



zabijano, pobierając do dalszego badania mózgi i jądra. W mózgach metodą Chang'a (7) oznaczano poziom DA i NA, metodą Maikel i wsp. (16) — 5-HT i 5-HIAA. Metodą Lowe i wsp. (15) w modyfikacji Uchida i wsp. (18) — GABA.

### CZEŚĆ HISTOPATOLOGICZNA

Bezpośrednio po zabiciu szczurów pobierano do badania histopatologicznego i histochemicznego jądra i najądrza, które po oczyszczeniu utrwalano natychmiast w 10% obojętnej formalinie i oziębionym do 4°C płynie Bakera. Preparaty z blozków parafinowych barwiono za pomocą następujących metod:

- 1) hemalaunu i eozyiny;
- 2) impregnacji włókien srebrochłonnych wg Gomoriego;
- 3) barwienia wg Brostera i Vinesa na ziarnistości androgenne;
- 4) PAS-hematoksyliny wg Clermonta i Leblonda w celu różnicowania poszczególnych stadiów cyklu spermat- i spermiogenicznego.

Jednocześnie wykonano następujące odczyny histochemiczne za pomocą:

- 1) metody PAS na glikogen wg McManusa;
- 2) metody Feulgena na kwas dezoksyrybonukleinowy (DNA) wg Pearse;
- 3) metody Bracheta na wykrywanie kwasu rybonukleinowego (RNA) i dezoksyrybonukleinowego (DNA) wg Pearse;
- 4) odczynu na fosfatazę kwaśną (ACP-azę) wg Gomoriego;
- 5) odczynu na fosfatazę zasadową (ALP-azę) wg Gomoriego;
- 6) odczynu na adenozyotrójfosfatazę (ATP-azę) wg Wachsteina i Meisel;
- 7) odczynu na niespecyficzną esterazę (N—E) wg Barneta i Seligmana w modyfikacji Pearsona i Grose;
- 8) barwienia lipidów czerwieńią oleistą O wg Lillie;

Uzyskane wyniki przedstawiono w postaci średnich i opracowano statystycznie posługując się testem *t* Studenta.

### WYNIKI

Dawka Anticolu 70 mg/kg równa się 1/5 LD<sub>50</sub>, zastosowanie jej powoduje u samców zniesienie aktywności płciowej. Samce, mimo przebywania razem z samicami w okresie rui, nie wykazują żadnego zainteresowania seksualnego. Aktywność płciową oceniano na podstawie takich epizodów, jak:

- 1) zainteresowanie narządami płciowymi samicy;
- 2) liczba wspięć;
- 3) liczba wspięć z ruchami kopulacyjnymi.

Liczba tych objawów u samców grupy kontrolnej wynosi odpowiednio według kolejności podanych epizodów średnio 4, 2, 1. Zmianom w zachowaniu się zwierząt (tj. braku aktywności płciowej samców) towarzyszą zmiany w poziomie amin biogennych w mózgu. Obserwuje się znamienne obniżenie poziomu NA przy jednoczesnym podwyższonym poziomie 5-hy-

drokсыtryptofanu (5-HT) i kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA). Natomiast poziom DA i GABA obniżony jest w niewielkim stopniu w porównaniu do zwierząt grupy kontrolnej (tab. 1).

Tab. 1. Wpływ Anticolu na poziom GABA i amin biogennych w mózgu szczurów ( $\bar{x} \pm SE$  w  $\mu\text{g/g}$ )

The influence of Anticol (disulfiram) on levels of GABA and biogenic amines in the rat male brain ( $\bar{x} \pm SE$  in  $\mu\text{g/g}$ )

	NA	DA	5-HT	5-HIAA	GABA
Kontrola	0,604 $\pm$ 0,041	0,646 $\pm$ 0,043	0,625 $\pm$ 0,028	0,942 $\pm$ 0,035	661,2 $\pm$ 113,7
Anticol	0,483 $\pm$ 0,01	0,530 $\pm$ 0,066	0,736 $\pm$ 0,027	1,197 $\pm$ 0,046	545,4 $\pm$ 82,7
	p < 0,01		p < 0,01	p < 0,001	

#### WYNIKI BADAŃ

Badania, zarówno histopatologiczne, jak i histochemiczne wykazały brak jakichkolwiek zmian w gonadach męskich szczurów w stosunku do grupy kontrolnej. Dotyczyło to nabłonka nasieniotwórczego kanalików, który zachował pełną czynność spermato- i spermogeniczną oraz komórek gruczołu śródmiąższowego Leydiga.

Występujące u badanych zwierząt osłabienie aktywności płciowej po podawaniu doświadczalnym Anticolu nie jest związane z uszkodzeniem struktur komórkowych gonady męskiej (zarówno nabłonka plemnikotwórczego, jak i komórek Leydiga gruczołu śródmiąższowego).

#### OMÓWIENIE WYNIKÓW

Przedstawione wyniki wskazują, że Anticol wywołuje zahamowanie aktywności płciowej u samców. Zastosowana dawka Anticolu podawana była przez 30 dni, okres, w którym mogłaby, jak się wydaje, mieć działanie toksyczne na gonadę męską. Inspiracją do zastosowania takiej dawki Anticolu były spostrzeżenia z Przychodni Odwykowej dla alkoholików, którzy uskarżali się na całkowity zanik aktywności płciowej podczas przyjmowania Anticolu, a nawet po odstawieniu leku. Wydawało się celowe prześledzenie, czy zanik aktywności wynika z uszkodzenia morfologicznego gonady męskiej, czy jest wynikiem zmian w poziomie neuro-mediatorów w ośrodkowym układzie nerwowym.

Jak wynika z badań anatomopatologicznych, zastosowana dawka nie wywołuje zmian histopatologicznych i histochemicznych w gonadzie męskiej szczura. Zatem wydaje się, że zanik aktywności jest wynikiem za-

burzenia relacji pomiędzy katecholaminami a indoloaminami w ośrodkowym układzie nerwowym. Uzyskane wyniki wskazują na obniżenie poziomu NA i jednocześnie podwyższenie poziomu 5-HT i 5-HIAA. Stwierdzenia te są zgodne z doniesieniami innych autorów, którzy wykazali, że zastosowanie leków blokujących receptor noradrenergiczny (11), uszkodzenie *locus coeruleus* (2) i podanie inhibitorów  $\beta$ -hydroksylazy dopami nowej (12, 19) lub 6-hydroksydopaminy nasilają wzrost syntezy i obrót 5-HT w mózgu zwierząt doświadczalnych (9, 10).

Zastosowany przez nas Anticol zmniejsza poziom noradrenaliny na receptor, dając w efekcie hipofunkcję układu noradrenergicznego, co prawdopodobnie prowadzi do wyzwolenia się układu serotonergicznego spod hamującego wpływu układu noradrenergicznego. Między oboma układami istnieje ścisła współzależność, stąd hipofunkcja jednego prowadzi do hipofunkcji drugiego (13, 14). Te funkcjonalne proporcje między układem noradrenergicznym i serotonergicznym jeszcze bardziej są zarysowane ze względu na obniżony poziom DA, wprowadzie niezmienny, ale z przewagą ilościową na korzyść 5-HT. Prawidłową lub wzmożoną aktywność płciową obserwuje się w przypadku obniżonego poziomu 5-HT przy nie zmienionym poziomie DA, jak to się dzieje po podaniu zwierzętom PCPA, lub podwyższenie poziomu DA przy nie zmienionym poziomie 5-HT, jak obserwuje się po podaniu L-DOPA (3, 4). Oczywiście, zmiany poziomu amin dotyczą ośrodkowego układu nerwowego. Wydaje się, że osłabienie lub całkowity zanik aktywności płciowej po podawaniu Anticolu powoduje zwiększona aktywność układu serotonergicznego, a nie uszkodzenie gonady.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Aigner A. von., Hornykiewicz O., Lisch H. J., Springer A.: *Med. Pharmac. exp.* **17**, 576—585, 1967.
2. Blondaux C., Juge A., Sordet F., Chauvet G., Jouvot., Pujol J. F.: *Brain Res.* **50**, 101, 1973.
3. Borzęcki Z.: *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **27** Suppl., 69, 1975.
4. Borzęcki Z.: *Praca habilitacyjna* 1974.
5. Carlsson A., Lindquist M., Fuxe K., Hökfelt T.: *J. Pharm. Pharmac.* **18**, 60—62, 1966.
6. Carlsson A., Fuxe K., Hökfelt T.: *J. Pharm. Pharmac.* **19**, 481—453, 1967.
7. Chang C. C.: *Int. J. Neuropharmac.* **3**, 643—649, 1964.
8. Collins A. G. S.: *J. Pharm. Pharmac.* **17**, 526—527, 1965.
9. Edington N.: *J. Pharm. Pharmac.* **20**, 577—578, 1968.
10. Johnson G. A., Kim E. G., Boukma S. J.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **180**, 539, 1972.

11. Johnson G. A., Kim E. G.: *J. Neurochem.* **20**, 1761, 1973.
12. Kleinrok Z., Żebrowska I., Wielosz M.: *Neuropharmacology* **9**, 451—455, 1970.
13. Kostowski W., Samanin R., Bareggi S., Marc V., Garattini S., Valzelli L.: *Brain Res.* **82**, 178, 1974.
14. Kostowski W.: *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **27** Suppl., 15, 1975.
15. Lowe I. P., Robins E., Eyermam G. S.: *J. Neurochemistry* **3**, 8—9, 1958.
16. Maikel R. P., Cox R. H., Saillant I., Miller F. P.: *J. Neuropharmacol.* **7**, 275, 1968.
17. Maj J., Przegaliński E., Wielosz M.: *J. Pharm. Pharmac.* **20**, 247—248, 1968.
18. Uchida T., O'Brien R. D.: *Bioch. Pharmacol.* **13**, 725—727, 1964.
19. Żebrowska I., Kleinrok Z., Smolarz J.: *Dissert. Pharm. Pharmacol.* **23**, 33—39, 1971.

Otrzymano 9 XII 1978.

#### РЕЗЮМЕ

В исследовании проведенном на белых крысах-самцах (са 200 г) выявлено, что Антикол (Дисульфирам) применяемый в количестве 70 мг/кг в течение 30 дней уже на 5 день эксперимента вызывает выразительное снижение половой активности. Изменениям в поведении самцов сопутствуют изменения уровня биогенных амин в мозге. Наблюдается значительное повышение уровня 5-НТ и 5-Н1АА, а уровень NA уменьшается. Зато в гистопатологических и гистохимических исследованиях не обнаружено никаких изменений, относилось это к семяобразующему эпителию, канальцам и интерстициальным железам Лейдига.

Предполагается, что наблюдаемое уменьшение половой активности вытекает из повышенного уровня 5-НТ или также от увеличенного обмена тех амин, что указывает на повышенный уровень метаболита 5-Н1АА.

#### SUMMARY

It was shown that Anticol (70 mg/kg for 30 days) administered to white male rats, produced a marked decrease in the sexual activity from the fifth day of festing. This decrease in the sexual activity is accompanied by changes in the brain biogenic amine levels: there are considerable increases in 5-HT and 5-H1AA levels and decrease in NA level. However, histopathological and histochemical studies showed that there were no changes in the germinal epithelium and Leydig interstitial cells.

The reduction in the sexual activity may be the results of increased 5-HT level or 5-HT turnover.

