

Zakład Higieny Ogólnej. Instytut Medycyny Społecznej. Akademia Medyczna w Lublinie

Kierownik: doc. dr hab. Zbigniew Borzęcki

Katedra i Zakład Patomorfologii z Pracownią Mikroskopii Elektronowej i Fluorescencyjnej. Akademia Medyczna w Lublinie

Kierownik: prof. dr hab. Daniel Chibowski

Zbigniew BORZĘCKI, Franciszek WOŹNIAK, Zofia ŚWIĘS

### Assessment of Long-lasting Effect of Various Doses of Sinequan on Microstructure of the Male Gonad of the White Rat

Ocena przewlekłego wpływu różnych dawek Sinequanu na mikrostrukturę gonady męskiej  
szczura białego

Оценка продолжительного воздействия различных доз Синеквана на микроструктуру  
мужской половой железы белой крысы

Patients reporting at sexual health centres announce the instability of their sexual activity as a serious matter. These complaints are the subject of research with reference to ethiology as well as to certain therapeutic procedure with the aim of decreasing or eliminating detrimental symptoms.

On their reporting at sexual health centres, these patients were prescribed Sinequan in everyday dose of 10 and 25 mg for 1 month. The patients were requested to pay attention, in the course of taking this medicine, whether the symptoms of their sexual instability or other symptoms accompanying this phenomenon, were being lessened or eradicated. This kind of test involved 58 men aged 25–45. Among these, 24 patients observed a remarkable improvement with reference to sexual activity which resulted in higher frequency of intercourse and more frequent morning erections, as well as better mood and feeling. While analyzing the main symptoms accompanying the sexual instability in these 24 men, there have been reported the following, most frequently occurring complaints: weakening of the sexual activity, weakening of libido, instability in sleep, the feeling of self-discontent, and vegetative disorders like the lose of hunger and intestinal complaints. After the anamnestic data have been analysed it seems that these patients have been suffering from latent depression (1, 3, 5, 7).

The healing influence of administering Sinequan to men complaining of sexual disorders may be ascribed to double result of this medicament. Firstly, the

improvement of sexual activity was probably due to the antidepressive effect of Sinequan (2, 6, 8). Secondly, it eradicated fear, a symptom which accompanies not only patients with latent depression but others with the weakened potency. Sinequan is administered to men for a longer period of time and in various doses (4). There has been a necessity to check whether this medicament does not result in morphological changes in the male gonad of the white rat.

## MATERIALS AND METHODOLOGY

Experiments included 40 white rats of Wistar race. The animals were divided into 4 groups: the first was being administered 0.5% of tylosis (control group); the second was being given Sinequan in doses of 5 mg/kg of body weight; the third was receiving Sinequan in doses of 10 mg/kg and the fourth — in doses of 15 mg/kg of body weight, all in the course of 2 months.

The rats were decapitated. Collected testicles with epididymis were immediately preserved in 10% indifferent formaline and Baker's liquid cooled to 4°C. The unpreserved fragments of the testicle were solidified in kerosene ether and cut, after freezing, in kriostat under the temperature of -20°C.

Sections from paraffine cubicles were coloured by the following methods:

- 1) hemalaun and eosine;
- 2) colouring by the Broster and Vines method to discover the androgenic granulates in the cells of the Leydig interstitian gland;
- 3) PAS-hematoxiline by Clermont and Leblond to differentiate the particular phases of the semiferous epithelium cycle.

Simultaneously, there were made the following histochemical reactions to investigate more closely possible histoenzymatic changes:

- 1) the PAS method because of glycogen after McManus;
- 2) Feulgen's method against DNA deoxyribonucleic acid according to Pearce;
- 3) Brachet's method to determine RNA ribonucleic acid and DNA deoxyribonucleic acid according to Pearce;
- 4) reaction to the acid alkalic phosphatase according to Gomori;
- 5) reaction to nonspecific esterase accordind to Barnet and Seligman and modified by Pearson and Grose;
- 6) lipid colouring with the red oil according to Lillie;
- 7) reaction to 3-B-ol steroid dehydrogenasis according to Allen and Wattenberg.

## RESULTS

Neither any deviations from the normal activity of the investigated histochemical reactions nor any histological changes in the control group and the two first experimental groups (receiving Sinequan in 5–10 mg/kg of body weight) have been observed.

Only centrically, weakly marked changes have been reported in the gonads of two rats receiving Sinequan in doses of 15 mg/kg of body weight. These changes have been notified only in singular seminiferous tubes and they concerned only some of the Leydig interstitian gland cells. In seminiferous tubes found just under

their own fibrotic tissue there has been notified the desquamation of unripe seminal epithelium cells towards the light from canaliculuses (Fig. 1). In one case there have been observed single tubes with the atrophy of seminiferous epithelium (Fig. 2) as well as the appearance of large multinucleous cells in the unchanged seminal tubes (Fig. 3).

## DISCUSSION

The observed histopathological changes in the male gonad of rats demonstrated a very low degree intensity. Such little deviations from the pattern in the histopathological picture is to be found in individual "clinically healthy" specimen and they are the proof of physiological and cyclic changes in semiferous epithelium.

Taking into consideration that in nearly all seminal tubes the spermatogenesis and spermatogenic processes have not been stopped and morphologically demonstrated activity of the Leydig interstitial cells has been disordered (the normal activity of 3- $\beta$ -ol steroid dehydrogenase; the presence of androgenous granulae in the cells), it may be concluded that the changes observed in the gonade are due to separate independent degenerative changes to some seminal tubes and are not the result of harmful effect of Sinequan on the male gonad. It is also supported by the presence of single individual large multinucleous cells (cellular) in the unchanged seminal tubes.

## REFERENCES

1. Ayd T. J. J.: Five to Fifteen Years Maintenance Doxepin Therapy. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **1** (1), 53, 1986.
2. Aceres J.: The Binding of Doxepin to Histamine  $H_1$ -receptors in Guinea-pig and Rat Brain. *Br. J. Pharmacol.* **84** (2), 417, 1985.
3. Bilikiewicz A., Chimiak-Drożdżowska E., Rymaszewska G.: Results in the Treatment of Depressive Syndromes with Once a Day Doxepin Doses Administered at Bedtime. *Psychiatria Pol.* **18** (2), 143, 1984.
4. Ciszewska-Popiołek B., Wysocka G.: Effect of Psychotropic Drugs Administered During Gestation on Histochemical Reaction in the Embryo Liver. *Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D* **35**, 251, 1980.
5. Grundström R., Holmberg G., Ledermann H., Livstedt B.: Sedative Properties of Doxepin in Comparison with Diazepam. *Psychopharmacol.* **54**, 165, 1977.
6. Khan H. C.: Mianserin and Doxepin in the Treatment of Outpatient Depression with Anxiety. *Br. J. Clin. Pharmacol. Suppl.* **213**, 1983.
7. Kostowski W., Pużyński S. [red.]: *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. PZWL, Warszawa 1980.
8. Woody G. E.: The Use of Antidepressant with Methadone in Depressed Maintenance Patients. *Ann. NY Acad. Sci.* **398**, 120, 1982.

## STRESZCZENIE

Zgłaszającym się do Poradni seksuologicznej pacjentom podawano Sinequan w dawce codziennej 10 mg lub 25 mg przez okres 1 miesiąca. Polecono tym pacjentom, by zwrócili uwagę w czasie zażywania tego leku, czy niewydolność płciowa albo inne objawy towarzyszące temu stanowi zmniejszały się lub cofnęły. Próbie takiej poddano 58 mężczyzn w wieku 25–45 lat. Z tej liczby 24 pacjentów zauważyło znaczną poprawę w zakresie czynności płciowej, co wyrażało się zwiększoną częstotliwością stosunków, poprawą nastroju i samopoczucia.

Analizując główne objawy, jakie towarzyszyły niewydolności płciowej u tych 24 mężczyzn, stwierdzono, że najczęściej powtarzającymi się skargami pacjentów było: osłabienie aktywności płciowej, osłabienie libido, zaburzenie snu, uczucie niezadowolenia z siebie, zaburzenia wegetatywne (utrata łaknienia, dolegliwości jelitowe). Po przeanalizowaniu danych anamnestycznych wydaje się, że pacjenci ci cierpieli na depresję utajoną. W leczeniu tego typu zaburzeń Sinequan mężczyznom podawany jest przez dłuższy okres i w różnych dawkach.

Zaistniała konieczność sprawdzenia, czy lek ten powoduje zmiany morfologiczne w gonadzie męskiej. Doświadczenia przeprowadzano na szczurach białych. W badaniach anatomopatologicznych nie obserwowano żadnych odchyśleń od normy w aktywności badanych odczynów histochemicznych, a także nie stwierdzono żadnych zmian histologicznych.

## РЕЗЮМЕ

Пациентам Сексологической консультации назначали Синекван в дозах 10 мг или 25 мг в сутки на протяжении одного месяца. Этим пациентам рекомендовали обращать внимание в период приема препарата уменьшились ли признаки или отступили симптомы половой недостаточности. Всего исследовано 58 мужчин в возрасте 25–45 лет. Из них 24 заметили значительное улучшение в области половой деятельности, что нашло отражение в повышении частоты половых сношений, улучшении настроения и самочувствия.

Анализ главных симптомов, связанных с половой недостаточностью 24 мужчин показывает, что наиболее часто повторяющимися жалобами пациентов были: уменьшение половой активности, снижение либидо, нарушения сна, чувство недовольства самим собой, вегетативные нарушения (потеря аппетита, кишечные расстройства). Анализ данных, полученных по анамнезу, позволяет судить, что эти пациенты страдали скрытой депрессией. Для лечения такого типа нарушений мужчинам назначают прием Синеквана на протяжении продолжительного времени и разные дозы этого лекарства.

Возникла необходимость проверить не вызывает ли Синекван морфологических изменений в мужской половой железе белой крысы. Анатомопатологические исследования не обнаружили никаких отклонений от нормы в активности исследуемых гистохимических реакций, также не наблюдались никакие гистологические изменения.

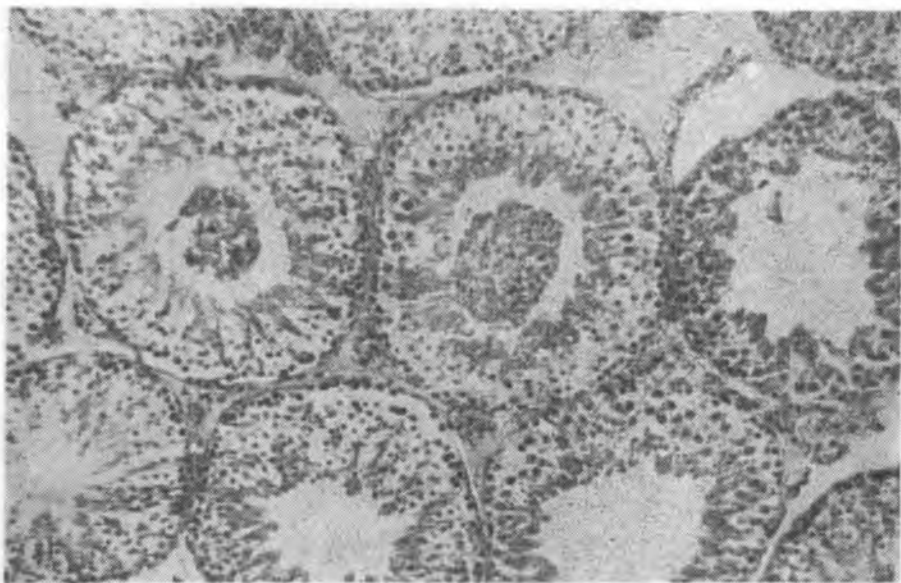


Fig. 1. Desquamation of the unripe seminal epithelium cells towards the light from winding tubes. Colouring: hematoxiline and eosine. Magn. 100×

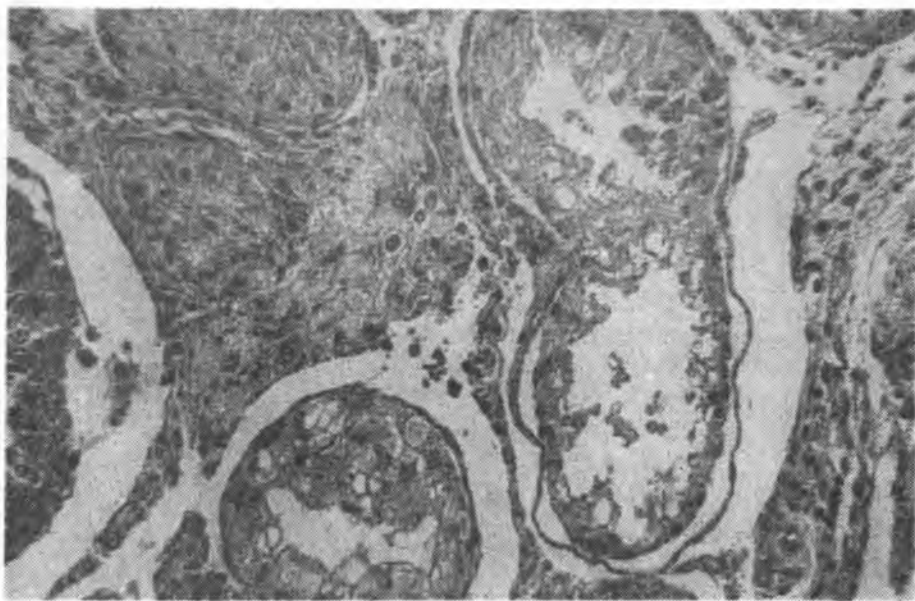


Fig. 2. Atrophy of semiferous epithelium of seminal tulos as well as of the Leydig interstitian gland cells. Colouring: hematoxiline and eosine. Magn. 100×

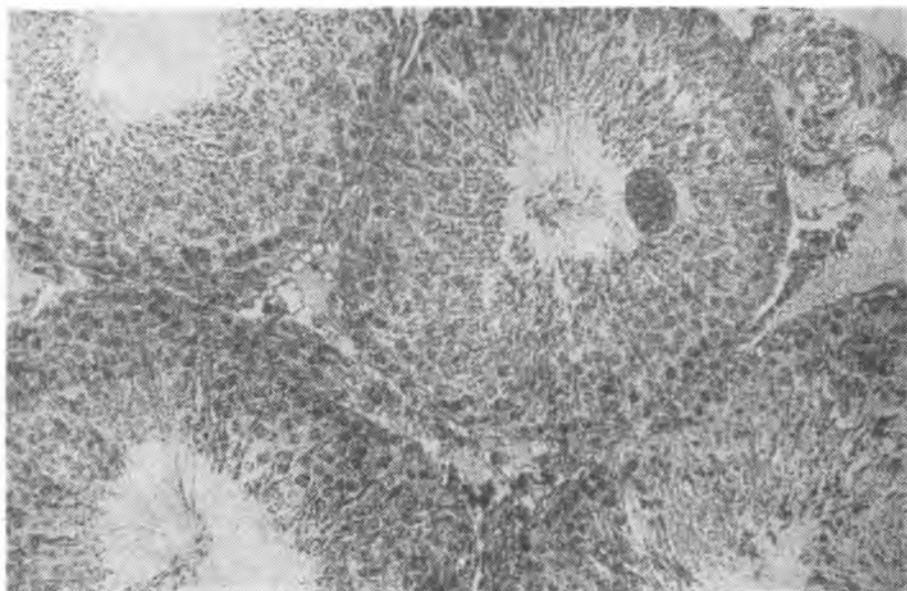


Fig. 3. Close-up of a single are cell (syncytial) in the light of unchanged winding tube without chauges in semiferous epithelium. Colouring: hematoxiline and eosine.  
Magn. 120×



ANNALES UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA

---

Nakład 600 egz. + 25 nadb., ark. wyd. 17, ark. druk. 12,8 + 54 gtr. wkł. kred. Papier druk. sat. kl. III B1, 80 g  
Oddano do składu w kwietniu 1989 r., podpisano do druku w sierpniu 1989 r. wydrukowano w październiku 1989 r. Cena zł 850,--

---

Skład, łamanie i diapozytywy: „Versus” Sp. z o.o., Lublin, ul. Złota 2  
Kopia, druk i oprawa Zakład Poligraficzny Politechniki Lubelskiej, zam. 220/89



ANNALES  
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA  
LUBLIN — POLONIA

VOL. XLI

SECTIO D

1986

12. Z. Jasińska: Polonica pracowników naukowych Akademii Medycznej w Lublinie ogłoszone w latach 1979–1983. Część II. Polonica w książkach.  
Polish Papers of Research Workers of Medical Academy in Lublin Published Abroad in 1979–1983. Part II. Papers in Books.
13. Z. Prasał, T. Borkowski, P. Paluszkievicz: Oddziaływanie jonów manganu (II) z DNA *in vitro*.  
Interaction of Manganese (II) Ions with DNA *in vitro*.
14. M. Semczuk, M. Łopucka: Evaluation of Cervix Condition According to Bishop Score in Post Term Pregnancy.  
Ocena stanu szyjki macicy według skali Bishopa w ciąży po terminie porodu.
15. D. Kucharska, G. Chodorowska, J. Urban: Retrospektywna ocena wyników leczenia bielactwa nabytego u chorych w Klinice Dermatologicznej AM w Lublinie w latach 1976–1985.  
Retrospective Evaluation of Vitiligo Treatment Results in the Patients Treated in the Dermatological Clinic of the Medical Academy in Lublin in 1976–1985.
16. M. Latański, D. Obuchowska: Ultrastruktura komórek wydzielniczych gruczołów opuszkowo-cewkowych szczura przy zahamowaniu czynności gonadotropowej przysadki mózgowej w warunkach doświadczalnych.  
Ultrastructure of Secretory Cells of Bulbo-urethral Glands in the Case of Inhibition of Gonadotropic Function of Pituitary Body in Experimental Conditions.
17. S. Bryc: Jonowe i niejonowe środki cieniujące.  
Ionic and Non-ionic Contrast Media.
18. J. Woźnica: Obrazowanie techniką USG i KT wewnątrzczaszkowych procesów chorobowych u niemowląt.  
Ultrasound and Computed Tomography Imaging of Intracranial Lesions in Infants.
19. G. Orlicz: Ocena komórek śluzowych przewodu pokarmowego u szczura poddanego doświadczalnemu stresowi.  
Estimation of Mucocytes of the Digestive Tract in Rat Exposed to the Experimental Stress.
20. J. Złomaniec: Obraz rentgenowski wapnicy trzustkowej i kamicy nerkowej.  
X-ray Picture of Pancreatic Calcification and Nephrolithiasis.
21. J. Kudejko, B. Lecewicz-Toruń, M. Chibowska, D. Tyszlukiewicz, L. Kuczyńska, B. Nestorowicz: Leczenie łuszczycy dawką rumieniową cygnolini i naświetlaniami promieniami UVA.  
Treatment of Psoriasis with Erythema Dose of Cignolini and UVA.
22. M. Sanecka-Obacz: Białka rybosomalne mózgu i wątroby w ontogenezie kurcząt.  
Ribosomal Proteins from Brain and Liver During Ontogenesis of Chicken.
23. B. Ciszewska-Popiołek, E. Borowik: Investigations of the Influence of Mefenamic Acid on Histochemical Reactions in the Mucous Duodenal Membrane.  
Badania nad wpływem kwasu mefenaminowego na odczyny histochemiczne w błonie śluzowej dwunastnicy.



Adresse:

UNIWERSYTET MARIi CURIE-SKŁODOWSKIEJ		
BIURO WYDAWNICTW		
Plac Marii		
Curie-Skłodowskiej 5	20-031 LUBLIN	POLOGNE

Cena zł 850,-