

Zakład Farmakologii, Instytut Patologii Klinicznej, Wydział Lekarski,
Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Zdzisław Kleinrok

Zbigniew BORZĘCKI, Jolanta REJOWSKA,
Eugeniusz JARZĘBOWSKI, Zofia ŚWIĘS

**Wpływ oksazepamu i diazepamu na zachowanie płciowe
oraz poziom GABA i amin biogennych w mózgu samców szczurzych**

Влияние оксазепамa и диазепамa на половую активность, а также на уровень ГАМК и биогенных амина в мозге самцов крыс

The Influence of Oxazepam and Diazepam on the Sexual Behaviour and Level of GABA Biogenic Amines in a Male Rat's Brain

W ostatnich latach stwierdzono wyraźny wpływ na aktywność płciową zwierząt doświadczalnych ośrodkowych struktur serotonergicznyc i dopaminergicznyc, mianowicie zaobserwowano, że obniżenie poziomu mózgowej 5-hydrokсытpыптаmyny (5-HT) lub podwyższenie mózgowej dopaminy wyraźnie zwiększa aktywność płciową szczurów (1, 2).

Do najpowszechniej stosowanych, a często nadużywanych leków należą środki kojące, wywierające wyraźny wpływ na ogólne zachowanie, (15), również na zachowanie płciowe. W świetle powyższego wydało się interesujące zbadanie wpływu oksazepamu i diazepamu, a więc najpopularniejszych leków kojących, na aktywność płciową.

MATERIAŁ I METODY

Badania przeprowadzono na szczurach, samcach szczepu Wistar (170—230 g). Zwierzęta podzielono na grupy po 10 zwierząt w każdej. Pochodne benzodwuazepiny (oksaзepam w dawkach 4 i 40 mg/kg oraz diazepam w dawce 4 mg/kg i.p.) podawano na 1 godz. przed testem łącznie z p-chlorophenyloalaniną (PCPA). PCPA w dawce 100 mg/kg i.p. poddawano przez okres 5 dni przed testem. Aktywność płciową oceniano 6 dnia, łącząc na 30 min. samce z samicami w okresie rui i licząc następujące epizody:

- 1) zainteresowanie się narządami płciowymi samic;
- 2) wspięcia;
- 3) wspięcia z ruchami kopulacyjnymi.

Następnie samce zabijano, pobierając do dalszego badania mózgi od 6 zwierząt najbardziej aktywnych płciowo, u których oznaczano poziom kwasu γ -aminomasłowego (GABA) (12) i amin biogennych (noradrenaliny, dopaminy) (3), 5-HT oraz poziom kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) (13). Wyniki zestawiono w tabelach i opracowano statystycznie testem t-Studenta.

WYNIKI

Pochodne benzodwiazepiny (oksazepam i diazepam) podawane były łącznie z PCPA w celu wykazania nasilającego lub obniżającego działania tych związków na aktywność płciową szczurów samców. PCPA podawana szczurom przez okres 5 dni w dawce 100 mg/kg wywołuje znamienny wzrost aktywności płciowej samców, co ujawniło się we wszystkich rejestrowanych epizodach. Łączne podanie oksazepam i diazepam w dawkach 4 mg/kg z PCPA powoduje nieistotne zmiany aktywności płciowej szczurów, natomiast oksazepam w dawce 40 mg/kg znosi całkowicie aktywność płciową samców (tab. 1).

Tab. 1. Wpływ pochodnych benzodwiazepiny (oksazepam 4 i 40 mg/kg i diazepam 4 mg/kg) podanych łącznie z PCPA na aktywność płciową samców szczurzych
Influence of benzodiazepine derivatives (oxazepam 4 and 40 mg/kg, diazepam 4 mg/kg) administered with PCPA on the sexual activity male rats

	Liczba zwierząt w grupie	Zainteresowanie narządami płciowymi	Wspięcia	Ruchy kopulacyjne
Grupa kontrolna	10	5 \pm 0,8*	5 \pm 0,5	3 \pm 0,6
PCPA	10	8 \pm 1,6	16 \pm 2,1	12 \pm 1,8
PCPA + oksazepam 4 mg/kg	10	10 \pm 1,3	19 \pm 2,7	16 \pm 2,26
PCPA + oksazepam 40 mg/kg	10	0 \pm 0,0**	0 \pm 0,0	0 \pm 0,0
PCPA + diazepam 4 mg/kg	10	7 \pm 1,1	15 \pm 1,8	14 \pm 1,5

* Porównanie z kontrolą — $p < 0,001$.

** Porównanie z PCPA — $p < 0,001$.

Aktywności płciowej, jaką obserwowano po podaniu pochodnych benzodwiazepiny i PCPA, towarzyszyły zmiany w poziomie amin biogennych w mózgu szczurów. PCPA — inhibitor hydroksylazy tryptofanowej — powodował znamienne obniżenie poziomu 5-HT i 5-HIAA w mózgu badanych zwierząt. Pochodne benzodwiazepiny łącznie z PCPA nasilały obniżający jego wpływ na poziom 5-HT, co widać wyraźnie po łącznym podaniu PCPA z oksazepamem w dawce 40 mg/kg i diazepamem (4 mg/kg). Po samym PCPA poziom 5-HT wynosi $0,112 \pm 0,01$ μ g/g tkan-

Tab. 2. Wpływ pochodnych benzodiazepiny (oksazepamu 4 i 40 mg/kg i diazepamu 4 mg/kg) i PCPA na poziom amin biogennych i GABA w mózgu samców szczurzych
Wartości wyrażone są w $\mu\text{g/g}$ świeżej tkanki

Influence of benzodiazepine derivatives (oxazepam 4 and 40 mg/kg; diazepam 4 mg/kg) on levels of biogenic amines and GABA in the rat male brain

The amine level is expressed in micrograms per gram of fresh tissue

	Liczba zwierząt w grupie	5-HT	5-HIAA	NA	DA	GABA
Grupa kontrolna	6	0,542 \pm 0,015	0,634 \pm 0,019	0,310 \pm 0,010	0,827 \pm 0,053	232,5 \pm 13,2
PCPA	6	0,112 \pm 0,01*	0,192 \pm 0,007	0,281 \pm 0,013	0,705 \pm 0,030	222,7 \pm 35,0
PCPA + oksazepam 4 mg/kg	6	0,099 \pm 0,012	0,245 \pm 0,010	0,343 \pm 0,030	0,653 \pm 0,016	228,0 \pm 7,72
PCPA + oksazepam 40 mg/kg	6	0,071 \pm 0,013**	0,209 \pm 0,004	0,273 \pm 0,028	0,690 \pm 0,011	120,6 \pm 17,4
PCPA + diazepam 4 mg/kg	6	0,086 \pm 0,005	0,186 \pm 0,002	0,293 \pm 0,031	0,687 \pm 0,007	185,6 \pm 33,0

* Porównanie z kontrolą — $p < 0,001$.

** Porównanie z PCPA — $p < 0,05$.

ki, a dodanie oksazepamu pogłębia obniżenie się poziomu 5-HT do wartości $0,071 \pm 0,013 \mu\text{g/g}$ tkanki. Zawartość noradrenaliny pod wpływem działania tych substancji jest zbliżona do wartości rejestrowanej u grupy zwierząt kontrolnych. W poziomie dopaminy obserwuje się wyraźną przewagę ilościową w stosunku do 5-HT u wszystkich zwierząt, które otrzymywały badane substancje. Poziom GABA obniżony jest znamiennej jedynie po oksazepmie w dawce 40 mg/kg, stosowanym razem z PCPA, pozostałe wartości nie różnią się istotnie od rejestrowanych u grupy zwierząt kontrolnych (tab. 2).

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Z przeprowadzonych badań wynika, że pochodne benzodwiazepiny podane łącznie z PCPA w niewielkim stopniu (nieznacznie) nasilają aktywność płciową samców szczurzych. Aktywności tej towarzyszą zmiany w poziomie 5-HT w mózgu zwierząt. Poziom 5-HT po łącznym podaniu oksazepamu i diazepamu w dawce 4 mg/kg jest niższy niż po samym PCPA. PCPA znamiennej obniża poziom 5-HT w mózgu i, jak to zostało stwierdzone między innymi w naszym Zakładzie, stan taki wywołuje u szczurów zwiększoną aktywność płciową. Może to wynikać zarówno z obniżonego poziomu 5-HT, jak i ze zmniejszonego obrotu tej aminy, co byłoby zgodne z doniesieniami wielu autorów (5, 16), którzy podają, że pochodne benzodwiazepiny zmniejszają obrót 5-HT w mózgu szczurów. Inni autorzy sugerują (4, 9, 10, 11), że pochodne benzodwiazepiny mogą stymulować czynność neuronów zawierających GABA, podwyższając tą drogą uwalnianie GABA na zakończeniach neuronów serotonergicznym, co prowadzi do zmniejszenia wydzielania we włóknach presynaptycznym 5-HT (6, 7, 8). Godnym podkreślenia jest fakt, że poziom dopaminy jest w znacznej przewadze ilościowej i funkcjonalnej w stosunku do 5-HT u zwierząt, które wykazywały zwiększoną aktywność płciową. Jak wykazano to w pracach przeprowadzonych w naszym Zakładzie, aktywacja układu dopaminergicznym prowadzi do zwiększonej aktywności płciowej (1, 2). Zmiany, jakie zachodzą pod wpływem stosowanych leków, znoszą lęk i to, jak się wydaje, jest dodatkowym czynnikiem zwiększającym aktywność płciową.

PIŚMIENNICTWO

1. Borzęcki Z.: Praca habilitacyjna 1974.
2. Borzęcki Z.: Pol. J. Pharmacol. Pharm. 27, Suppl., 69, 1975.
3. Chang C. C.: Int. J. Neuropharmac. 3, 643—649, 1964.

4. Cook L., Sepinwall J.: [w:] Mechanism of Action of Benzodizepines. Edited by Costa E., Greengard E., 1—28, 1975.
5. Costa E., Quidotti A., Mao C. C., Suria A.: *Life Sciences* 17, 187—186, 1975.
6. Curtis D. R., Lodge D., Johnston G. A. R., Brand S. J.: *Brain Research* 118, 344—347, 1976.
7. Geller I., Blum K.: *Eur. J. Pharmacol.* 9, 319—324, 1970.
8. Grundström R., Holmberg G., Ledermann H., Livstedt B.: *Psychopharmacology* 54, 165—169, 1977.
9. Haffley W. E.: *Agents and Actions* 7/3, 353—359, 1977.
10. Keller H. H., Schaffner R., Haefely W.: *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 294, 1—7, 1976.
11. Kleinrok Z., Kolasa K., Szurska G.: (w druku) 1979.
12. Lowe I. P., Robins E., Eyermam G. S.: *J. Neurochemistry* 3, 8—9, 1958.
13. Maikel R. P., Cox R. H., Saillant I., Miller F. P.: *J. Neuropharmacol.* 7, 275, 1968.
14. Marquies D. L., Stein L.: *Psychopharmacologia* 13, 74—80, 1968.
15. Ostrowskaja Ru i wsp.: *Biull. Eksp. Biol. Med.*, 82 (9), 1073—1076, Sep. 1976.
16. Polc P., Mohler H., Haefely W.: *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 284, 319—337, 1974.

Otrzymano 9 XII 1978.

РЕЗЮМЕ

Исследования проведены на белых крысах-самцах. Производные бензодиазепина (оксазепам в количестве 4 и 40 мг/кг, диазепам в количестве 4 мг/кг) вводились внутривенно за час перед экспериментом, животным, которые до этого в течение 5 дней получали также внутривенно РСРА. Половая активность самцов определялась на основе 30-минутного их контакта с самками с течкой. Затем самцы убивались и для дальнейших исследований брался мозг, в котором определялся уровень ГАМК и биогенных аминов.

Из проведенных опытов следует, что производные бензодиазепина введенные совместно с РСРА в незначительной степени увеличивают половую активность, вызванную перед этим только РСРА. Эта активность сопровождается изменениями уровня 5-НТ. Наблюдается большее уменьшение уровня 5-НТ после совместного введения бензодиазепина и РСРА нежели после инъекций только РСРА.

Производные бензодиазепина, как следует из многих сообщений должны уменьшать обмен 5-НТ в мозге крыс. Однако другие авторы считают, что эти производные стимулируют действие нейронов содержащих ГАМК, что может вести к уменьшению выделения в пресинаптических волокнах 5-НТ. Существенным является подчеркивание факта, что уровень допамина находится в значительном количественном и функциональном превосходстве по отношению к 5-НТ. Этот факт, а также изменения происходящие под влиянием примененных лекарств, вызывающих снижение стресса, свидетельствуют о том, что этот фактор усиливает половую активность животных.

SUMMARY

The experiments were carried out on male white rats. The animals pretreated with PCPA for five days were administered intraperitoneal injections of benzodiazepine derivatives (diazepam — 4 mg/kg; oxazepam 4 and 40 mg/kg) one hour before the test. Sexual activity was measured for 30 min with females (oestrus) afterwards the males were decapitated, the brains removed in which levels of GABA and biogenic amines were determined.

The results indicate that combined treatment with benzodiazepine derivatives and PCPA moderately enhance the sexual activity of the males in comparison with that after PCPA alone. This moderate enhancement in the sexual activity is accompanied by a more pronounced decrease in 5-HT level in the case of combined treatment with benzodiazepines and PCPA when compared with PCPA — treated group only.

There are many reports that benzodiazepine derivatives reduce 5-HT turnover in the rat brain. However some data exist that these drugs may stimulate the activity of GABA-ergic neurons and finally lead to the reduction of the presynaptic 5-HT release. It is also worth stressing that the dopamine level prevails quantitatively and functionally over that of 5-HT. These facts and anti-anxiety action of benzodiazepines may be the substantial reasons for increasing sexual activity.