

Przez cały czas doświadczenia zwierzęta przebywały w warunkach naturalnego oświetlenia, w pojedynczych klatkach. Karmione były paszą granulowaną „LSM”, a do picia podawano im wodę w dowolnych ilościach. Szczury grup doświadczalnych otrzymywały ponadto codziennie rano na czczo 40% alkohol etylowy przez sondę żołądkową w dawce 3 g/kg wagi ciała. Ostatnią dawkę alkoholu podawano 24 godz. przed zabiciem.

Ciężar zwierząt kontrolowany był w przebiegu doświadczenia oraz po jego zakończeniu. Oceniano makroskopowy wygląd przysadki mózgowej zwierząt grup doświadczalnych i kontrolnych, a następnie narządy te ważono. Przysadki utrwalano w płynie Cornoya, a niekiedy w formalinie. Celem przeprowadzenia obserwacji morfologicznej skrawki parafinowe grubości 10–12 μ barwiono hematoksyliną i eozyną oraz metodą PAS. Uzyskane ciężary narządów poddano analizie statystycznej za pomocą testu *t* Studenta.

WYNIKI BADAŃ

Ciężar ciała i przysadki mózgowej poszczególnych zwierząt grup doświadczalnych i kontrolnych zebrano w tab. 1.

W grupie I alkoholizowanych szczurów średni ciężar przysadki mózgowej wynoszący 22,8 mg był o 1,1 mg wyższy od średniej wartości uzyskanej w odpowiadającej jej grupie kontrolnej. Zaś w grupie II doświadczalnej średni ciężar przysadki, wynoszący 16,6 mg, okazał się o 2,4 mg niższy od średniej wartości uzyskanej w grupie II kontrolnej. W obydwu analizowanych grupach różnice okazały się statystycznie nieistotne (tab. 2). Średni ciężar przysadki uzyskany w grupie III doświadczalnej wynoszący 11,9 mg okazał się o 8,1 mg niższy od odpowiadającej jemu wartości kontrolnej, co stanowiło różnicę istotną pod względem statystycznym ($P < 0,001$). Również w grupie IV doświadczalnej różnica średnich wartości wynosząca 3,7 mg okazała się istotnie niższa pod względem statystycznym dla grupy zwierząt alkoholizowanych (tab. 2).

Zwraca uwagę fakt, że o ile w grupach zwierząt alkoholizowanych najdłużej (III i IV) różnica w przyroście ciężaru ciała w przebiegu doświadczenia między grupą badaną a kontrolną była nie tak wielka na korzyść grup kontrolnych, o tyle różnica ciężaru przysadki mózgowej okazała się istotna ($P < 0,01$), tab. 2.

Przedni płąt przysadki mózgowej 3-, 4-miesięcznego szczura posiada już strukturę taką, jaką obserwuje się u zwierząt, które osiągnęły pełną dojrzałość płciową. Komórki zasadochłonne barwiące się metodą PAS zlokalizowane są w przeważającej większości na obwodzie części gruczołowej przysadki. Są one różnej wielkości, najczęściej o okrągłym lub owalnym kształcie, przy czym komórki mniejsze, okrągłe, ze skąpą cytoplazmą, położone są w pobliżu zatok naczyńiowych. W obrębie wszystkich tych komórek spostrzega się ziarna lub homogenne złogi substancji PAS pozytywnej. W cytoplazmie pozostałych komórek, które uwidaczniają się najwyraźniej po zastosowaniu barwienia hematoksyliną i eozyną oraz metodą PAS, obserwuje się lekki odczyn drobnoziarnisty lub niekiedy dyfuzyjny (ryc. 1).

Obrazy mikroskopowe przedniego płata przysadki mózgowej zwierząt grupy I doświadczalnej nie różnią się od opisanych dla grup kontrolnych.

Po 51 dniach podawania alkoholu etylowego (grupa III) w preparatach części gruczołowej przysadki mózgowej barwionych metodą PAS wygląd komórek i ich rozmieszczenie okazało się bardzo zbliżone do tego, jakie podano dla grup kontrolnych. Zaś po zastosowaniu barwienia hematoksyliną i eozyną w obecnie analizowanej

Tab. 1. Zestawienie ciężaru ciała (g) i przysadki mózgowej (mg) zwierząt grup doświadczalnych i kontrolnych
 The comparison of body weight (g) and pituitary gland (mg) of animal from experimental and control group

| Grupy | L.p. zwierzęcia | Grupa I | | | Grupa II | | | Grupa III | | | Grupa IV | | |
|---------------|-----------------|--------------|------------------|------------------|--------------|------------------|------------------|--------------|------------------|------------------|--------------|------------------|------------------|
| | | ciężar ciała | ciężar przysadki | ciężar przysadki | ciężar ciała | ciężar przysadki | ciężar przysadki | ciężar ciała | ciężar przysadki | ciężar przysadki | ciężar ciała | ciężar przysadki | ciężar przysadki |
| Doświadczalne | 1 | 235 | 30 | 10 | 190 | 10 | 230 | 10 | 267,5 | 18 | | | |
| | 2 | 235 | 35 | 10 | 200 | 10 | 230 | 10 | 240 | 15 | | | |
| | 3 | 210 | 30 | 15 | 190 | 15 | 250 | 15 | 270 | 18 | | | |
| | 4 | 200 | 18 | 18 | 180 | 18 | 180 | 15 | 280 | 18 | | | |
| | 5 | 200 | 15 | 20 | 210 | 20 | 220 | 12 | 230 | 20 | | | |
| | 6 | 200 | 20 | 15 | 170 | 15 | 225 | 10 | 320 | 20 | | | |
| | 7 | 190 | 20 | 18 | 180 | 18 | 230 | 10 | 260 | 20 | | | |
| | 8 | 200 | 22 | 22 | 190 | 22 | 210 | 10 | 300 | 20 | | | |
| | 9 | 180 | 18 | 20 | 180 | 20 | 220 | 12 | 240 | 16 | | | |
| | 10 | 190 | 20 | 18 | 180 | 18 | 220 | 15 | 260,5 | 17 | | | |
| | \bar{x} | 204,0 | 22,8 | 187,7 | 18,6 | 224,5 | 11,9 | 267,5 | 18,2 | | | | |
| Kontrolne | 1 | 205 | 20 | 18 | 255 | 18 | 330 | 20 | 305 | 20,0 | | | |
| | 2 | 230 | 25 | 18 | 260 | 18 | 330 | 25 | 295 | 20,0 | | | |
| | 3 | 200 | 25 | 20 | 240 | 20 | 290 | 20 | 300 | 25,0 | | | |
| | 4 | 200 | 20 | 20 | 270 | 20 | 270 | 18 | 295 | 18,4 | | | |
| | 5 | 215 | 22 | 18 | 280 | 18 | 290 | 15 | 310 | 23,0 | | | |
| | 6 | 180 | 18 | 20 | 275 | 20 | 330 | 22 | 325 | 21,9 | | | |
| | \bar{x} | 205,0 | 21,7 | 263,3 | 19,0 | 306,7 | 20,0 | 305,0 | 20,0 | | | | |

Tab. 2. Analiza statystyczna wag przysadki mózgowej zwierząt grup doświadczalnych i kontrolnych (mg)

Statistical features of weight of the pituitary gland of the animals in the experimental and control group (mg)

| | | Grupa I | Grupa II | Grupa III | Grupa IV |
|---------------------|--------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Grupy doświadczalne | Cechy statystyczne | $S=6,2$ $V=27,2\%$ | $S=3,9$ $V=23,4\%$ | $S=2,2$ $V=18,2\%$ | $S=2,8$ $V=15,6\%$ |
| | Zakres wartości | 15—35 | 10—22 | 10—15 | 15—20 |
| | Wartość średnia | 22,8 | 16,6 | 11,9 | 18,2 |
| Istotność różnic | | $t_0=0,3972$ $P<0,5$ | $t_0=1,3905$ $P>0,2$ | $t_0=5,7304$ $P<0,001$ | $t_0=2,7697$ $P<0,01$ |
| Grupy kontrolne | Wartość średnia | 21,7 | 19,0 | 20,0 | 21,9 |
| | Zakres wartości | 18—25 | 18—20 | 15—25 | 18,4—25,0 |
| | Cechy statystyczne | $S=2,6$ $V=12,0\%$ | $S=1,0$ $V=5,3\%$ | $S=3,1$ $V=15,5\%$ | $S=2,2$ $V=10,1\%$ |

grupie zaobserwowano bardzo dużą ilość rozszerzonych naczyń włosowatych z wyraźnie widocznym śródbłonkiem. Niekiedy w świetle rozszerzonych naczyń widoczne były nawet erytrocyty (ryc. 2).

Zarówno w grupie doświadczalnej III, jak i w IV po zastosowaniu metody PAS obserwuje się wyraźne zwiększenie ilości komórek zasadochłonnych, a także w ich obrębie wzrost intensywności reakcji PAS (ryc. 3). W otaczających komórki pasmach tkanki łącznej obserwuje się również dodatnią reakcję PAS. W pozostałych komórkach nadal obecny jest bardzo słaby odczyn drobnoziarnisty lub są one PAS negatywne. Po zastosowaniu barwienia hematoksyliną i eozyną w obecnie analizowanych grupach nie obserwuje się tak wyraźnych zmian w obrębie naczyń włosowatych, jak w grupie II doświadczalnej, a jedynie miejscami ich rozszerzenie.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

W oparciu o przeprowadzone badania i obserwacje własne nie można ustalić ściślejszej zależności między wagą przysadki, jej strukturą histologiczną a okresem podawania zwierzętom alkoholu etylowego.

Już u zwierząt alkoholizowanych przez okres 51 dni, przy wadze przysadki mózgowej nie różniącej się istotnie od wagi tego narządu u zwierząt kontrolnych, w obrazie mikroskopowym zaobserwowano zwiększenie liczby włosowatych naczyń krwionośnych, poszerzenie ich światła oraz obecność wylewów krwawych do podścieliska. Powyższe zmiany nie wydają się charakterystyczne tylko dla toksycznego działania alkoholu etylowego, ale podobne nieprawidłowości spostrzegł G o n d z i k (1) w gonadzie męskiej szczurów, którym przez okres 2 miesięcy podawano dwusiarczek węgla.

W grupach zwierząt otrzymujących alkohol etylowy przez dłuższy okres notowano mniejszy przyrost wagi ciała, istotnie mniejszą wagę przysadki mózgowej w odniesieniu do wartości kontrolnej oraz w obrazie histologicznym zwiększenie liczby komórek zasadochłonnych i wyraźnie nasiloną w nich reakcję PAS.

Zaobserwowane zmiany histologiczne w przednim płacie przysadki mózgowej pojawiające się dość wcześnie, bo już w 51 dniu doświadczenia, mogą wynikać z faktu, że na zasadzie sprzężenia zwrotnego narząd ten czynnościowo jest bardzo ściśle związany ze wszystkimi gruczołami wewnętrznego wydzielania, również i z gonadą męską. Ponieważ wcześniejsze własne badania kliniczne i doświadczalne wykazały anatomiczne i czynnościowe zmiany w obrębie gonady męskiej (8, 9, 10, 11), które mogą być następstwem bezpośredniego toksycznego wpływu alkoholu etylowego na ten narząd, zmiany histologiczne w części gruczołowej przysadki, a szczególnie zwiększenie ilości i aktywności komórek zasadochłonnych można traktować jako zmiany wtórne, bowiem pojawiają się one mniej więcej w tym samym okresie trwania doświadczenia.

Mimo że struktura morfologiczna osi podwzgórze—przysadka w warunkach prawidłowych została dokładnie poznana (2), badania nad jej stanem morfologicznym w warunkach przewlekłej intoksykacji alkoholowej nie były dotychczas prowadzone.

Znane są badania nad stanem czynnościowym układu podwzgórze—przysadka, nad jego rezerwą czynnościową z uwzględnieniem czynności gonadotropowej (10, 13, 14, 15, 16).

Wydzielanie gonadotropin u przewlekłych alkoholików zachowywało się bardzo zmiennie, podawano zarówno wartości wyższe, jak i niższe niż prawidłowe (10, 13, 16). Spotkałem doniesienia o zwiększonej zawartości prolaktyny oraz neurofizyny — polipeptydu pochodzenia przysadkowego — w surowicy krwi mężczyzn-przewlekłych alkoholików (14). Niskie poziomy testosteronu w surowicy krwi mężczyzn-przewlekłych alkoholików, często nie poddające się stymulowaniu podwyższonymi wartościami poziomu gonadotropin w surowicy krwi (13, 16), z jednej strony mogą być następstwem zmian anatomicznych i czynnościowych w obrębie komórek Leydiga jądra (9, 15), z drugiej zaś strony można je łączyć z upośledzeniem czynności wątroby w tych przypadkach. Być może, jest to jeden z mechanizmów, które decydują o zwiększeniu ilości komórek zasadochłonnych przysadki, bowiem one powodują produkcję gonadotropin.

Zwiększenie stężenia wolnego estriolu, szybsza niż normalnie przemiana androgenów do estrogenów u przewlekłych alkoholików jest po części również przyczyną mniejszej aktywności osi podwzgórze—przysadka (16). Według V a n T h i e l a i wsp. (14, 16) sam hyperestrogenizm

może hamować czynność osi podwzgórze—przysadka—gonada, zarówno w produkcji gonadotropin, jak i hormonów płciowych. Wiadomo także, że wprowadzenie jednorazowej dawki stilbestrolu szczirom-samcom w pierwszych godzinach życia wywołuje zmiany degeneracyjne w komórkach przysadki mózgowej (4).

Wiadomo, że w regulacji czynności gonadotropowej przysadki mózgowej uczestniczy ośrodkowy układ nerwowy (6), który jest szczególnie wrażliwy na toksyczne działanie alkoholu etylowego (7). Może jest to jeden z następujących mechanizmów tłumaczących zmiany w czynności układu podwzgórze—przysadka—gonada u mężczyzn-przewlełych alkoholików.

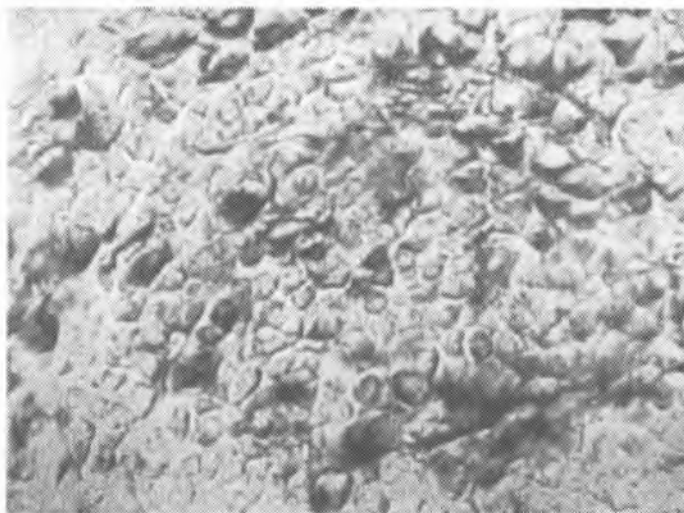
Wydaje się, że zaburzenia czynności przysadki mózgowej są bardziej nasilone w warunkach przewlekłej intoksykacji alkoholowej niż zmiany morfologiczne, które w obecnych badaniach własnych okazały się niewielkie, nieadekwatne do czasu trwania intoksykacji alkoholowej.

Część autorów uważa, że w układzie podwzgórzowo-przysadkowym nie notuje się zmian charakterystycznych dla działania różnych czynników szkodliwych, a obserwowane zmiany morfologiczne są prawdopodobnie wynikiem zaburzenia homeostazy ustroju, a szczególnie przesunięć wodno-elektrolitowych (3, 7).

Być może, dokładniejsze poznanie struktury przysadki mózgowej w oparciu o badania mikroskopowe w większych powiększeniach oraz prześledzenie jej czynności gonadotropowej w warunkach klinicznych i doświadczalnych dopełni wiedzy o stanie morfologicznym i czynnościowym tego narządu w warunkach przewlekłej intoksykacji alkoholowej.

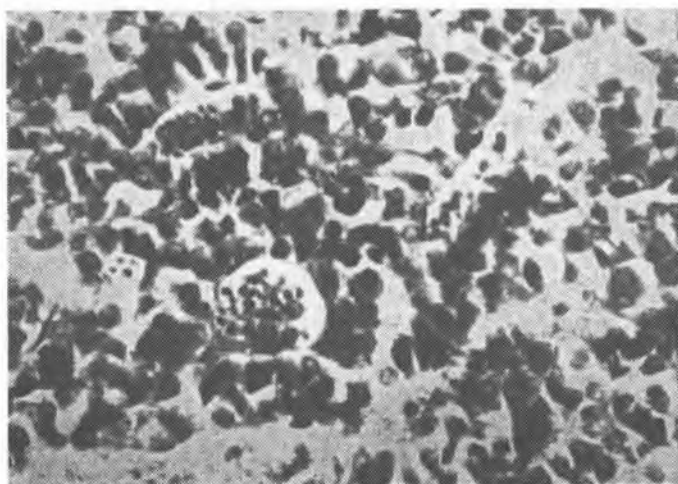
PIŚMIENNICTWO

1. Gondzik M.: Pat. Pol. **21** (2), 129—137, 1970.
2. Kosowicz J.: *Adenohypophysis*. Endokrynologia kliniczna. Pod red. W. Hartwiga, PZWL, Warszawa 1972.
3. Litwin M.: Am. J. Surg. **110**, 313—318, 1965.
4. Miętkiewski K., Malendowicz K.: Endokrynol. Pol. **19** (2), 157—171, 1968.
5. Pawlaczek J., Kowalski E., Banaszkiewicz W., Walczak M.: Pat. Pol., **24** (1), 187—197, 1973.
6. Pawlikowski M., Stępień H., Wolaniuk A.: Endokrynol. Pol. **28** (6), 461—477, 1977.
7. Schramm R. W., Schrammowa H.: Psych. Pol. **3**, 343—347, 1967.
8. Semczuk M.: Gegenb. Morph. Jahr., 1978 (w druku).
9. Semczuk M.: Acta Medica Polona, 1978 (w druku).



Ryc. 1. Przysadka mózgowa szczura z grupy kontrolnej. Widoczne PAS dodatnie komórki zasadochłonne zlokalizowane szczególnie na obwodzie części gruczołowej.
Barwienie metodą PAS. Pow. ok. 320×

Pituitary gland of rats from control group. PAS positive basophilic cells localized on the circumference of the gland visible are. Stained by PAS method. Magn. 300×



Ryc. 2. Przysadka mózgowa szczura z grupy II doświadczalnej. Widoczna zwiększona ilość włosowatych naczyń krwionośnych. W świetle i poza naczyńcami erytrocyty. Barwienie hematoksyliną i eozyną. Pow. ok. 320×

Pituitary gland of rats from experimental group II. Increased amount of blood capillary visible are. In their light and over erythrocytes. Stained with hematoxylin and eosine. Magn. 320×



Ryc. 3. Przesadka mózgowa szczura z grupy IV doświadczalnej. Zwiększenie ilości komórek zasadochłonnych zawierających materiał PAS dodatni. Pojawienie się również reakcji PAS w otaczającej komórki tkance łącznej. Barwienie metodą PAS.
Pow. ok. 320×

Pituitary gland of rats from experimental group IV. An amount of basophilic cells contained PAS positive material was increased. The positive PAS reaction in interstitial tissue visible are, too. Stined by PAS method. Magn. 320×

10. Semczuk M., Szymański W.: Zawartość testosteronu i hormonu luteinizującego w surowicy krwi oraz fruktozy w plazmie nasiennej przewlekłych alkoholików. Pamiętnik V Sympozjum Sekcji Płodności i Niepłodności P.T.G., Lublin, 12 VI 1978 (w druku).
11. Semczuk M., Żrubek H., Czajka R.: Pol. Tyg. Lek. 33, 961—964, 1978.
12. Sobieszczyk S.: Endokryinol. Pol., 28 (2), 171—176, 1977.
13. Van Thiel D. H., Lester R., Sherins R. J.: Gastroenterol. 67, 1188—1199, 1974.
14. Van Thiel D. H., Gavalier J. S., Lester R., Goodman M. D.: Metabolism 24, 1015—1019, 1975.
15. Van Thiel D. H., Gavalier J. S., Lester R., Goodman M. D.: Gastroenterol. 69, 326—332, 1975.
16. Van Thiel D. H., Lester R.: Gastroenterol. 71, 318—327, 1976.
17. Wallgren H., Barry H.: Action of Alcohol. Elsevier Publ. Comp., Amsterdam 1970.

Otrzymano 4 XI 1978.

РЕЗЮМЕ

Исследование проведено на 64 крысах, самцах штамма Вистар, в возрасте 3—4 месяцев и при начальном весе тела 150—200 г. Подопытные животные разделены на 4 экспериментальные и соответствующие им контрольные группы. Срок проведения опыта в экспериментальных группах продолжался 13, 51, 102 и 204 дня. Животные в подопытных группах ежедневно получали 40% этиловый алкоголь в дозе 3 г/кг веса тела.

Авторы оценивали макроскопический вид мозгового придатка, проводили измерения его веса, а микроскопические срезы толщиной 10—12 микронов красили гематоксилиной и эозиной, а также методом ПАС. В группах животных, которым подавался алкоголь в течение более длительного периода (III и IV), вес гипофиза оказался существенно меньшим по сравнению с контрольными группами. После 51 дня подачи этилового алкоголя обнаружено увеличение количества капилляров, а также их расширение и наличие кровеносных излияний в остов. Одновременно в группах животных, поданных хроническому влиянию алкоголя, в микроскопической картине обращает на себя внимание увеличение количества базофильных клеток и яркое усиление в них реакции ПАС.

В статье обсуждаются механизмы, которые могут быть ответственными за изменения в микроскопическом строении передней доли гипофиза в условиях хронической алкогольной интоксикации.

SUMMARY

The investigations were carried out on 64 male rats of the Wistar strain, 3—4 months old, their initial weight being 150—200 g. The investigated animals were divided into 4 experimental groups and an appropriate control group. The dura-

tion of the experiment in individual groups was: 13, 51, 102 and 204 days. The animals in the experimental groups were administered 40% ethyl alcohol in a dose of 3 g/kg body weight every day.

The microscopic appearance of the pituitary gland and its weight was evaluated and the microscopic sections of 10—12 μ thick were stained with hematoxylin and eosine and by the PAS method. The weight of the pituitary gland in groups of animals alcoholized the longest (III and IV) was significantly lower in comparison to the control value. In the pituitary glands of rats receiving ethyl alcohol for 51 days an increased amount of blood capillary vessels their widened light and an extravasation of blood into the interstitial tissue was observed. In the group in which alcohol was administered for the longest time an increase in the amount of basophilic cells and an increased activity of the PAS reaction in them was noticed in the microscopic pictures.

The mechanisms which could be responsible for the observed microscopic changes of the pituitary glands under conditions of long-lasting alcohol intoxication was discussed.