznose 9,55:10,06 μ , odnosno 10,76:11,22 μ u centralnom području žlijezde u korist oglednih životinja. Statističkom analizom dobijeni rezultati se nisu pokazali kao značajni. Međutim, određivanjem frekvencija pojedinih vrijednosti ipak smo mogli konstatovati pomjeranje krivulje prema desno u ogledne grupe životinja.



Slika 2.

Gl. thyroidea

(periferni dio)

Ogledni pacov: visoke, svijetle žljezdane ćelije između kojih su umetnute kapilarne petlje.

(Bouin, Azan-Heidenhain; oc. 8, obj. imm.)

DISKUSIJA

Smanjenje veličine folikula u čitavom području žljezdanog tijela govori u prilog stimulacije aktivnosti ove žlijezde. U istom smislu govore mali, ali ipak prisutan porast visine folikularnog epitela, dominacija hromofobnih tireocita i granulirani izgled njihove citoplazme, kao i brojnije prisustvo resorpcionih vakuola u nešto jače razrijeđenom koloidu. Izgled

folikularnog zida i snažna hiperemija dopunjuju podatke za pretpostavku o naglašenoj ekskrecionoj aktivnosti tireocita.

Naša zapažanja stoje u suprotnosti sa nalazima najvećeg broja autora koji su primijenili istu ili sličnu eksperimentalnu tehniku. Uzimajući u obzir i mogućnost specifičnog farmakodinamskog djelovanja raznih kortikostatika na tireoidnu žlijezdu, slično njihovim efektima na nadbubrežnu koru (5, 7, 15), kao i mogućnost postojanja razlika u osjetljivosti različitih životinjskih vrsta prema ovim farmacima (6), naši nalazi se ne mogu usaglasiti sa stavom onih autora koji negiraju bilo kakvu vezu između kortikostatika i tireoidne žlijezde, odnosno tireotropnih ćelija hipofize (9, 19, 20). Isto tako, ne bismo mogli potvrditi stav prema kome kortikostatici remete hormonogenezu tiroksina, što bi značilo da je njihovo djelovanje identično sa tireostaticima (2). Međutim, prema našim nalazima, pod uticajem metopirona dolazi do pojačane ekskrecione aktivnosti tireocita, tj. do progresivnog a ne do abortivnog reagovanja tireoidne žlijezde. Rezultati naših oglada na pacovima podudaraju se sa oledima izvođenim na drugim vrstama (18).

Nasuprot ovim neujednačenim mišljenjima o odnosima između kortikostatika i tireoidne žlijezde, ne postoje nikakvi nesporazumi, kada treba dati objašnjenje o njihovom djelovanju na nadbubrežnu žlijezdu, odnosno njenu koru. Uprkos nekim razlikama u tumačenju promjena pojedinih zona kore (4,15), kao i različitih vrsta životinja (4, 13, 15), svi podaci govore o poremećaju sinteze aktivnih kortikosteroida, što ima za posljedicu pad njihove koncentracije u krvi. Metopiron dat u optimalnoj koncentraciji normalnim životinjama u potpunosti blokira njihovu sintezu (1, 11, 16, 17, 28).

Vodeći računa o ovim činjenicama, sa stanovišta korelativne histofiziologije može se pretpostaviti da je odgovor tireoidne žlijezde na parenteralno apliciran metopiron posljedica upravo nedostatka biološki najaktivnijih adrenokortikalnih hormona. Ovo se prvenstveno odnosi na pojavu jake hiperemije i znakove intersticijalnog edema. Međutim, citofiziološke karakteristike folikularnog epitela ne možemo objasniti doslovnom aplikacijom izloženog mehanizma. Nedostatak inkreta kore nadbubrega, odnosno glikokortikoida ne bi morao imati favorizirajući efekat na tireoidnu aktivnost, kako i proističe iz nekih eksperimentalnih rezultata i kliničkih zapažanja (cit. 3, 27), tim prije što kortikostatici izazivaju hiperaktivnost adrenokortikotropnih ćelija, odnosno povećano izlučivanje ACTH, što bi, prema nekim autorima, moglo deprimirati, direktno ili indirektno, aktivnost tireoidne žlijezde (cit. 12, 27).

Na osnovu izloženih rezultata skloni smo da pretpostavimo da je mehanizam djelovanja metopirona na tireoidnu žlijezdu složene prirode, ne odbacujući mogućnost uticaja viših regulacionih centara, slično njegovom efektu na nadbubrežnu koru (21). Uzimajući u obzir neke naše prethodne rezultate o mehanizmu regulacije tireoidne žlijezde (14, 22, 23, 24, 25, 26), mi smo skloni da pretpostavimo da navedeni viši centri obuhvataju ne samo hipotalamus, već i epitalamus (epitalamo-epifizni kompleks).



ZAKLJUČAK

Desetodnevna s. c. aplikacija metopirona bijelim laboratorijskim pacovima u dozi od 10 mg po životinji dovela je do promjena u građi štitne žlijezde.

Rasuđujući prema dinamici citofizioloških promjena, mogli smo zaključiti da štitna žlijezda pokazuje progresivne promjene praćene znaci- ma ekskrecione aktivnosti.

Razmatranjem dobijenih rezultata sa stanovišta korelativne histo- fiziologije, mogli smo zaključiti da je mehanizam djelovanja metopirona na štitnu žlijezdu složene prirode. Pretpostavljamo da se ovi odnosi uspo- stavljaju posredstvom viših regulacionih centara-hipotalamusa, odnosno epitalamo-epifiznog kompleksa.

MLADEN ŠĆEPOVIĆ, ŽELJKA KOSTANJŠEK
AND MUSTAFA HRNJICEVIĆ

METOPIRON INFLUENCE ON THYROID GLAND OF MICE

SUMMARY

Ten days s. c. application of metopiron on white laboratory mice of body weight 250—300 gr. in dose of 10 mg. per day showed the change in structure of thyroid gland.

On the basis of dynamic cytophysiology changes we could conclude that thyroid shows the signs of stimulated gland activity.

Considering obtained results from the point of view of correlative histophysiology we think that the mechanism of action of metopiron on thyroid is very complex.

We are supposing that these relations are established by the agency of superior centers of regulation — hypophyse and hypothalamus.

Considering our precedent works we do not eliminate possibility of engaging epiphysis and epitalamus district in determination of these changes.

LITERATURA

1. Barry J. et Lenys D.: Modifications corticosurréaliennes provoquées chez le Cobaye, par l'amphénone B: C. R. Soc. Biol., 153: 817—818 (1959).
2. Barry J., Racadot J., Lenys D.: Recherches concernant l'action de l'amphénone B sur le corps thyroïde chez le Cobaye: Ann. Endocr. 20: 423—426 (1959).
3. Bodansky O. et Money W.: Rates of development and regression of changes during and after prolonged cortisone administration in rats: Endocrinology 55: 173—184 (1954).
4. Bugnon C.: Étude des îlots de langerhans et de la préhypophyse de rats traités par le 2 méthyl-1, 2 bis-3- pyridyl-1 propanone: Path, Biol. 9: 113—116 (1961).
5. Bugon C. et Lenys D.: Étude des effets du SC 9420 (Aldactone) et du SU 4885 (Métopyrone) sur l'appareil juxta-glomérulaire du Rat blanc: C. R. Soc. Biol. 157: 1080—1084 (1963).

6. Bugnon C. et Lenys D.: Étude comparée chez la Souris blanche et la Rat blanc, des effets de la métopyrone sur l'appareil juxta-glomérulaire et sur la zone glomérulaire surrénalienne: C. R. Soc. Biol. 159: 190—194 (1965).
7. Bugnon C. et Lenys D.: Recherches histophysiologiques sur les variations simultanées des appareils juxta-glomérulaire et de la zone glomérulaire surrénalienne chez le Rat blanc et la souris blanche. C. R. Ass. Anat. 124: 357—370 (1965).
8. Bugnon C., Lenys D. et Moreau N.: Nouvelles études expérimentales des variations morphologiques des cellules corticotropes du rat blanc. La notion de cellules corticoprives. C. R. Ass. Anat. 124: 371—385 (1965).
9. Dhom G., Burket F. et Tietze H.: »Thyroidektomiezellen« im Hypophysenvorderlappen der Ratte nach Nebennierenblockade. Z. Zellforsch. 57: 679—691 (1962).
10. Giroud C. et Curé M.: A propos de l'influence de la métopyrone sur l'histologie des vésicules thyroïdiennes recherches chez le Hamster doré. C. R. Soc. Biol. 159: 375—377 (1965).
11. Jenkins J., Meakin J. et Nelson D.: A comparison of the inhibitory effects of 2-methyl-1, 2-Bis (3-pyridyl)-1-propanone and amphenone B on adrenal cortical secretion in the dog. Endocrinology 64: 527—578 (1959).
12. Martini L., Sui rapporti tra ipofisi e tiroide — l'ormone tireotropica. Ed. Premio Ganassini, Milano (1956).
13. Marks B., Alpert M. et Kruger F.: Effect of amphenone upon hamster. Endocrinology 62: 75 (1958).
14. Millin R. et Šćepović M.: La part du complexe habénulo-épiphyssaire dans l'histophysiologie de la glande thyroïde. Ann. Endocr. 20: 511 (1959).
15. Moreau N.: Contribution à l'étude de certaines corrélations endocriniennes de l'épiphyse. Thèse pour le doctorat médecine, Nancy (1964).
16. Oliverreau M.: Métopyrone et interrénal chez l'Anguille (*Anguilla anguilla* L.). C. R. Soc. Biol. 157: 1207—1211 (1963).
17. Quenum A.: Action de la métopyrone (SU 4885) sur l'axe pituitaire-cortico-surrénalien de *Cricetomys gambianus*. C. R. Soc. Biol. 158: 785—787 (1964).
18. Quenum A.: Métopyrone et corrélations thyro-cortico surrénaliennes chez *Cricetomys gambianus* mâle. C. R. Soc. Biol. 158: 1372—1375 (1964).
19. Racadot J.: L'origine cytologique de l'hormone cortico-trope de l'hypophyse chez le chat impubère. C. R. Soc. Biol. 157: 1931—1934 (1963).
20. Racadot J. et Herlant M.: L'action de l'amphénone sur l'hypophyse du chat impubère. Ann. Endocr. 21: 828—836 (1960).
21. Strašimirov D.: The influence of lesions in the Middle Hypothalamus on the Adrenal Hypertrophy induced by Métopyrone. Eksp. med. i morf. 5: 33—36 (1966).
22. Šćepović M.: Contribution à l'étude de l'histo-physiologie de la glande thyroïde de rats épihysectomisés, Acta Anat. 42: 273 (1960).
23. Šćepović M.: Effet tardif de l'épihysectomie sur l'histophysiologie de la glande thyroïde. Acta Anat. 46: 178 (1961).
24. Šćepović M.: Contribution à l'étude histophysiologique de la glande thyroïde chez les rats épihysectomisés. Ann. Endocr. 24: 371—376 (1963).
25. Šćepović M.: Effetti dell'epifisectomia su alcune attività enzimatiche della thyroide in *epimys norv. alb.* Arch. Ital. Anat. Embriol. 70: 49—60 (1965).
26. Šćepović M.: Kolerativne histofiziološke odlike tireoidne žlijezde i diencefalona nakon epifizektomije. Disertacija za doktorat medicinskih nauka, Sarajevo (1965).
27. Tuchman—Duplessis H.: Hormones hypophysaires somatotrope et corticotrope. Ed Masson et Cie Paris (1956).
28. Tullner W., Graff M. et Hertz R.: Amphenon inhibition of adrenal corticosteroid output in the hypophysectomized dog. Endocrinology 58: 802—807 (1956).