ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN—POLONIA
VOL. XXXII, 7 SECTIO D 1977

Klinika Urologiczna Instytutu Chirurgii i Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: doc. dr hab. Tadeusz Spruch
Samodzielna Pracownia Mikroskopii Elektronowej Instytutu Biologiczno-Morfologicznego
Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: doc. dr hab. Maciej Latalski

Tadeusz SPRUCH, Maciej LATALSKI

Ultrastruktura komórek nabłonkowych pęcherzyków nasiennych po stosowaniu środka terapeutycznego o działaniu estrogennym

Ультраструктура эпителиальных клеток семенных пузырьков после применения терапевтического средства эстрогенного действия

The Ultrastructure of Semical Vesicles Epithelial Cells after the Administration of an Estrogen-Releasing Preparation

W leczeniu nie nadających się do zabiegów chirurgicznych przypadków raka gruczołu krokowego często stosowanym środkiem farmakologicznym jest preparat *tace* f-my Merrell (Wielka Brytania). Poza tym używany jest on także w celu zahamowania laktacji, w niedomodze wydzielniczej jajników, w okresie przekwitania. Jest to syntetyczny związek niesterydowy o działaniu estrogennym podobnym do estradiolu.

Interesujące wydawało się określenie wpływu tego preparatu na inne męskie gruczoły płciowe dodatkowe, a wśród nich — na pęcherzyki nasienne. Postanowiliśmy zatem prześledzić ultrastrukturę nabłonka pęcherzyków nasiennych w warunkach doświadczalnych, prowadząc obserwacje na zwierzętach.

MATERIAŁ I METODYKA BADAŃ

Badania przeprowadzono na dorosłych samcach szczurów białych, hodowli własnej, ciężaru ciała ok. 200 g. Po wyodrębnieniu zwierząt kontrolnych doświadczalne podzielono na dwie grupy. Pierwszej grupie szczurów podawano *tace* w ilości 0,8 mg/kg c.c. 1× dziennie dożołądkowo w ciągu 3 dni, a drugiej grupie w tej samej ilości i w taki sam sposób w ciągu 7 dni. Dzienna dawka była dziesięciokrotnie większa w porównaniu z dawką leczniczą stosowaną w tutejszej klinice u pacjentów ze względu na zwiększenie ewentualnego efektu działania preparatu na badane komórki.

Po uśmierceniu zwierząt przez dyslokację rdzenia kręgowego pobierano od nich wycinki prawych pęcherzyków nasiennych, utrwalano je w 6% aldehydzie glutarowym z buforem kakodylowym o pH 7,2 w ciągu 2 godz. w temp. 0—4°C. Po przepłukaniu w zimnym buforze wycinki dotrwalano w takich samych warunkach w 1% roztworze OsO_4, a następnie odwadniano w alkoholu etylowym o wzrastających stężeniach. Materiał zatapiano w Eponie 812 i polimeryzowano w temp. 60°C przez

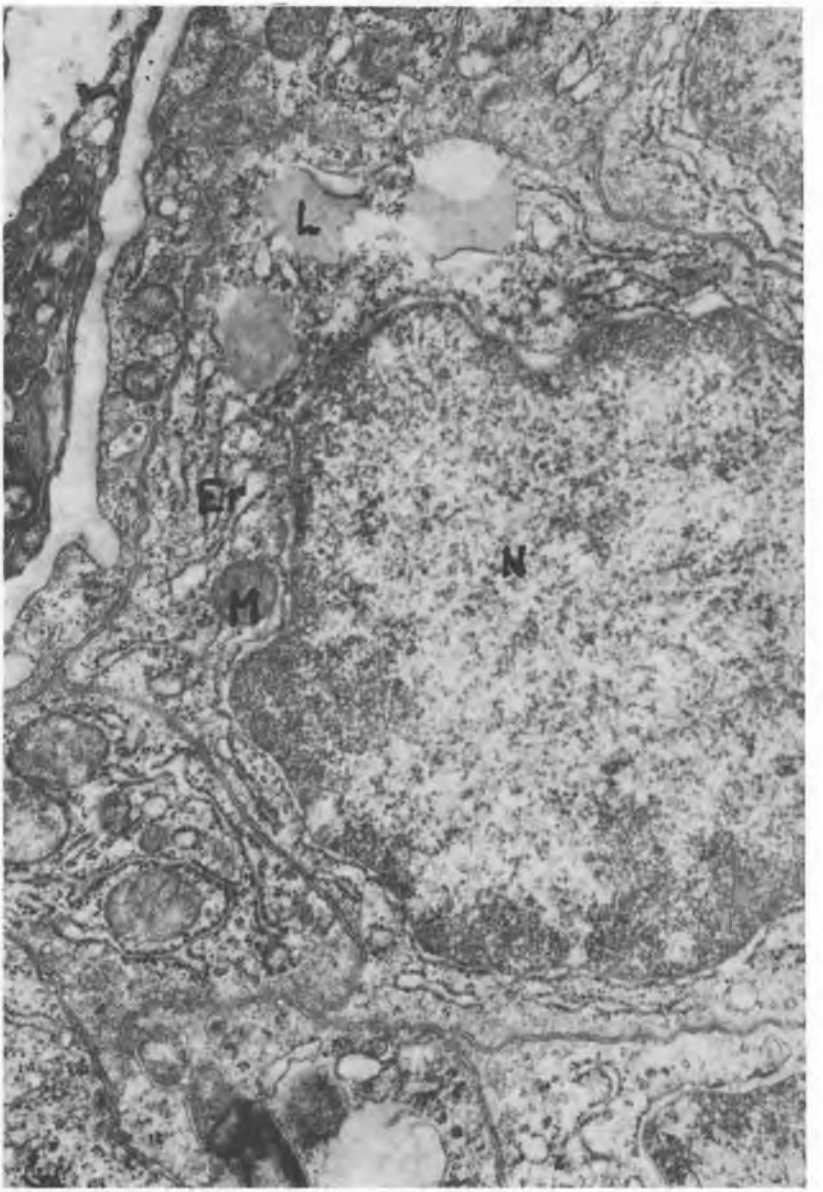
3 doby. Skrawki sporządzano przy użyciu ultramikrotomu Tesla BS 490, a oglądano i fotografowano w mikroskopie elektronowym Tesla BS 613.

BADANIA WŁASNE

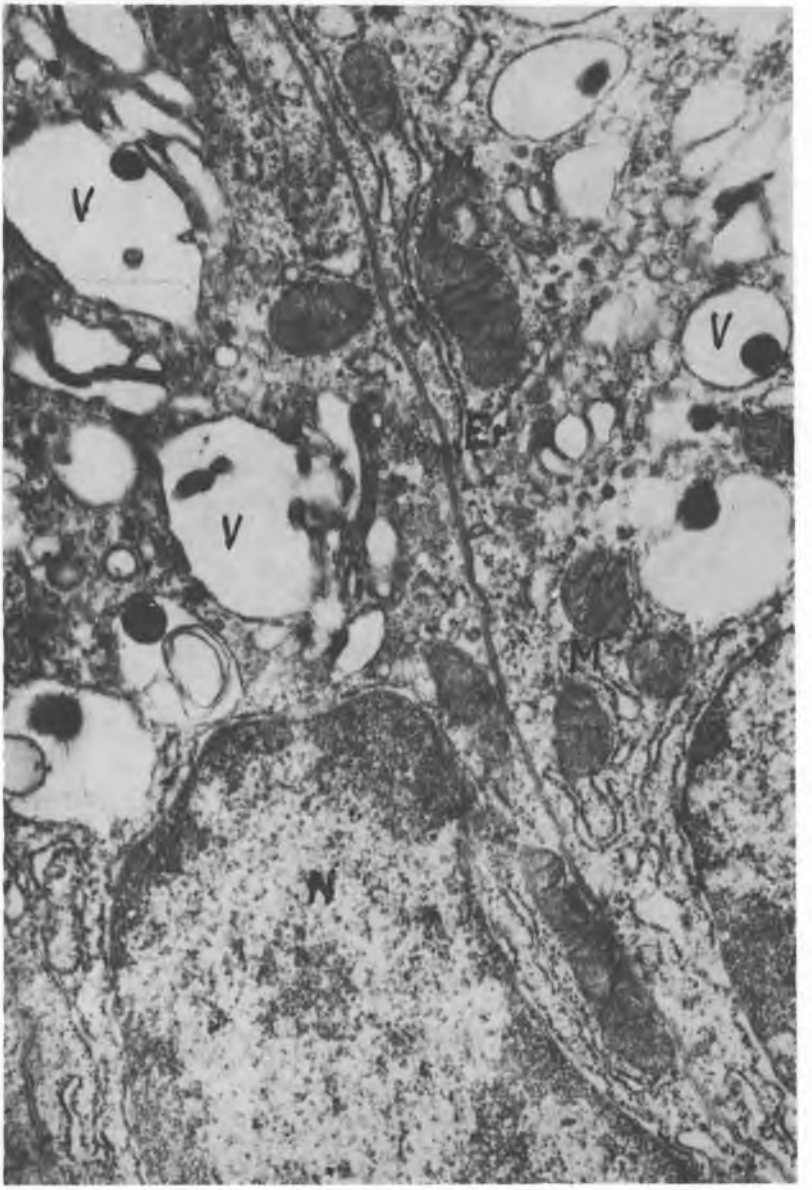
Grupa kontrolna. Nabłonek wyścielający pęcherzyki nasienne szczura utworzony był z dwóch rodzajów komórek: cylindrycznych komórek wydzielniczych i podstawowych, ułożonych pomiędzy tymi pierwszymi. Komórki nabłonka opierały się na cienkiej błonie podstawowej, do której od zewnątrz przylegały włókna i komórki tkanki łącznej. Często wśród nich widoczne były włosowate naczynia krwionośne. Ultrastruktura obu komórek odpowiadała obrazom opisywanym przez wielu autorów (3, 6, 7, 9, 13).

Grupa doświadczalna I. W obrębie komórek podstawowych uchwytnych zmian nie stwierdzono. Komórki cylindryczne zachowały swoją wysokość i kształt. Podobnie jak w grupie kontrolnej otoczone były wyraźną błoną, która wzdłuż bocznych ścian komórek niekiedy wpuklała się w komórkę sąsiednią. W części podstawnej często spotykano w obrębie cytoplazmy krople lipidów (ryc. 1). Były one zlokalizowane w pobliżu jąder komórkowych, obok dość licznych w tych rejonach komórek elementów szorstkiej siatki śródplazmatycznej. W okolicy nadjądrowej przeważała gładka siatka śródplazmatyczna, a ergostoplazmy było niewiele. Zwracała tutaj uwagę duża ilość pęcherzyków wydzieliny, różnej wielkości (ryc. 2). Oprócz małych spotykano także duże pęcherzyki, zawierające wydzielinę z gęstym elektronowo jądrem. W grupie kontrolnej tego typu pęcherzyki wydzieliny spotykano zwykle w mniejszej ilości i z reguły w części szczytowej komórek. Mitochondria, rozmieszczone równomiernie na terenie cytoplazmy, podłużne lub owalne, wykazywały typową budowę. Lizosomy spotykano rzadko, podobnie jak w kontroli. Na szczytach komórek widniały liczne, długie mikrokosmki, co również przypominało obrazy badanych komórek z grupy kontrolnej.

Grupa doświadczalna II. Podobnie jak w poprzednio opisywanej grupie zwierząt, nie stwierdzono zmian w ultrastrukturze komórek podstawowych nabłonka pęcherzyków nasiennych. Inny natomiast był charakter zmian w cylindrycznych komórkach wydzielniczych. Zauważono znaczne zmniejszenie ilości elementów szorstkiej siatki śródplazmatycznej zarówno w porównaniu z grupą kontrolną, jak i I grupą doświadczalną. Mało było również ziaren wydzieliny w komórkach tej grupy zwierząt. Błony otaczające nieliczne duże ziarna były często porozrywane, a ziaren małych, licznych w obu poprzednio ocenianych grupach, tutaj prawie nie spotykano (ryc. 3). Część mitochondriów wykazywała uszkodzenia. W niektórych spośród tych organoidów komórkowych obserwowano zaburzenia

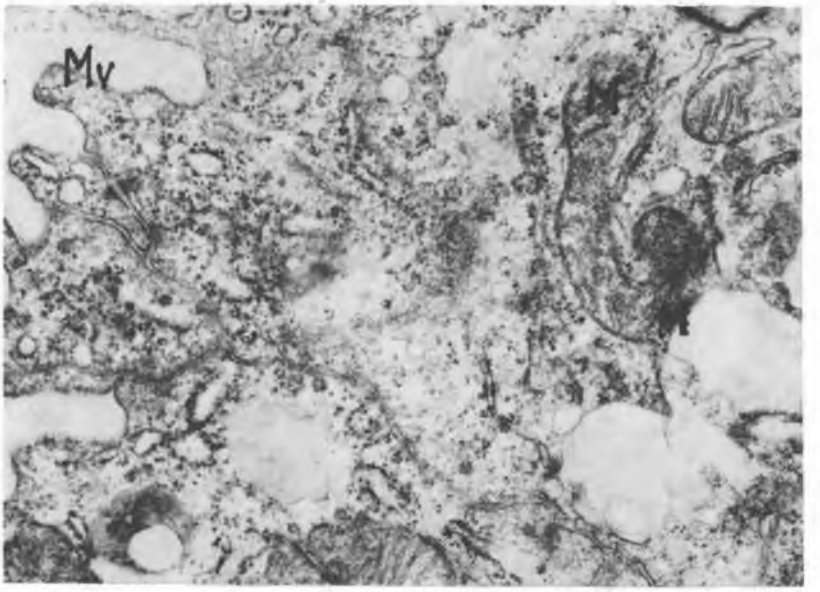


Ryc. 1



Ryc. 2

Ryc. 3



Ryc. 4

struktury wewnętrznej, a niekiedy również uszkodzenia otoczek (ryc. 4). Na terenie cytoplazmy spotykano także twory fagocytarne, czego poprzednio nie udało się stwierdzić (ryc. 4). Ilość mikrokosmków umiejscowionych na szczytach komórek w obecnie opisywanej grupie wydawała się mniejsza niż u zwierząt kontrolnych.

OMÓWIENIE WYNIKÓW I WNIOSKI

Ultrastrukturę komórek nabłonkowych pęcherzyków nasiennych w warunkach prawidłowych u myszy, szczura, chomika złocistego i królika opisali m. in. Deane i wsp. (3), Kovacs i wsp. (6), Toner i wsp. (13) i inni. Autorzy ci stwierdzają zgodnie, że badane komórki cechuje duża dynamika procesów wydzielniczych. Komórki były bogate w ergastoplazmę zlokalizowaną głównie u podstawy i w strefie okołojądrowej. Posiadały też liczne pęcherzyki wydzieliny, sąsiadujące z układem Golgiego. Wielkość tych pęcherzyków wzrastała w miarę zbliżania się do wierzchołka komórki. Powierzchnia styku komórek ze światłem pęcherzyków była zwiększona poprzez liczne mikrokosmki.

Wielu autorów opisywało zmiany, jakim może ulec nabłonek pęcherzyków nasiennych pod wpływem czynników chemicznych. Staszyc (11), Hopsu i wsp. (5), Wicks i wsp. (14), Paluszak (10), Cameron (2) i inni podawali szczurom i królikom (samcom) testosteron, gonadotropinę, chlorek kadmu, rezerpinę lub karmę bogatą w tłuszcze i stwierdzili zmiany w odczynach histochemicznych charakterystycznych dla RNA i grup sulfhydrylowych jak również zmiany w aktywności wydzielniczej nabłonka. Bobkow (1), Tomas i wsp. (12), Limanowski (8) i inni stwierdzili zmiany degeneracyjne w nabłonku pęcherzyków nasiennych jako następstwo kastracji.

Obserwacje nasze dotyczące ultrastruktury komórek nabłonkowych pęcherzyków nasiennych szczurów prowadzono po podaniu preparatu *tace* wykazały, że w przypadkach z I grupy doświadczalnej wzrosła ilość pęcherzyków wydzieliny, przy czym dojrzałe duże pęcherzyki spotykano już w okolicy okołojądrowej. W obrazach pochodzących od II grupy zwierząt doświadczalnych zauważono małą ilość wydzieliny. Stwierdzono również zmniejszenie ilości ergastoplazmy, tj. elementu niewątpliwie zaangażowanego w proces wytwarzania wydzieliny. Oprócz tych zmian zaobserwowaliśmy u tej grupy zwierząt uszkodzenie nielicznych mitochondriów, pojawienie się struktur fagocytarnych i zmniejszenie ilości mikrokosmków na szczytach komórek.

Na podstawie naszych obserwacji wydaje się możliwe przypuszczenie, że użyty w doświadczeniu preparat, poza zmianami w ultrastrukturze komórek nabłonkowych pęcherzyków nasiennych, powodował też zmiany

czynnościowe w badanych komórkach. Ocena ultrastruktury tych komórek pozwala sądzić, że w początkowym okresie stosowania powodował on wzmożenie sekrecji w pęcherzykach nasiennych. Dłuższe podawanie preparatu (w ciągu 7 dni) hamowało tę sekrecję oraz prowadziło do powstawania zmian wstecznych w analizowanych komórkach. Podobne wyniki uzyskaliśmy wcześniej obserwując ultrastrukturę pęcherzyków nasiennych po prostatektomii (7).

Hohlweg (4) prowadząc badania nad wpływem niedoboru witaminy A na różne rodzaje nabłonków wykazał, że nabłonki gruczołowe nie posiadające warstwy rozrodczej reagowały na niedobór tej witaminy najpierw przejściową hipersekrecją, a przy dalej posuniętej hipowitaminozie A — atrofią gruczołów. Natomiast Obuchowska (9) po trzech miesiącach doświadczalnej hipowitaminozy A stwierdza w nabłonku pęcherzyków nasiennych szczura osłabienie procesu wydzielniczego, o czym zdaniem autorki świadczyć miały: znikoma ilość wydzieliny w komórkach i w świetle gruczołu, nieliczne i krótkie mikrokosmki, mała liczba błon szorstkich i słabo zaznaczone struktury Golgiego.

O ile więc w tych przypadkach następowało obniżenie zdolności wydzielniczych analizowanych komórek, o tyle w przypadku podawania preparatu o działaniu estrogennym zaburzeniu temu towarzyszyły zmiany wsteczne tych komórek. Mogą za tym przemawiać liczne struktury fagocytarne, obserwowane przez nas w cytoplazmie komórek wydzielniczych nabłonka pęcherzyków nasiennych u zwierząt drugiej grupy doświadczalnej.

PIŚMIENNICTWO

1. Bobkow A. G.: Biull. Eksp. Biol. Med. **48**, 101—106, 1959.
2. Cameron E.: J. Anat. **99**, 907—912, 1965.
3. Deane H. W., Porter K. R.: Anat. Rec. **133**, 317, 1959.
4. Hohlweg W., Laschet V.: Vitamine und Hormone **8**, 164—184, 1958.
5. Hopsu V. E., Makinen E., Harkonen M., Kiwikoski A.: Ann. Med. Exp. Biol. Fenn. **40**, 302—312, 1962.
6. Kovacs J., Peczely P.: Acta Biol. Acad. Sci. Hung. **16**, 275—283, 1966.
7. Latalski M.: Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sec. D, **23**, 167—184. 1968.
8. Limanowski A.: Endokrynol. Pol. **16**, 553—565, 1965.
9. Obuchowska D.: Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sec. D, **26**, 337—343, 1971.
10. Paluszak J.: Endokrynol. Pol. **16**, 535—541, 1965.
11. Staszyc J.: Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sec. D, **14**, 37—42, 1959.
12. Thomas J. A., Andrews R. V.: Endocrinology **77**, 1147—1148, 1965.
13. Toner P. C., Baillie A. H.: J. Anat. **100**, 173—188, 1966.
14. Wicks W. D., Kenny F. T.: Science **144**, 1346—1347, 1964.

Otrzymano 22 I 1976.

OBJAŚNIENIA RYCIN

Ryc. 1. Grupa doświadczalna I. Nabłonek pęcherzyków nasiennych szczura. Er — ergastoplazma, M — mitochondria, L — lipidy, N — jądro. Pow. ok. 28 000×.

Ryc. 2. Grupa doświadczalna I. Nabłonek pęcherzyków nasiennych szczura. Er — ergastoplazma, V — pęcherzyki wydzieliny, M — mitochondria, N — jądro. Pow. ok. 28 000×.

Ryc. 3. Grupa doświadczalna II. Nabłonek pęcherzyków nasiennych szczura. V — pęcherzyki wydzieliny, M — mitochondria. Pow. ok. 28 000×.

Ryc. 4. Grupa doświadczalna II. Nabłonek pęcherzyków nasiennych szczura. Mv — mikrokosmki, M — mitochondria, Ly — struktury autofagocytarne, N — jądro. Pow. ok. 28 000×.

РЕЗЮМЕ

Самцам белых крыс вводилось tace (фирмы Merrell) синтетическое нестеридовое соединение эстрогенного действия, применяемое в неоперабельных случаях ларциномы предстательной железы. Это средство, применяемое 1 раз в сутки (0,8 мг/кг) в течение 3 суток, вызывало усиление секреции эпителиальных клеток семенных пузырьков. Применение этой же дозы в течение 7 дней снижает секрецию исследованных клеток и вызывает инволюцию эпителия.

SUMMARY

White male rats were given Tace (by Merrell), a synthetically obtained non--steroid estrogen-releasing compound applied in non-operational cases of prostatic gland cancer. This preparation was administered once a day, the dose being 0,8 mg/kg b.w. After three days it caused an intensification of the secretary processes of the semical vesicles epithelical cells. The administration of Trace for seven days, daily dosage being the same, led to a decrease in the secretion of the studied cells and caused regressive changes in the epithelium.

EXPLANATION TO FIGURES

Fig. 1. Experimental group I. The epithelium of the seminal vesicle in the rat. Er — ergastoplasm, M — mitochondria, L — lipid, N — nucleus. Magn. ca 28 000×.

Fig. 2. Experimental group I. The epithelium of the seminal vesicle in the rat. Er — ergastoplasm, V — secretory vesicles, M — mitochondria, N — nucleus. Magn. ca 28 000×.

Fig. 3. Experimental group II. The epithelium of the seminal vesicle in the rat. V — secretory vesicles, M — mitochondria. Magn. ca 28 000×.

Fig. 4. Experimental group II. The epithelium of the seminal vesicle in the rat. Mv — microvilli, M — mitochondria, Ly — lisosomes, N — nucleus. Magn. ca 28 000×.