Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

RADOVI LXXXVIII, knj. 25.

Rezaković, Džemal

1991

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/items/3bff7ae5-1a58-4336-9010-7be80dd2e58a

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI
BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA LXXXVIII

Odjeljenje medicinskih nauka
Knjiga 25

Redakcioni odbor
Jela Grujić-Vasić, Džemal Rezaković,
Dragomir Stanković

Urednik
Džemal Rezaković,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine

UDC 615/.617:502(082) YU ISSN 0350-0071

SARAJEVO 1991

UDIO MELATONINA U USMJERAVANJU ULTRASTRUKTURNIH PROMJENA TIREOCITA EPIFIZEKTOMISANIH I OZRAČENIH PACOVA

ZLATA KUNDUROVIĆ
Institut za histologiju i embriologiju Medicinskog fakulteta, Sarajevo

UDC 615.849.2 : 599.32

Apstrakt. Prije jednokratnog ozračenja dozom od 8 Gy gama zraka Albino pacovi soja Wistar su pinealektomisani i podijeljeni u dvije eksperimentalne grupe. Grupa I je primala kroz 14-dnevni period u prijepodnevnim satima po 0,5 ccm hidroalkoholnog rastvarača-solvensa, dok je grupa II za isti period i u isto vrijeme primala melatonin u dnevnoj dozi od 0,2 mg rastvorenih u 0,5 ccm solvensa. Dvanaestog dana postiradijacionog toka životinje su žrtvovane, a njihove štitnjače pripremljene za elektronomikroskopska ispitivanja. Folikularne ćelije životinja grupe I pokazuju veoma burne i dominantno izražene involutivne promjene. Tireociti kod životinja grupe II pokazuju, mada izmijenjenu, vidno očuvaniju građu.

Konstatuje se da je melatonin ispoljio u datim uslovima tireoradioprotektivno svojstvo.

Ključne riječi: pacov, melatonin, pinealektomija, gama zračenje, tireociti.

UVOD

Sumirajući rezultate velikog broja autora čiji se radovi odnose na ispitivanje djelovanja jonizujućeg ozračenja na štitnu žlijezdu, može se zaključiti da ono izaziva promjene na pomenutom organu u vidu hiper ili hipofunkcionalne reakcije, zavisno od jačine primijenjene doze, kao i dužine postiradiacionog perioda. Werner i sar. (1961) i Milin i sar. (1963) opisuju progresivne histofiziološke promjene štitnjače nakon aplikacije doze od 6 Gy X zraka, dok od njih primijenjena doza 8 Gy uzrokuje, nasuprot, deprimirajuće efekte. Brayer i sar. (1969), Pantić i sar. (1966), Pantić (1974) i Jovanović i sar. (1965) su pokazali rezultatima svojih istraživanja da velike doze radioaktivnog joda izazivaju poremećaje funkcije štitnjače i prije vidljivih morfoloških promjena.

Funkcionalni i histološki aspekt štitnjače u uslovima epifizektomije i melatoninskog tretmana opisali su brojni autori. Ishibashi i sar. (1966) opisuju povećano uzimanje hrane i pojačanu hormonsku

sekreciju (TSR) nakon epifizektomije, dok je od njih primijenjeni melatonin anulirao ove efekte. Vriend i sar. (1980) konstatuju povećanje težine tireoidne žlijezde i kaptacije radioaktivnog joda nakon hroničnog melatoninskog tretmana.

Iako postoje brojni literaturni podaci koji ukazuju na radioprotektivne efekte serotonina — prekurzora melatonina i nekih drugih biogenih amina (Rixon i sar., 1968; Szabo, 1968; Altman i sar., 1970; Strelkov, 1980), u nama dostupnoj literaturi skoro da nismo naišli na podatke koji bi ukazali na pomenuto svojstvo melatonina. Ellis i sar. (1973) citiraju Jermonenka i Turganova iz 1964., prema čijim radovima melatonin pokazuje radioprotektivne efekte kod čovjeka. Prema našim dosadašnjim iskustvima, melatonin je ispoljio radioprotektivno dejstvo što se manifestovalo kroz vidno očuvaniju histološku sliku štitnjače i bolje preživljavanje u odnosu na označene, ali i tretirane životinje (Kundurović i sar., 1985, 1987; Kundurović, 1988).

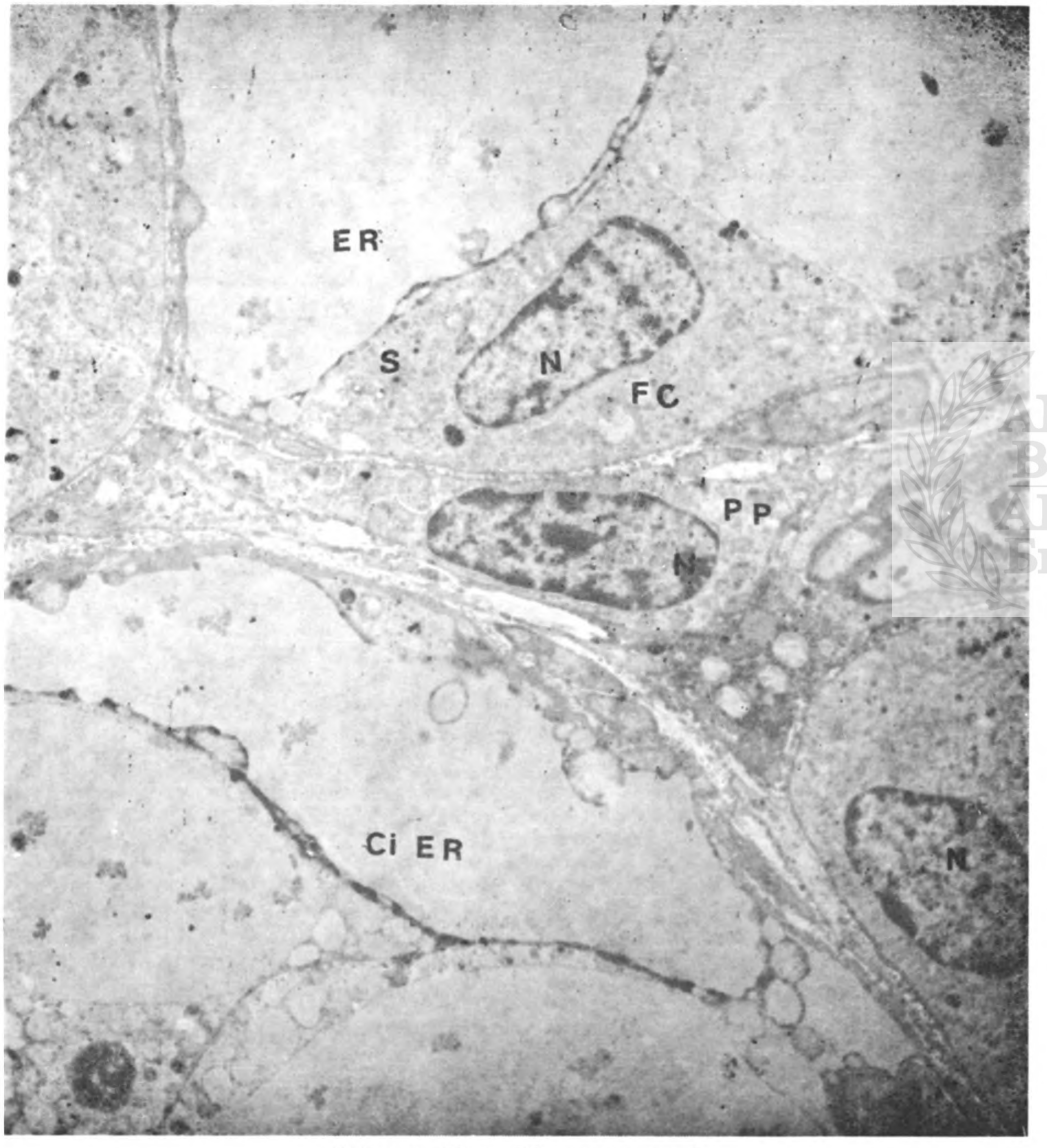
Na osnovu iznesenog, cilj rada je bio da se prezentira ultrastrukturna slika tireocita epifizektomisanih pacova sa i bez melatorinskog tretmana prije jednokratnog in toto ozračenja.

MATERIJAL I METODOLOGIJA

Eksperiment je izveden na bijelim, polno zrelim laboratorijskim pacovima, soja Wistar, prosječne težine 150—175 gr. Svi su poticali iz istog legla i odgajani pod istim uslovima. U prvoj fazi eksperimenta izvršena je ablacija pinealne žlijezde kod svih životinja. Zatim su iste podijeljene u dvije eksperimentalne grupe. Grupa I se sastojala od 12 epifizektomisanih životinja koje su tokom 14 dana u prijepodnevnim satima primale po 0,5 ccm hidroalkoholnog rastvarača, intraperitonealno, koji je ujedno korišten i za rastvaranje melatonina. Grupa II se sastojala od 13 epifizektomisanih pacova koji su za isto vrijeme primali po 0,2 mg melatonina rastvorena u 0,5 ccm rastvarača. Nakon tretmana obje grupe životinja su ozračene jednokratnom dozom od 8 Gy gama zraka. Ozračenje je obavljeno aparatom Theraton 780 za tele Co terapiju, gama zračenje energije 1,25 MeV, u vremenu od 4,87 min. Distanca je iznosila 65 cm, a veličina polja ozračenja 3x30. Zračenje je obavljeno na Institutu za radiologiju i onkologiju Medicinskog fakulteta u Sarajevu. Dvanaestog dana po ozračenju životinje su žrtvovane. Dok su desni lobusi štitnjače fiksirani za histološku analizu, komadići lijevog lobusa žlijezde su u intervalu od 10 min. prefiksirani u puferovanom 3% glutaraldehidu (0,2 Mcocodilat pufer pH 7,4) tokom 4 časa i ponovo ispirani u istom puferu 16 časova na sobnoj temperaturi. Materijal je zatim fiksiran u puferovanom 2% O_sO_4 u trajanju od 4 časa. Dehidratacija je izvršena u seriji alkohola a kalupljenje u EPON-u 812. Materijal je rezan na LKB ultramikrotomu III. Presjeci su kontrastirani u uranil-acetatu i olovnom citratu. Analiza i mikrosnimci urađeni su na elektronskom mikroskopu JEM 100, JOEL Yapan, kao i na OPTON 9-S-2, »Opton«, Obercochen.

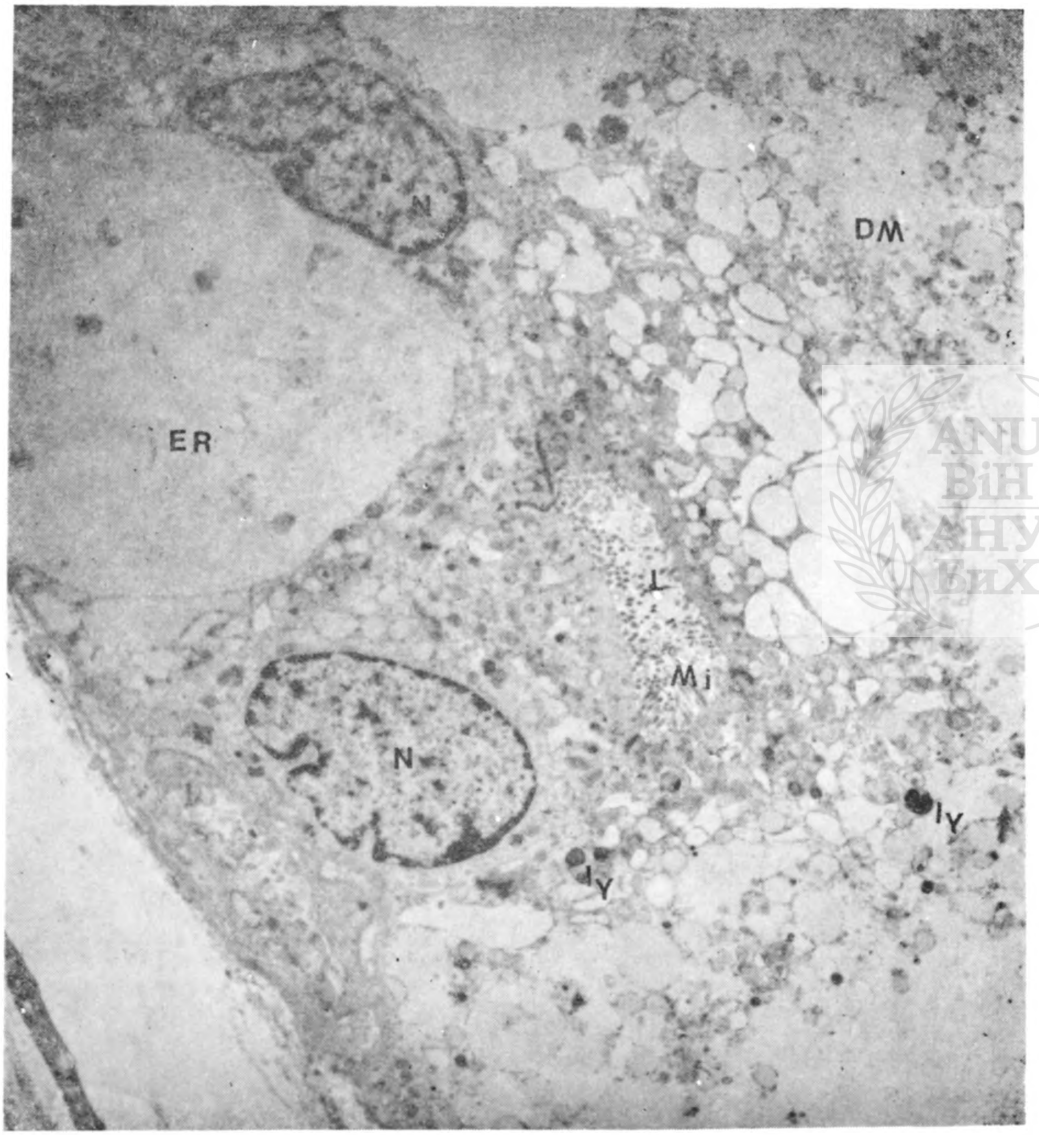
REZULTATI

Žljezdane ćelije štitnjače epifizektomisanih i ozračenih životinja (grupa I) pokazuju veoma naglašene promjene. Pored rjeđe prisutnih jedara veoma svijetle unutrašnjosti i velikih dimenzija, u tireocitima se zapažaju iregularna, razbacana i neujednačeno građena jedra. Ona su često hiperhromatična, skvrčena, sa dubokim incizurama. U citoplazmi, pored izraženog edema, dominira prisustvo golemih, raznoobličnih cisterni granuliranog endoplazmatskog retikuluma, koje su



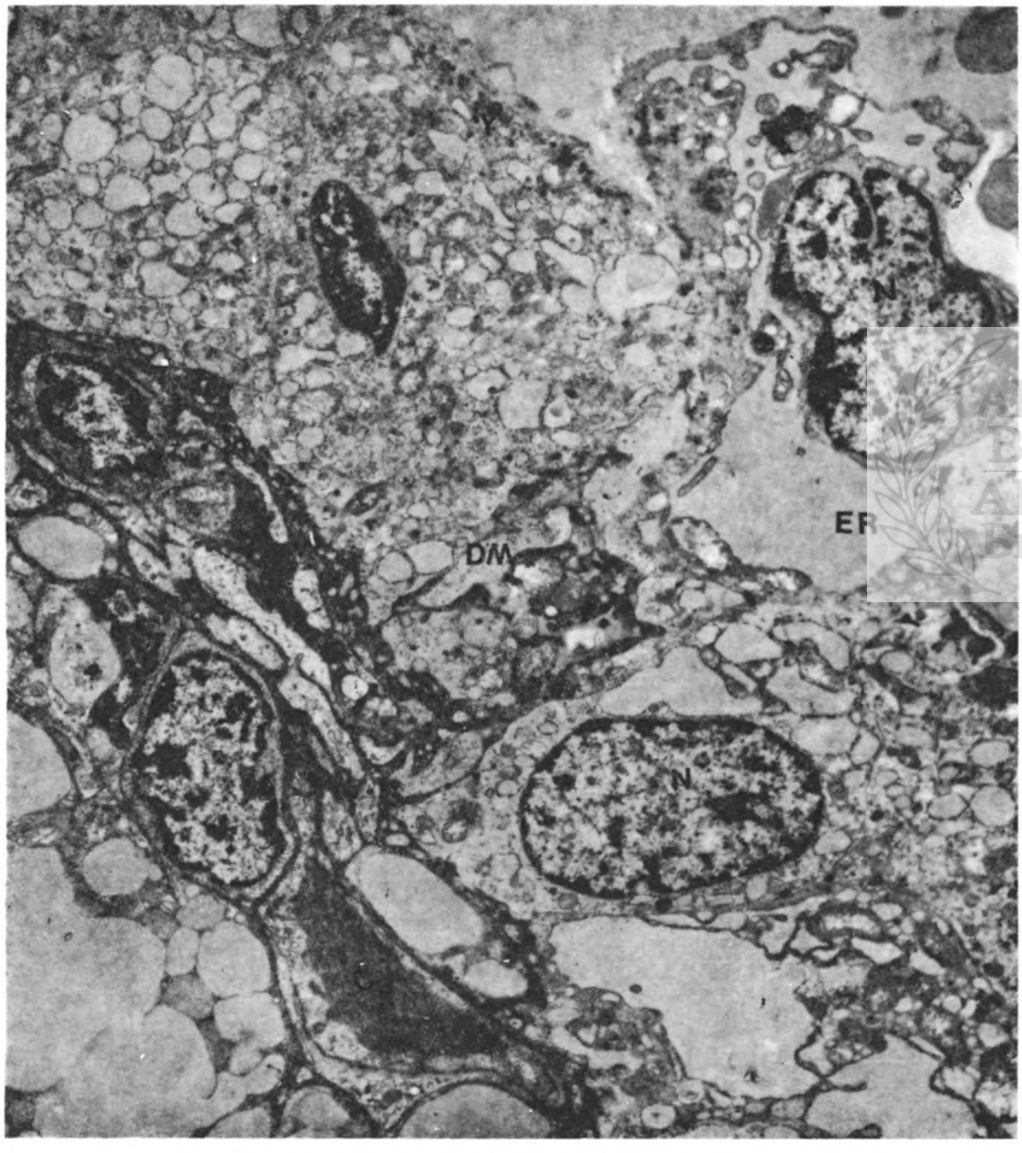
Slika 1. Tireociti pacova gr. I
Ogromne cisterne endoplazmatskog retikuluma (ER) ispunjavaju veliki dio ćelijskog tijela, potiskujući pripadajući sadržaj (S) uz periferiju; N-jedro folikularne ćelije (FĆ); PP-perifolikularni prostor; (Fm. 1.900 x 2,5)

mjestimično lišene ribosoma na vanjskom listu. Nerijetko cisterne konfluiraju među sobom formirajući goleme, elektronski veoma razrijeđene šupljine. U tom slučaju one nerijetko ispunjavaju veliki dio ćelijskog tijela potiskujući preostali žljezdani materijal (sl. 1). Mjestimično se u njihovoj unutrašnjosti zapažaju paučinasti ostaci elektronski gušćeg materijala Mitohondriji su edematozni, naglašenih dimenzija. Njihova unutrašnjost djeluje elektronski ispražnjeno uslijed visokog stepena oštećenja njihovog matriksa.



Slika 2. Tireociti pacova gr. I
Granice između susjednih ćelija ne postoje. Cisterne endoplazmatskog retikuluma iz jedne ćelije spajaju se sa istim iz susjedne; brojni lizosomi (Ly); N-jedro; L-lumen, Mi-mikrovili; DM-dezorganizirana masa; (Fm. 1.900 x 2,5)

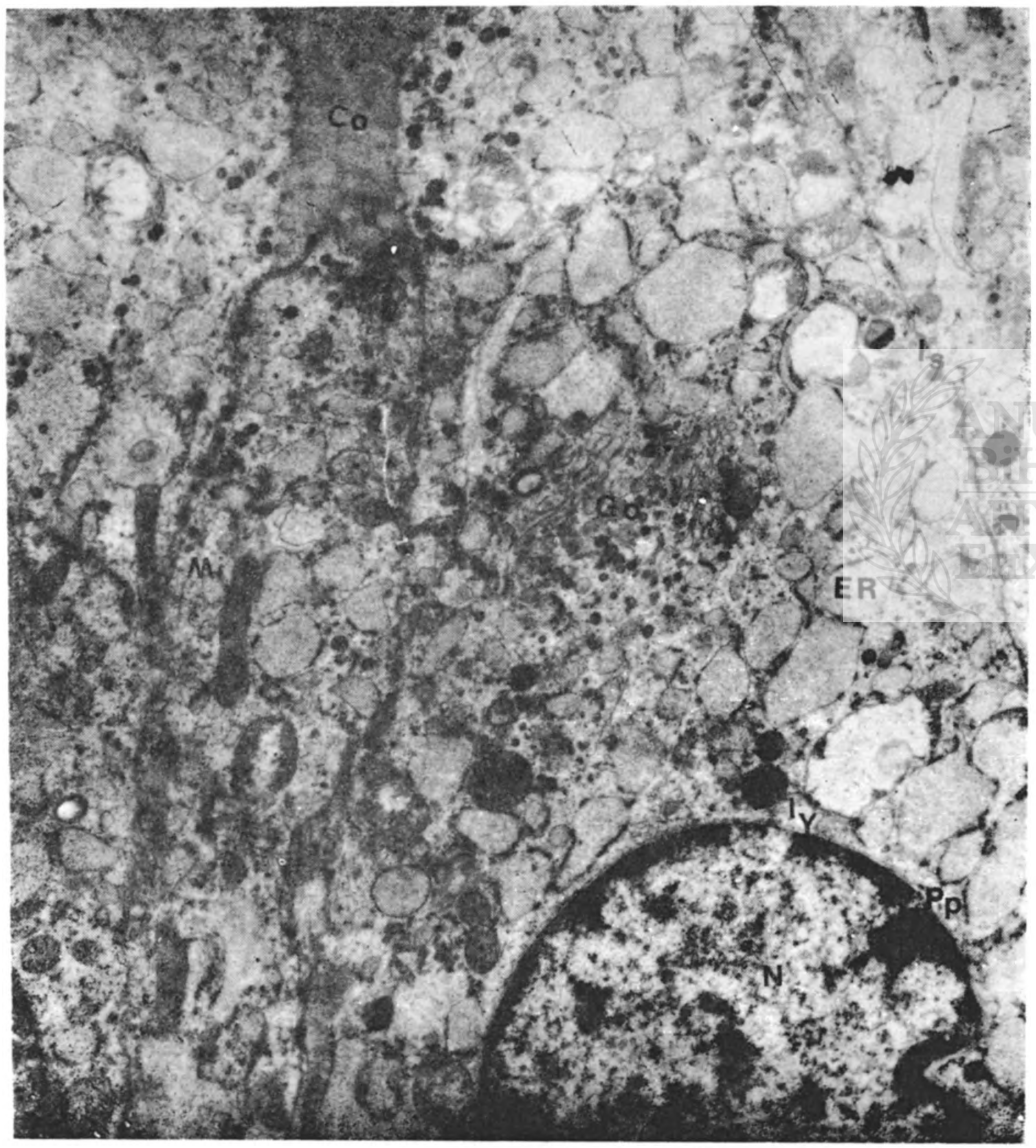
Kriste mitohondrija u velikom broju u potpunosti nedostaju. Brojni i raznoobličnі lizosomi i fagosomi pokazuju visok stepen elektronske gustoće. Oni su razbacani po cijeloj citoplazmi mada im je predilekciono mjesto apikalno područje. Mikrovili su zdepasti i veoma kratki. Golgi zona se u velikom broju tireocita i ne zapaža usljed opšte dezorganizacije ćelija. Bazalna površina pokazuje duboke invaginacije. Pojačana je debelim naslagama kolagenih vlakana i raznoobličnih izmijenjenih vezivnih ćelija. Budući da najveći broj tireocita pokazuje prekid kontinuiteta svojih granica prema okolini, žljezdani sadržaj jed-



Slika 3. Tireociti pacova gr. I
Niz folikularnih ćelija potpuno izmijenjene građe djeluju poput dezorganizirane mase; Ca-kapilar; (Fm. 1.900 x 2,5)

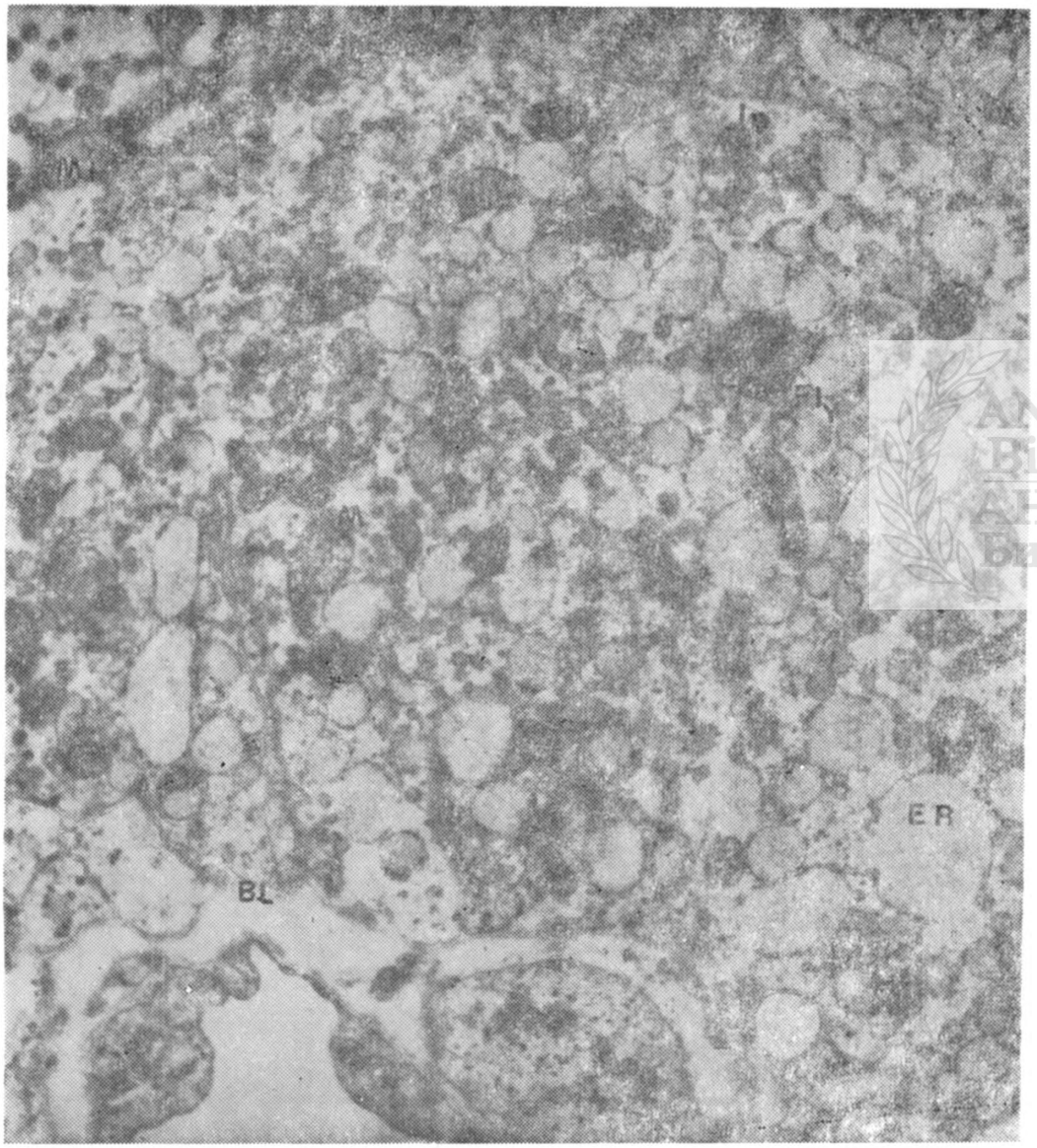
ne ćelije stapa se sa istim u susjedstvu. U tom slučaju nizovi folikularnih ćelija djeluju kao dezorganizirana masa u kojoj se uobičajeni elektronomikroskopski detalji veoma teško raspoznaju (sl. 2, 3).

Folikularne ćelije štitnjača epifizektomisanih i ozračenih životinja koje su pretretirane melatoninom (grupa II) pokazuju u svojoj ultrastrukturi blaže izražene promjene. Njihove granice su u najvećem broju slučajeva jasne i uočljive. Jedra su im većih dimenzija, no ujednačene veličine i oblika. Perinuklearni prostori su uglavnom ravnom-



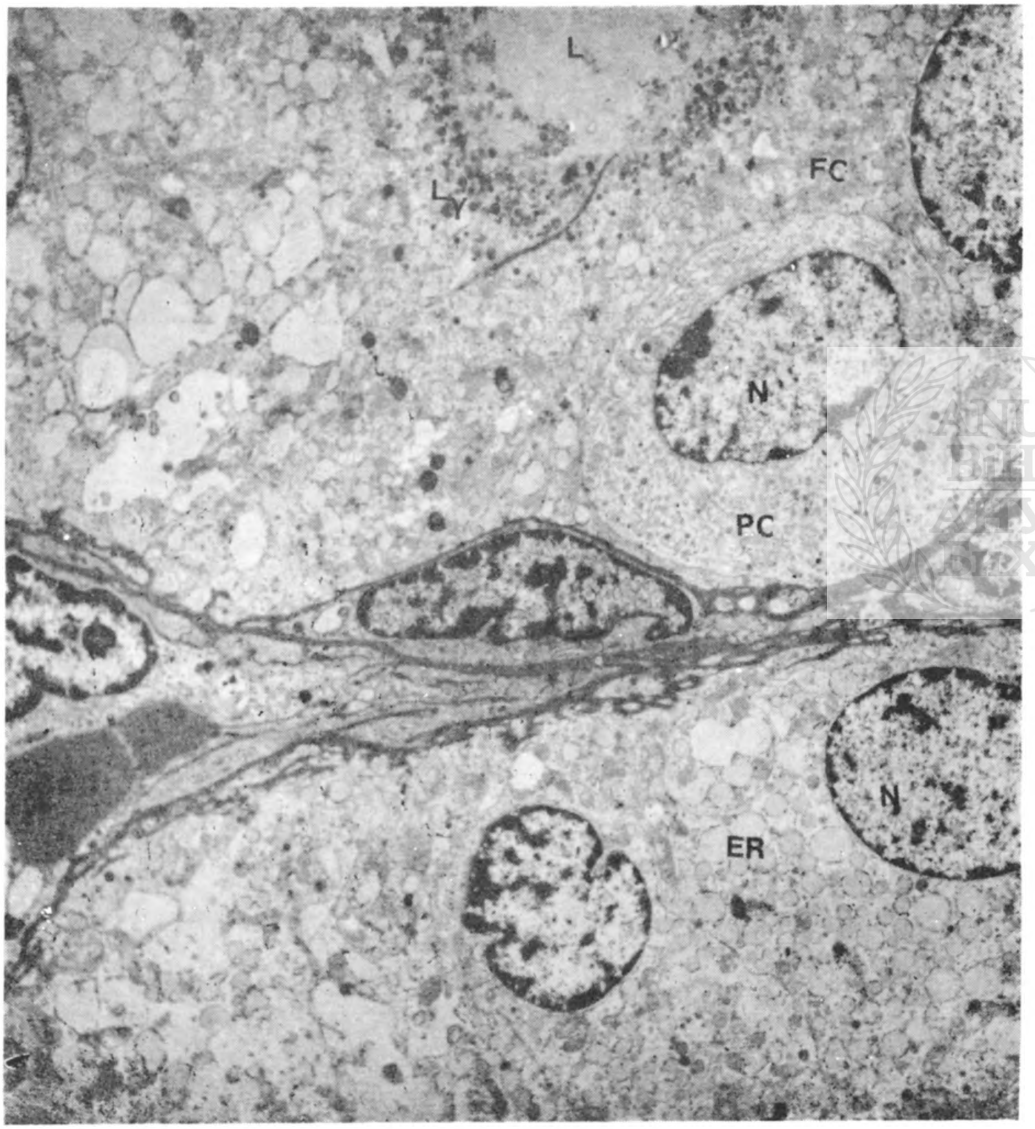
Slika 4. Tireociti gr. II
Detalj: apikalni pol ćelije: očuvanija građa ultrastrukturnih elemenata; PP-perikapilarni prostor; N-jedro; Ly-lizosomi; Go-Golgi zona; Co-koloid; IS-intercelularni prostor; Mi-mitohondriji; o (Fm. 4.900 x 2,5)

jerno prošireni (sl. 4). Uz jedrovu opnu zapaža se naglašenija količina hromatina, dok je unutrašnjost jedara elektronski razrijeđena. Cisterne endoplazmatskog retikuluma su razbacane po citoplazmi. One su manjih dimenzija, okruglastog ili ovalnog oblika. Elektronska gustoća njihove unutrašnjosti varira. Slobodni ribosomi se javljaju u vidu razbacanih nakupina. Mitohondrije su znatno očuvanije građe. Njihov matriks posjeduje naglašeni elektronski denzitet. Njihova veličina je varijabilna. Ponegdje su izduženi poput traka pokazujući različit ste-



Slika 5. Tireociti gr. II
Detalj: bazalno područje: bazalna površina lagano talasasta, kontinuirana; BL-bazalna lamina; M-mitohondriji; (Fm. 4.900 x 2,5)

pen oštećenja. Golgi zona je očuvanije građe. Razuđena je i smještena u supranuklearno područje ćelije (sl. 4). U njenoj blizini zapaža se prisustvo brojnih, okruglastih elektronski gustih tijela. Mikrovili su sitni, zdepasti i gusti. Bazalna površina je blago talasasta sa mjestimično nepravilnim izdancima (sl. 5). Perikapilarni prostori su prošireni, mada slabije nego kod životinja lišenih epifize bez melatoninskog tretmana. U nizu folikularnih ćelija čest nalaz predstavljaju i druge ćelijske populacije očuvanije građe (sl. 6).



Slika 6. Tireociti gr. II
Niz ćelija dva susjedna folikula očuvanije građe; Perikapilarni prostor proširen; Ca-kapilar; L-lumen; (Između tireocita zapaža se prisustvo parafolikularne ćelije očuvanije građe) (PC); (Fm. 1.900 x 2,5)

DISKUSIJA

Na osnovu iznešenih nalaza može se konstatovati da je jednokratna doza od 8 Gy gama zraka dvanaestog dana po ozračenju dovela do veoma burnih ultrastrukturnih promjena tireocita epifizektomisanih i melatoninom netretiranih pacova (grupa I). Te promjene se svakako manifestuju kroz narušavanje integriteta ćelije. U ovakvom slučaju ćelije su kompletno blokirane za bilo koju svoju funkciju. I u ćelijama sa nešto očuvanijom ultrastrukturom građom koje također pripadaju ovoj grupi životinja zaključujemo da je došlo do dubokih poremećaja. Nalaz naglašenih perikapilarnih prostora odgovara nalazu koji opisuju Dimitriu i sar. (1986) kod folikulo-papilarnog karcinoma tireoidne žlijezde.

Po izgledu opšte ultrastrukturne organizacije ćelija može se zaključiti da su sinteza, sekrecija i reapsorcija, ako ne onemogućene, a ono svedene na minimum. Naši nalazi su u saglasnosti sa nalazima Pantića i sar. (1966) premda ima i određenih neslaganja. Ona najvjerovatnije leže, između ostalog, u različitoj dužini postradijacionog perioda.

Tireociti u folikularnom nizu štitnjače epifizektomisanih i melatoninom tretiranih pacova (grupa II) pokazuju blaže reagovanje uz očuvaniju građu. Ovi nalazi donekle podsjećaju na nalaze tireocita kod difuzne toksične strume (Heimann, 1966). Izgled jedara i raspored hromatina u njima uz jedrovu opnu ima za posljedicu poremećenu izmjenu tvari na relaciji jedro — citoplazma. Sličnu segregaciju jedra opisuje Bietly (1975) kod ćelija epiderma nakon ozračenja sa 10 Gy X zraka. Znatnije nakupljanje lizosoma kao svojevrsnih regulatora sekrecionih procesa ipak ne bismo mogli shvatiti kao odraz stimulirane aktivnosti, nego prije kao znake, mada slabije, izraženih destruktivnih procesa. Oni su svakako uslovljeni poremećenom homeostazom kao posljedicom zračenja.

Premda je ultrastrukturna slika tireocita pacova grupe II daleko »smirenija« sa promjenama slabijeg inteziteta, mi ipak tvrdimo da ćelije nisu sposobne da učestvuju u neizmijenjenoj hormonosintezi. Nasuprot, konstatujemo da je taj složeni proces poremećen. Jovanović i sar. (1965) su opisali rane poremećaje u funkciji žljezdanih ćelija štitnjače nakon endogene iradijacije, a koji su bili prisutni i prije vidljivih morfoloških promjena. Prihvatajući njihov stav o nemogućnosti izlučivanja jodiranog tireoglobulina iz tireocita u koloid pri još uvijek očuvanoj koncentracionoj sposobnosti tireocita za jod, mi smatramo da je stepen morfoloških promjena djelovao na jačinu funkcionalnih poremećaja tireocita. Budući da je stepen tih promjena u našim uslovima znatno slabije naglašen kod melatoninskog tretmana, zaključujemo da je melatonin pokazao tireoradioprotektivni efekat.

SHARE OF MELATONIN IN DIRECTING OF ULTRASTRUCTURAL THYREOCYTE CHANGES OF EPIPHYZECOTOMISED AND X-IRRADIATED RATS

Summary

Before treatment with radiation in dose 8 Gy gamma rays, Albino rats, Wistar, were pinealectomized and devided in two experimental groups. Group I received for fourteen days the 0,5 ccm ethanol solvent, and group II received melatonin in dose of 0,2 mg/0,5 ccm of solvent. 12th day of postirradiation period all the animals were decapitated, and the glandular parenchyma were analyzed by electron microscop. Thyreocytes of the group I reacted with destructive changes, while those which had been given melatonin (group II) reacted with less emphasised changes of the same type. The differences between thyreocytes of group I and group II suggest the possibility of radioprotective affects of melatonin.

LITERATURA

Altman, K. I., Gerber, G. B. and Okada, S.: *Hormones and Systemic Effects-Radiation Biochemistry,* vol. II Tissues and body fluid, 1970.

Bietly, A., Gomot, L. et Arche, P.: *Etude des effects des rayons X sur des explants du peau humaine adulte.* Arch. Biol., (Bruxelles), 86, 399, 1975.

Brayer, F. T. and Glasser, S. R.: *Indirect Effect of X Irradiation J^{131} Uptake in Chick Embryos.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 101, 390, 1969.

Dimitriu, L., Stefaneanu, L. and Tasca, L.: *An Ultrastructural and Cytoenzymological Study on the Folliculo-Pappilary Thyroid Carcinoma.* Rev. Roum. Med. Endocrinol., 19, 7, 39, 1981.

Ellis, L., C. Jaussi, W. A., Tait, R. G. and Urry, R. L.: *In Vivo and in Vitro Effects of X Irradiation and Histamine-PO_4 on Rat and Bovine Pineal HIOMT Activity and Melatonin Synthesis.* Life sci., 13, 835, 1973.

Heimann, P.: *Ultrastructure of Human Thyroid — a Study of Normal Thyroid, Untreated and Treated Diffuse Toxic Goiter.* Acta endocrinol., suppl., 110, 53, Copen. 1966.

Ishibashi, T., Hanh, D. W., Strivastava, L., Yumaresan, P. and Turner, C. W.: *Effects of Pinealectomy and Melatonin on Freed Consumption and Thyroid Secretion rate.* Proceedings of society of experimental Bioloby and Medicine, 122, 644, 1966.

Jovanović, M., Đurđević, Đ. and Sinadinović, J.: *Some Characteristics of the Iodine Metabolism in the Internal Irradiation Damage of the Thyriod Gland.* Jugoslav. physiol. pharmacol. acta, 1, 1, 3, 1965.

Kundurović, Z. i Šćepović, M.: *Utjecaj melatonina i pinealektomije na parenhim štitne žlijezde pacova ozračenih sa 8 Gy gama zraka.* Folia anat. iugosl. 15, 1, 25, 1985.

Kundurović, Z., Šćepović, M. i Mornjaković, Z.: *Značaj melatonina u determinizmu stresogenog odgovora štitnjače pacova ozračenih visokom dozom gama zraka.* Folia anat. iugosl., 17/1, 37, 1987.

Kundurović, Z.: *Ultrastructural Analysis of Thyroid Cells in Melatonin Treated Rats Before Radiation.* Godišnjak Biol. Inst., 41, 29, 1988.

Milin, R., Werner, R., Šćepović, M., Devečerski, V. et Krstić: *Contribution a l'etude de l'influence de l'organisme l'irradiation sur le ganglion de l'habenula et la glane pineale.* Ann. endocrinol., 24, 2, 380, 1963.

Pantić, V., Jovanović, M.: *Delovanje radiojoda na submikroskopsku organizaciju ćelija tiroideje.* Acta veterinaria, X, 4, 3, 1966.

Pantich, V.: *The Cytophysiology of the Thyroid Cells.* International review of cytology, 38, 1974.

Rixon, R. H. and Baird, K. M.: *Therapeutic Effects of Serotonin on the Survival of X Irradiation Rats.* Radiat. Res., 33, 395, 1968.

Strelkov, R. B., Kucherenkov, J., Vlasova, D., Kurochkina, O.: *Study of Radioprotective Effects of Adaptation to Hypoxia in Experiments on Rats.* Radiobiologia, 20, 1, 763, 1980.

Szabo, S., Kepsz, I., Lubacs, E. and Kapusi, A.: *Experimental Studies on Blood Protein and Imunogeneticy P^{32} Irradiated Animal-Radioprotective Effects of Serotonin.* Strahlentherapie, 135, 63, 1968.

Vriend, J., Russel, J., Reiter, J. and Anderson, R.: *Effects on Pineal and Melatonin on Thyroid Activity of Male Golden Hamsters.* General. and comparat. endocrinol., 38, 189, 1980.

Werner, R., Milin, R., Ciglar, M., Petruševska, M.: *Prilog proučavanju uticaja X zraka na štitnu žlijezdu.* Med. arhiv, 3, 53, 1961.

ANU BiH АНУ БиХ