

A. JURAND

Akad. Medyczna, Kraków

Hamowanie gonadotropowej funkcji przysadki mózgowej przy pomocy *Lithospermum officinale* L.

Współczesna endokrynologia znajduje coraz to powszechniejsze zastosowanie w naukach lekarskich, weterynaryjnych a także i w zootechnice. Dla wszystkich tych dziedzin równie ważne znaczenie ma dostarczanie w razie potrzeby odpowiednich hormonów, jak i z drugiej strony hamowanie ich wydzielania. W przypadkach nadczynności jakiegoś gruczołu do niedawna metoda częściowego usuwania go była właściwie jedyna. Od czasu jednak odkrycia połączeń chemicznych hamujących czynność tarczycy, które zresztą znalazły również częściowe zastosowanie w zootechnice, otworzyło się nowe pole do badań. Obecnie już, oprócz ciał chemicznych blokujących syntezę tyroksyny w gruczole tarczowym znamy także i aloksan hamujący wydzielanie insuliny przez wysepkę trzustkowej.

Podobnie jak i innych gruczołów dokrewnych wewnątrzwydzielnicza funkcja przedniego płata przysadki mózgowej była do niedawna niedostępną dziedziną dla bodźców chemicznych względnie dla leków. Wyjątek w tym względzie stanowiły tylko sole miedziowe i pikrotoksyna, które podane pozajelitowo wywołują u królików jajeczkowanie za pośrednictwem oddziaływania na system nerwowy, a następnie na wydzielanie gonadotrofin.

Dopiero w r. 1945 (1) pojawiła się w literaturze naukowej myśl o zastosowaniu preparatów z roślin należących do rodzaju *Lithospermum* do badań nad hamowaniem funkcji gruczołów płciowych oraz nad zmianą czynności dróg rodnych. Myśl ta zawdzięcza swój początek medycynie ludowej amerykańskich Indian stanu Nevada, którzy używają od dawna wywarów z korzenia *Lithospermum ruderale* jako czynnika antykoncepcyjnego względnie jako leku przeciw nadmiernym krwawieniom okresowym. E. M. Cranston (1) wykazała w swojej pracy, że wskutek podawania dostępnego wyciągów alkoholowych z tej rośliny następuje u myszy nieregularność lub zupełne zahamowanie cyklów rujowych oraz obniżenie płodności. Ponieważ myszy poddane działaniu wyciągów wykazywały uwstecznienie narządów płciowych, lecz reagowały normalnie na hormony estrogenne i na gonadotrofiny, Cranston wysnuła przypuszczenie, że *Lithospermum ruderale* działa przeciwgonadowo za pośrednictwem hamowania funkcji gonadotropowej przedniego płata przysadki mózgowej.

Następnie wykazano, że w roślinie tej występuje ciało o niezupełnie jeszcze ustalonej strukturze chemicznej, które posiada wpływ na funkcję

fizjologiczną gonad. Przypuszczenie E. M. Cranston, że punktem zadziałania *Lithospermum ruderale* nie jest sama gonada, lecz przedni płat przysadki mózgowej, zostało potwierdzone późniejszymi pracami (2,3,4,5), które dostarczyły dalszych dowodów przemawiających za takim właśnie mechanizmem działania.

W ten sposób *Lithospermum ruderale* okazało się pierwszym znanym czynnikiem farmakodynamicznym o bezpośrednim działaniu przeciwprzysadkowym hamującym wydzielanie gonadotrofin i prawdopodobnie także tyreotrofiny (6). Działanie *Lithospermum ruderale* na wydzielanie innych hormonów przedniego płata przysadki mózgowej nie zostało dotychczas opracowane.

Badania nad hamowaniem czynności przysadkowej przy pomocy *Lithospermum* mogą niewątpliwie mieć duże znaczenie praktyczne. Zarówno bowiem w medycynie jak i w weterynarii istnieje szereg schorzeń, które mają swoje przyczyny w gonadotropowej nadczynności przedniego płata przysadki mózgowej.

Badania doświadczalne

Jako zasadniczy cel niniejszej pracy postawiłem sobie zadanie zbadania czy roślina krajowa *Lithospermum officinale* L. ma zdolność działania przeciwgonadowego podobnie do działania *Lithospermum ruderale* oraz czy działanie to można przypisać wpływowi na wewnątrzwydzielniczą czynność przysadki mózgowej.

Materiał roślinny uzyskałem z hodowli ogrodowej w latach 1950 i 1951 na terenach Akademii Medycznej w Rokitnicy Bytomskiej. Prace doświadczalne zaś wykonałem w Zakładzie Biologii Krakowskiej A. M. Po zbiorze roślin dokonywanym w obydwu latach na początku września i po wysuszeniu ich w cieniu, w miejscu przewiewnym, dzieliłem rośliny na części nadziemne i korzenie. Następnie surowiec został sproszkowany przy czym stosowałem go doustnie oraz w formie wyciągów.

S p o r z ą d z a n i e w y c i ą g ó w. Do sporządzania wyciągów użyłem zmodyfikowanej metody Seemana i Granta (7). Sproszkowany surowiec (części nadziemne lub korzenie) poddawałem maceracji w temperaturze pokojowej przez 24 godziny, używając dwukrotnej ilości wody w stosunku do wagi surowca. Po oddzieleniu maceratu pozostały surowiec poddawałem powtórnej ekstrakcji przez naparzenie gotującą wodą destylowaną w ilości 2/3 pierwotnej ilości surowca. Po upływie 24 godzin oddzielałem wyciąg od surowca i łączyłem z uprzednio otrzymanym maceratem. Po przesączeniu otrzymany wyciąg zagęszczałem pod zmniejszonym ciśnieniem (30 mm Hg) do 1/6 pierwotnej objętości. W ten sposób otrzymany płyn gęstości syropu zadawałem następnie czterema objętościami absolutnego alkoholu metylowego. W wyniku otrzymywałem osad, który po odsączeniu ponownie rozpuszczałem w możliwie małej ilości wody. Celem dalszego uwolnienia wyciągu od ciał balastowych uzyskany roztwór wodny osadu otrzymanego przez wytrącenie alkoholem metylowym zadawałem stopniowo acetonem uzyskując w momencie osiągnięcia 75% acetonu substancję stałą barwy jasnobrunatnej, która po zupełnym wysusze-

niu była dobrze rozpuszczalna w wodzie. Wydajność tak otrzymanego suchego preparatu wynosiła 4,6 g z 1 kg proszku części nadziemnych a 7,6 g z 1 kg proszku korzenia. Ekstrakty te rozpuszczałem w wodzie w stosunku 3:100 (z części nadziemnych) lub 5:100 (z korzeni) i stosowałem w formie zastrzyków podskórnych.

Jako materiału zwierzęcego używałem samic i samców szczura białego, oraz samców myszy białej. Zwierzęta pochodziły z hodowli laboratoryjnej Zakładu Biologii w Krakowie.

B a d a n i a h i s t o l o g i c z n e. Jako płyn utrwalający stosowałem roztwór Stiewego. Do barwienia skrawków stosowałem w badaniach przysadki mózgowej metodę azanową, do pozostałych narządów barwienie hematoksyliną i eozyną. Rozmazy pochwove barwiłem wodnym roztworem błękitu metylenowego.

Badania prowadzone w niniejszej pracy podzieliłem na następujące grupy:

G r u p a I. W grupie tej badania dotyczyły wpływu sproszkowanych roślin oraz wyciągów na czynność gonady samiczej dojrzałych szczuryc. Jako materiału zwierzęcego używałem w tej grupie doświadczeń samic szczura białego w wieku 4 — 6 miesięcy. Pełny cykl rujowy tych zwierząt przebiegał regularnie i trwał 4 doby. *Lithospermum officinale* stosowałem początkowo doustnie w formie proszku z suszonych korzeni, a poza tym podskórnie jako wyciągi z części nadziemnych względnie z korzeni. Do podawania doustnego stosowałem mieszaninę złożoną z 25% proszku *Lithospermum*, z 25% mąki pszennej i 50% ogrubnie mielonego ziarna pszenicy zarobionego każdorazowo wodą na ciasto. Pokarm ten podawałem zwierzętom w nadmiarze przez 30 i 50 dni. Z obliczeń spożycia tej mieszaniny wynika, że jedna szczurzyca zjadała w ciągu doby 8 — 10 g proszku *Lithospermum*. Do badania wpływu doustnego podawania *Lithospermum officinale* użyłem łącznie 24 samic szczura białego.

Przy podawaniu podskórnym wyciągów stosowałem dawkę dzienną 30 mg wyciągu z części nadziemnych w 1 ml wody destylowanej, co odpowiadało około 6,5 g suchych części nadziemnych, względnie 50 mg suchego wyciągu z korzenia w 1 ml wody destylowanej, czyli około 6,5 g suchego korzenia. Wstrzykiwania robiłem podskórnie przez 30 dni.

Wpływ *Lithospermum* oceniałem na podstawie kontroli mikroskopowej codziennie pobieranych rozmazów pochwowych a ponadto na podstawie badania makroskopowego i histologicznego jajników, macicy i przysadki mózgowej. W celu stwierdzenia, czy wyciągi podawane w podskórnych zastrzykach nie wywierają jakichkolwiek toksycznych ubocznych wpływów, badałem u niektórych samic temperaturę ciała w odbycie. Do badania wpływu zastrzyków wyciągów w tej grupie doświadczeń użyłem łącznie 12 samic.

G r u p a II obejmowała doświadczenia nad wpływem *Lithospermum officinale* na dojrzewanie samic szczura białego. Jako materiału zwierzęcego używałem niedojrzałych samic szczura białego rozpoczynając podawanie wyciągów w 35 dniu życia. Badania były prowadzone na 6 grupach samic, z których każda złożona była z 4 zwierząt pochodzących z jednego miotu. Począwszy od 25 dnia życia, tj. 10 dni przed rozpoczęciem

wstrzykiwania wyciągów badałem codziennie rozmazy pochwowe i używałem do doświadczeń tylko takich samic, które do wstrzykiwania nie jajczkowały, co poznawałem po stale utrzymującym się *dioestrus* w ciągu tych 10 dni. W dniu rozpoczęcia doświadczenia zabijałem jedną samicę danej grupy w celu zapoznania się ze stanem histologicznym narządów rozrodczych i przysadki mózgowej. W czasie podawania zastrzyków rozmazy pochwowe pobierałem nadal codziennie, a wstrzykiwanie kontynuowałem tak długo, aż u zwierząt kontrolnych, tj. tych, które zastrzyków nie otrzymywały, powtórzyły się trzy pełne cykle rujowe. Było to dowodem, że u kontroli minął okres dojrzewania płciowego. *Lithospermum officinale* podawałem codziennie po 0,5 ml 5% roztworu suchego wyciągu z korzenia (4 grupy zwierząt) lub w tej samej dawce co drugi dzień (2 grupy zwierząt). Wszystkie zwierzęta były codziennie lub co drugi dzień ważone w celu stwierdzenia ewentualnych różnic w przebiegu wzrostu.

G r u p a III obejmowała badanie wpływu *Lithospermum officinale* na czynność jąder dojrzałych osobników. Jako materiału zwierzęcego używałem w tej grupie doświadczeń dojrzałych samców szczura białego w wieku 5 — 6 miesięcy oraz samców myszy białej w wieku ponad 3 miesiące. *Lithospermum officinale* stosowałem w dwóch postaciach, mianowicie w formie proszku z suszonego korzenia doustnie oraz w formie wyciągu wodnego z korzenia w zastrzykach podskórnych. Doustnie podawałem proszek korzenia w takiej samej mieszaninie jak w grupie I przez 50, 100, 150 i 200 dni. Do tego celu użyłem 10 samców. W zastrzykach wyciągu z korzenia, robionych podskórnie codziennie przez 20 i 30 dni, dawka wynosiła 75 mg suchego wyciągu w 1,5 ml wody destylowanej. Samce myszy białej otrzymywały tylko zastrzyki wyciągów z korzenia co drugi dzień po 25 mg wyciągu w 0,5 ml wody podskórnie. W całej grupie III doświadczeń użyłem 8 samców szczura i 6 samców myszy do badania wpływu zastrzyków wyciągu z korzenia na dojrzałe samce. Po upływie oznaczonego czasu zwierzęta doświadczone i kontrolne zabijałem i pobierałem do badania histologicznego jądra, pęcherzyki nasienne oraz przysadkę mózgową. W czasie podawania *Lithospermum* sprawdzałem dodatkowo libido oraz zdolność do zapłodnienia doświadczalnych samców przez przetrzymywanie z samicami.

G r u p a IV obejmowała badanie wpływu *Lithospermum officinale* na dojrzewanie gonady samczej. Jako materiału zwierzęcego używałem młodych samców szczura białego. Doświadczenia prowadziłem na zwierzętach w wieku 50 dni na początku doświadczenia. Na początku każdego doświadczenia, które przeprowadzałem każdorazowo na grupach po 4 zwierzęta pochodzące z jednego miotu, zabijałem jednego samca celem ustalenia budowy histologicznej jądra i stadium jego dojrzałości. W tej serii doświadczeń użyłem łącznie 8 grup zwierząt po 4 sztuki każda. Z pozostałych trzech samców dwa otrzymywały zastrzyki wyciągu z korzenia w ilości 0,75 ml 5% roztworu co drugi dzień przez okres 30 dni. W ciągu tego czasu, podobnie jak w II grupie doświadczeń, zwierzęta doświadczone i kontrolne ważyłem co drugi dzień celem stwierdzenia ewentualnego wpływu *Lithospermum officinale* na wzrost. Po upływie 30 dni, tj. po podaniu 15 zastrzyków co drugi dzień, zabijałem obydwie zwierzęta do-

świadczalne oraz zwierzę kontrolne pobierając do badań histologicznych jądra, pęcherzyki nasienne oraz przysadkę mózgową. Przed utrwaleniem pobrane pęcherzyki nasienne i jądra ważyłem z dokładnością do 0,01 g.

W y n i k i

Doustne stosowanie proszku z suszonych części nadziemnych przez okres 30 lub 50 dni u dorosłych samic szczura białego nie dawało jednolitych i wyraźnych wyników. Jedynie dawała się zauważyć pewna nieregularność w przebiegu cyklów rujowych.

Znacznie bardziej wyraźne wyniki mogłem zaobserwować po podawaniu doustnym proszku z suszonych korzeni *Lithospermum officinale*, gdyż przeciętnie u co drugiej samicy następowało zupełne zahamowanie cyklów rujowych utrzymujące się przez cały czas podawania pokarmu z proszkiem z korzenia *Lithospermum officinale*. Po zaprzestaniu podawania proszku cykle rujowe powracały w ciągu pierwszego tygodnia do normy.

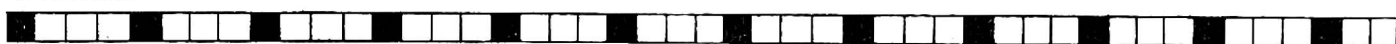
Najsilniej jednak działają wyciągi podawane w postaci zastrzyków podskórnych, przy czym nie zauważyłem żadnej szczególnej różnicy pomiędzy wyciągami z części nadziemnych rośliny i z korzeni. Zanikanie cyklów rujowych po wstrzykiwaniach następowało z reguły w kilka dni po rozpoczęciu doświadczenia i utrzymywało się tak długo, jak długo kontynuowałem podawanie zastrzyków. Powrót do normalnych cyklów rujowych następował w tym przypadku najdalej po 10 dniach od zaprzestania zastrzyków. Zmiany w cyklach rujowych przedstawiłem na poniższym schemacie (rys. 1).

B a d a n i a m o r f o l o g i c z n e. Makroskopowo widoczne są w jajnikach samic z zahamowanymi cyklami rujowymi pod wpływem zastrzyków wyciągów z *Lithospermum officinale* liczne ciała żółte, macica przedstawia cienką bladą cewkę, znacznie cieńszą aniżeli u samic zabitych w okresie międzyrujowym. Obraz histologiczny jajników po wstrzykiwaniu wyciągu z części nadziemnych względnie korzeni przez 50 dni w porównaniu z takim obrazem jajników samic kontrolnych zabitych w okresie międzyrujowym wykazywał brak dużych, dojrzałych pęcherzyków Graafa. Występowały jedynie pęcherzyki średniej wielkości i młode, a poza tym występowały ciała żółte normalnej wielkości (rys. 2). Macica badana histologicznie wykazuje budowę normalną, jednakże przekrój jej jest około 2 — 3-krotnie mniejszy aniżeli przekrój macicy samicy kontrolnej zabitej w okresie międzyrujowym (rys. 3). Przysadka mózgową barwioną metodą azanową wykazywała zwiększoną ilość komórek zasadochłonnych.

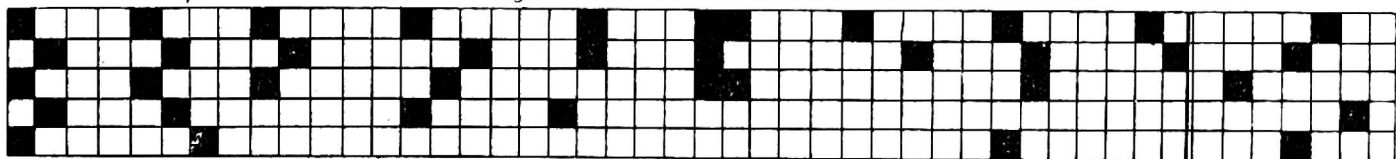
W grupie II doświadczeń stwierdziłem, że pod wpływem wstrzykiwania wyciągu z korzeni *Lithospermum officinale* następuje u młodych samic wybitne zahamowanie procesów dojrzewania płciowego. Obraz histologiczny jajników oraz macic odpowiadał we wszystkich szczegółach obrazowi jajników i macic niedojrzałych samic w wieku 35 dni. Natomiast jajniki samic tego samego wieku, które służyły jako kontrolne, były już zupełnie dojrzałe, bowiem w wyniku normalnie postępujących procesów rozwojowych wykazywały obecność dojrzałych pęcherzyków Graafa, obecność dużych świeżych ciałek żółtych, a macice tych zwierząt wykazywały stan

normalnego rozwoju (rys. 4, 5). Wzrost zwierząt doświadczalnych w tej serii doświadczeń przebiegał bez większych odchyłeń od wzrostu zwierząt kontrolnych. W przysadkach zwierząt doświadczalnych stwierdziłem zwiększoną ilość komórek zasadochłonnych.

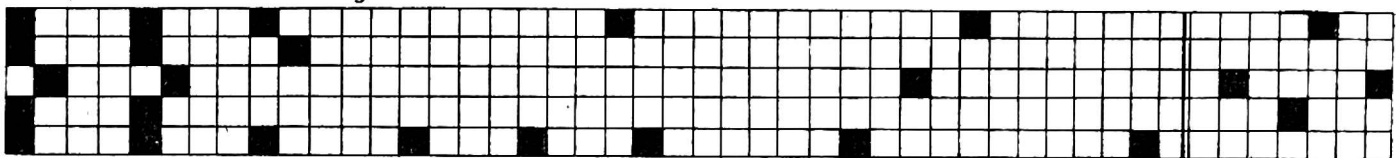
Kontrola



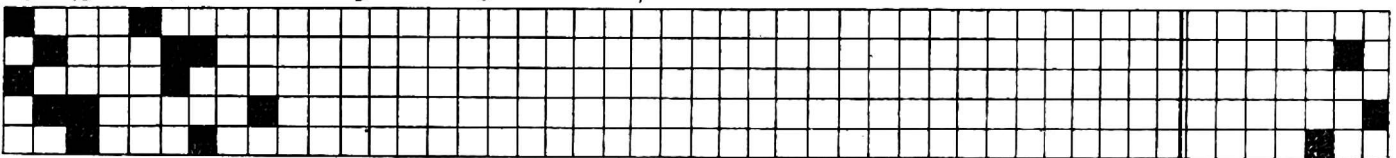
Proszek z części nadziemnych 8-10g dziennie doustnie



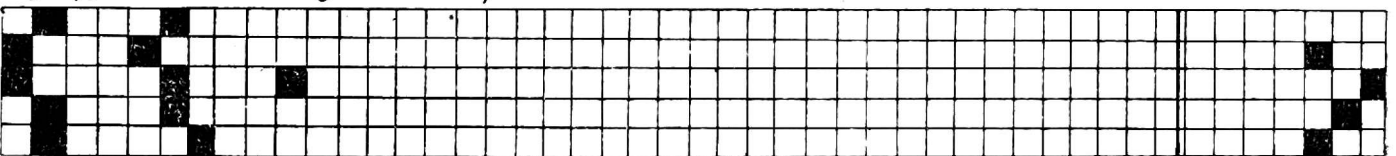
Proszek z korzeni 8-10g dziennie doustnie



Wyciąg z części nadziemnych 30mg dziennie podskórnie



Wyciąg z korzeni 50mg dziennie podskórnie



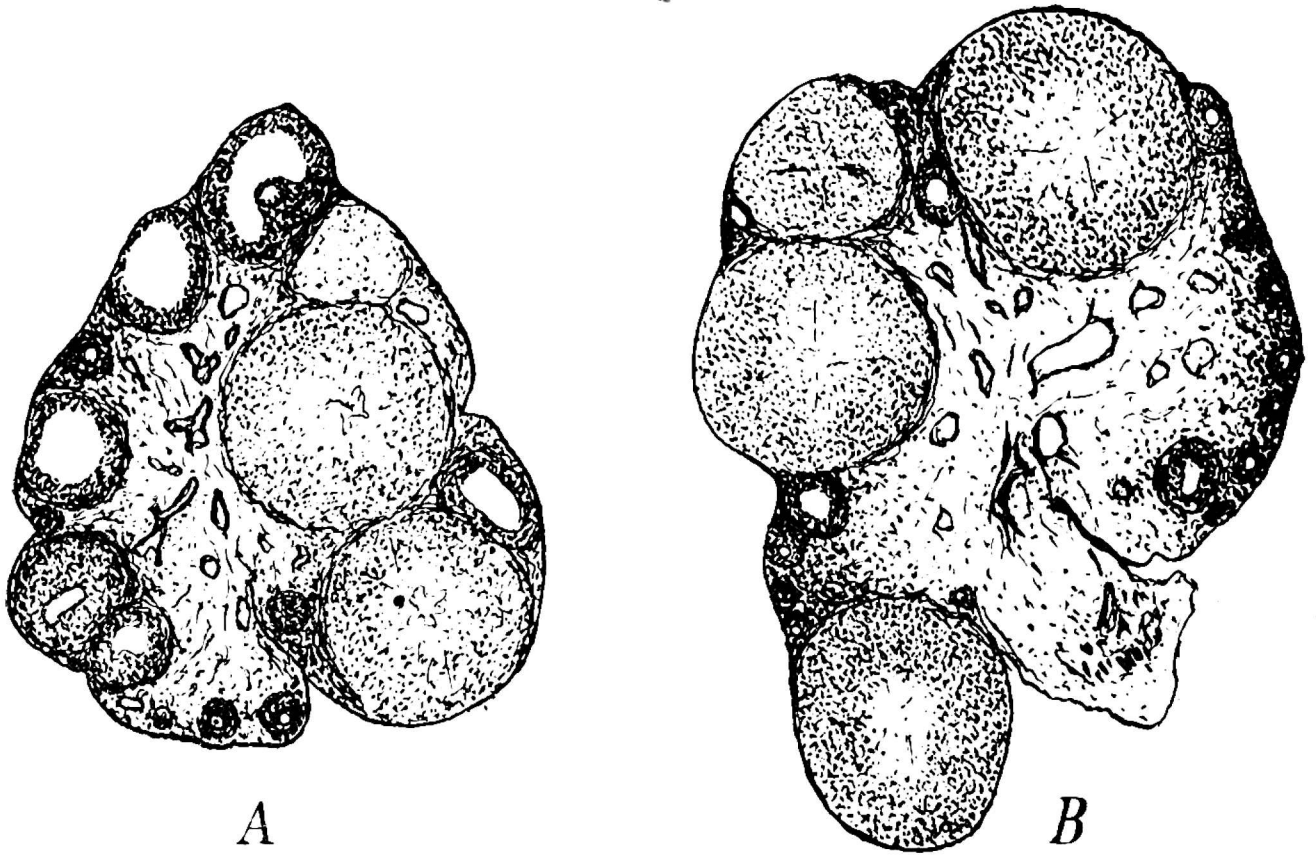
Rys. 1. Schemat przebiegu cykli rujowych u dojrzałych samic szczura białego pod wpływem różnych form *Lithospermum officinale*. Każde pole oznacza jeden dzień. Czarne pola oznaczają dzień pełnej rui. Do doświadczeń dobierano szczury o cyklach rujowych regularnych tak jak „Kontrola”. Gruba kreska z prawej strony oznacza dzień odstawienia *Lithospermum*.

Karmienie samców szczura proszkiem z suszonego korzenia *Lithospermum officinale*, jak również podskórne wstrzykiwanie wyciągu z korzenia nie wykazało dostrzegalnego wpływu na stan i czynność narządów rozrodczych. Brak było różnic w budowie histologicznej jąder, brak również zmian w libido zwierząt doświadczalnych jak również w ich zdolności do zapłodnienia. Jedynie tylko dało się dostrzec nieznaczne wzmożenie ilości komórek zasadochłonnych w przysadce u zwierząt traktowanych zastrzykami wyciągu z korzenia.

Dojrzałe samce myszy białej wykazały natomiast zmniejszenie wagi jąder średnio o 30 — 40% po 20 lub 30 dniach stosowania co drugi dzień po 25 mg wyciągu z korzenia w 0,5 ml wody destylowanej. Można było jednocześnie zauważyć pewne obniżenie się komórek nabłonka wydzielniczego w pęcherzykach nasiennych.

Doświadczenia w grupie IV wykazały, że wstrzykiwanie wyciągu wodnego *Lithospermum officinale* powoduje u młodych samców szczura

białego zahamowanie procesów rozwojowych w okresie dojrzewania płciowego. Budowa histologiczna jądra zwierząt, które otrzymywały co drugi dzień przez okres 30 dni podskórnie wyciąg *Lithospermum officinale* (= 15 zastrzyków), wykazywała stan taki, jak w jądrach zwierząt przed rozpoczęciem doświadczenia, podczas gdy u zwierząt kontrolnych tego samego wieku zachodzi już normalna spermatogeneza (mikrofot. 1 i 2).



Rys. 2. A — Jajnik dojrzałej samicy szczura białego zabitej w okresie międzyrurowym. B — Jajnik dojrzałej samicy szczura białego zabitej po 30 zastrzykach po 50 mg dziennie suchego wyciągu z korzenia L.o. Widoczny brak dużych dojrzałych pęcherzyków Graafa. Rysunki z mikrofotografii. Powiększenie około 17 X.

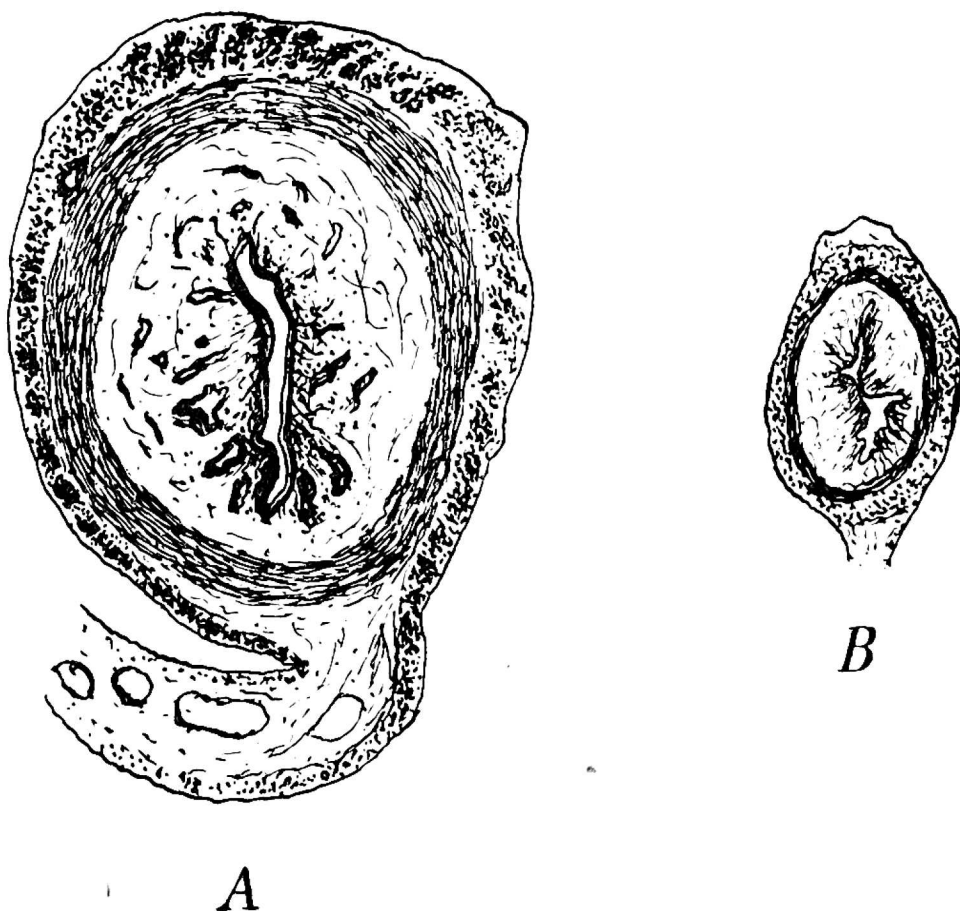
Obliczone średnie wagi jąder i pęcherzyków nasiennych odpowiednich zwierząt wszystkich ośmiu grup przedstawiały się w tej serii doświadczeń następująco:

| Zwierzęta grupy IV (samce) | Jadra | | Pęch. nasienne | |
|--|--------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------|
| | w mg na 100 g wagi ciała | średnie odchylenie | w mg na 100 g wagi ciała | średnie odchylenie |
| Kontrola w 50 dniu życia | 260 | ± 60 | 158 | ± 16 |
| 0,75 ml wyciągu co drugi dzień przez 30 dni, w 80 dniu życia | 311 | ± 90 | 177 | ± 33 |
| Kontrola w 80 dniu życia | 693 | ± 110 | 285 | ± 45 |

Liczby wyrażają ilość mg na 100 g wagi ciała, obok średnie odchylenie. Wzrost samców w trakcie dojrzewania płciowego pod wpływem *Lithospermum officinale* nie odbiegał od wzrostu zwierząt kontrolnych.

Dyskusja

Jak wynika z wykonanych przeze mnie doświadczeń krajowy gatunek *Lithospermum officinale* L. posiada działanie przeciwgonadowe podobne do działania amerykańskiego gatunku *Lithospermum ruderale*, które zostało opisane po raz pierwszy w literaturze naukowej przez E. M. Cranston (1). Porównując wyniki prac nad *Lithospermum ruderale* z wynikami osiągniętymi w niniejszej pracy, doszedłem do wniosku, że jeżeli wchodzi w rachubę jakieś różnice w działaniu, to jedynie natury ilościowej. Wydaje się mianowicie, że *Lithospermum officinale* działa nieco słabiej od gatunku amerykańskiego, chociaż trudno jest powiedzieć z całą pewnością, ponieważ nie można z całą ścisłością porównywać dawek stosowanych przez autorów amerykańskich z dawkami stosowanymi przeze mnie w niniejszej pracy, a to z powodu tego, że we wszystkich przypadkach stosowano wyciągi a nie czyste ciało czynne.

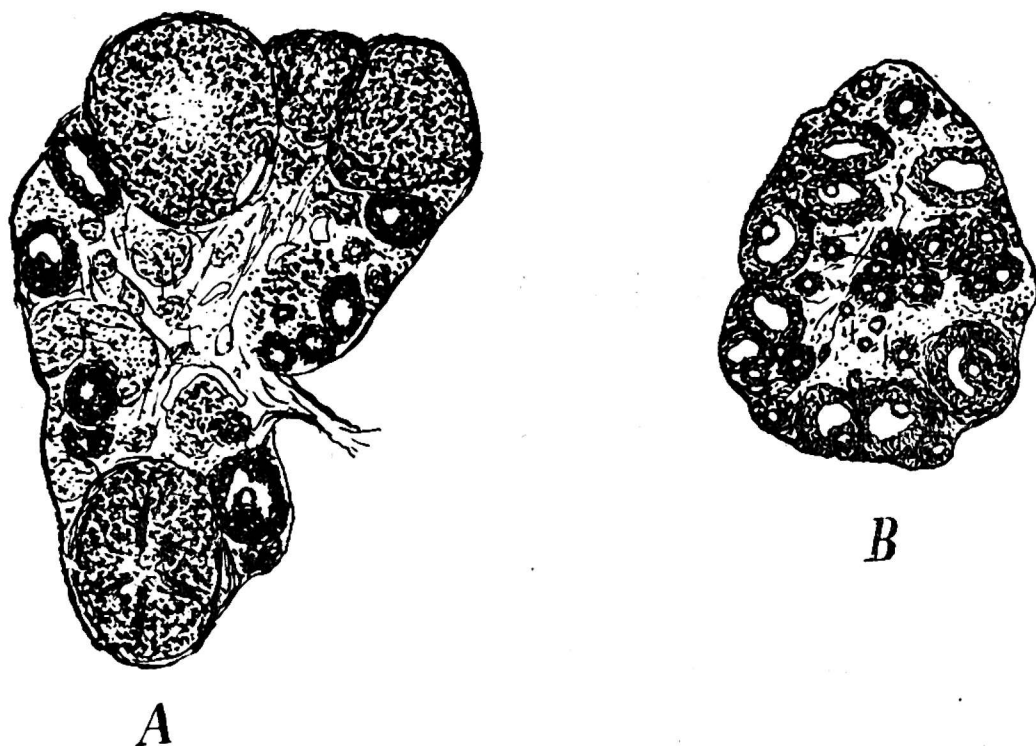


Rys. 3. A —Przekrój poprzeczny przez macicę samicy szczura białego zabitej w okresie międzyrujowym. B — Przekrój poprzeczny przez macicę dojrzałej samicy szczura białego, zabitej po 30 codziennych zastrzykach po 50 mg suchego wyciągu korzenia L.o. Rysunki z mikrofotografii. Powiększenie około 19 X.

Najbardziej zaznaczają się różnice w słabszym działaniu wyciągów z *Lithospermum officinale* na gonady i ich czynność fizjologiczną u dojrzałych samców w porównaniu z wynikami osiągniętymi przy użyciu *Lithospermum ruderale* przez R. L. Noble i współpracowników (6).

Von Seeman i Grant donieśli w r. 1950 (7), że budowa chemiczna ciała czynnego *Lithospermum ruderale* jest zbliżona do flobataniny, która

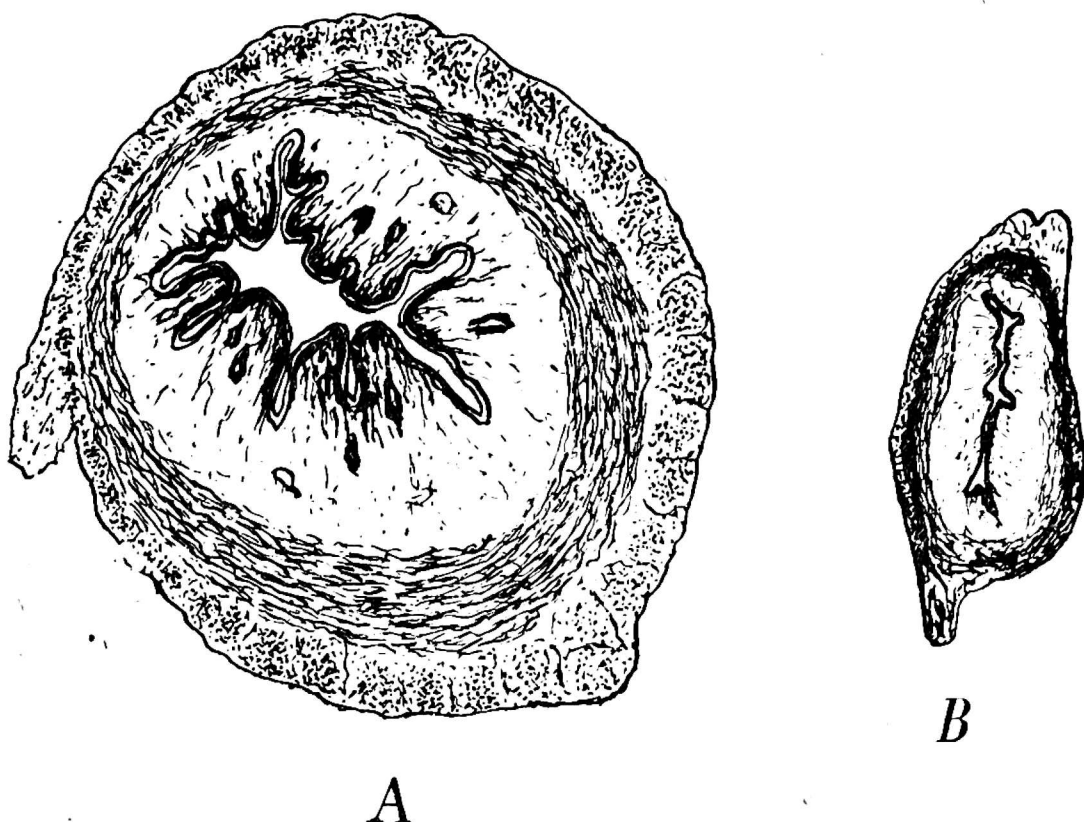
należy do typu ciał garbnikowych. Stwierdzone przeze mnie w przypadku *Lithospermum officinale*, jak i przez innych autorów przy użyciu *Lithospermum ruderale* (8) niepewne względnie słabe działanie przeciwigonadowe po stosowaniu doustnym suszonych części rośliny tłumaczy się prawdopodobnie garbnikowym charakterem ciała czynnego. Garbniki bowiem wchłaniają się tylko nieznacznie z przewodu pokarmowego.



Rys. 4. A — Jajnik młodej samicy szczura białego zabitej po pierwszych trzech cyklach rujowych — kontrola — w 51 dniu życia. Widoczne duże ciałka żółte obok dojrzałych pęcherzyków Graafa. B — Jajnik młodej samicy szczura białego, której dojrzewanie płciowe zostało zahamowane 16 zastrzykami wyciągu z korzenia po 25 mg dziennie. Widoczne młode i średniej wielkości pęcherzyki Graafa, ciałek żółtych brak. Rysunki z mikrofotografii. Powiększenie około 15 X

Co do mechanizmu działania przeciwigonadowego wszyscy autorzy zgodnie podkreślają, że ciało czynne z *Lithospermum ruderale* nie działa hamująco na gonady w sposób bezpośredni. W jednej pracy stwierdzono nawet, że w stosunku do gonady żeńskiej wyciągi ze szczytów pędów działają estrogenie (8). Na ogół panuje przekonanie, że działanie *Lithospermum* wywołujące zablokowanie cykli rujowych i zmniejszenie się w związku z tym płodności u samic oraz zahamowanie spermatogenezy u samców następuje za pośrednictwem działania na czynność dokrewną przedniego płata przysadki mózgowej. Nie wiadomo jedynie dotychczas, czy ciało czynne działa na wydzielanie jednego czy też obydwu hormonów gonadotropowych. M. L. Drasher w swej pracy (5) skłania się do przypuszczenia, że *Lithospermum ruderale* działa hamująco tylko na wydzielanie gonadotropiny B, ponieważ w jajnikach myszek pozostających na diecie z dodatkiem *Lithospermum ruderale* stwierdził obecność normalnych dojrzałych pęcherzyków Graafa. Według Drashera jajnik po stosowaniu *Lithospermum* znajduje się stale w stanie przedowulacyjnym i jeżeli tylko

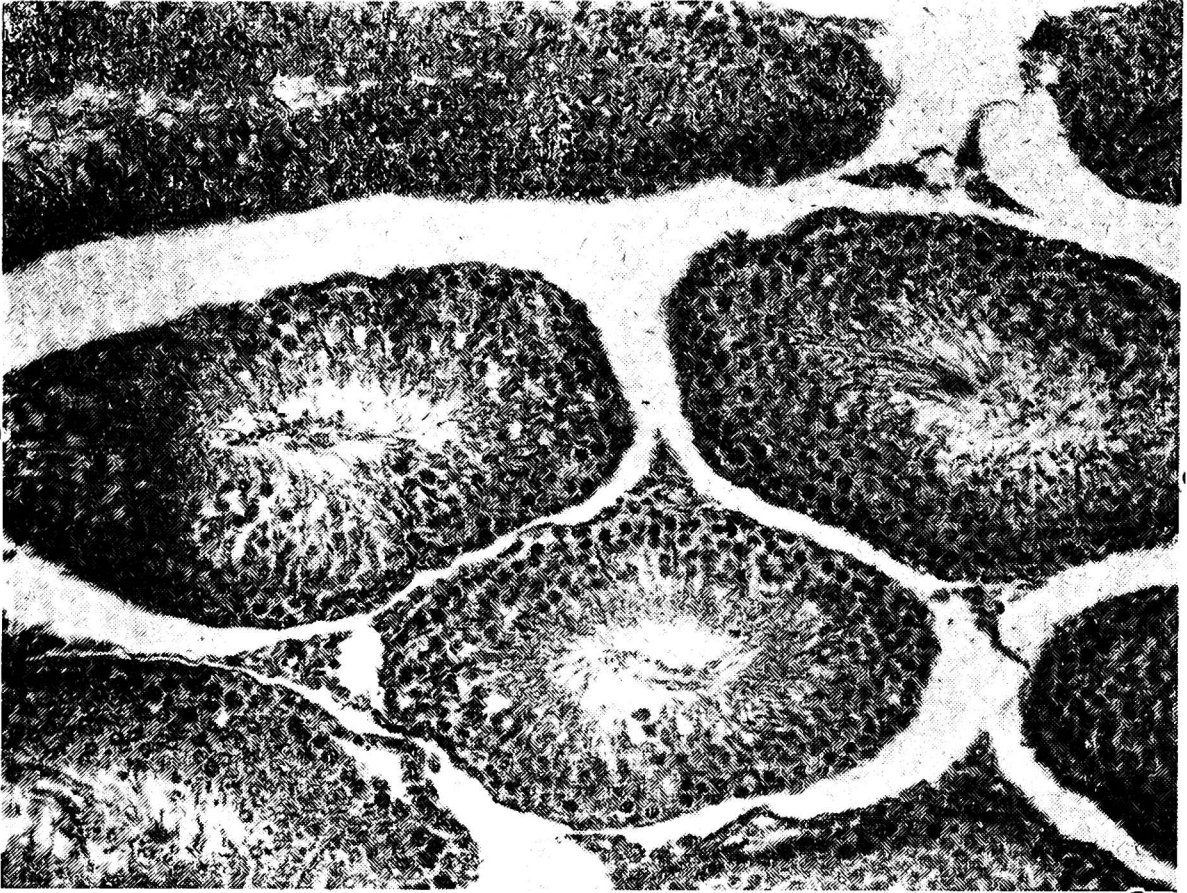
usunąć *Lithospermum* z pokarmu, wówczas z łatwością w krótkim czasie pojawia się ponownie normalny cykl płciowy. Obecność dojrzałych pęcherzyków Graafa oraz szybkie pojawianie się cykli płciowych po zaprzestaniu podawania *Lithospermum* dowodzi, zdaniem tego autora, hamowania tylko wydzielania gonadotropiny B.



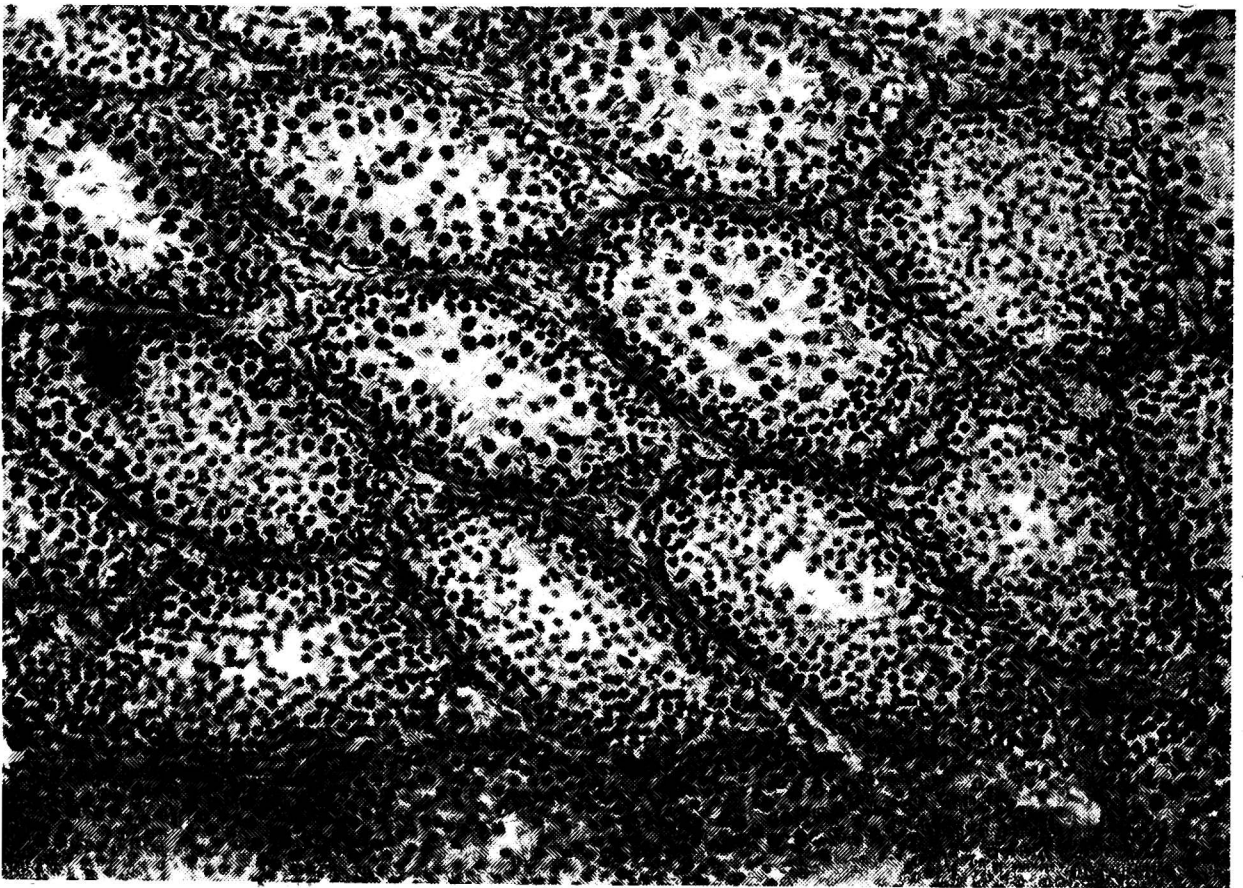
Rys. 5. A — Macica młodej samicy szczura białego zabitej po pierwszych trzech cyklach rujowych — kontrola — w 51 dniu życia. B — Macica młodej samicy szczura białego, w 51 dniu życia, po zahamowaniu dojrzewania płciowego 16 zastrzykami wyciągu z korzenia w ilości 25 mg dziennie. Rysunki z mikrofotografii. Powiększenie około 24,5 X

Na podstawie moich obserwacji jestem skłonny do przypuszczenia, że czynnik zawarty w *Lithospermum officinale* działa prawdopodobnie na wydzielanie obydwu hormonów gonadotropowych, a w każdym razie hamuje wydzielanie gonadotropiny A, ponieważ w preparatach z jajników dojrzałych szczurzyce, którym podawałem z dodatnim wynikiem *Lithospermum officinale* doustnie lub też w postaci wyciągów podskórnie, zawsze znajdowałem pęcherzyki Graafa małe lub najwyżej średniej wielkości, a nigdy nie było dużych, dojrzałych pęcherzyków, wielkości mniej więcej świeżych ciałek żółtych.

Zauważone przeze mnie zwiększenie się ilości komórek zasadochłonnych wydaje się przeczyć przypuszczeniu, jakoby następowało zahamowanie wydzielania hormonów gonadotropowych pod wpływem *Lithospermum officinale*, ponieważ tym właśnie komórkom przypisuje się najczęściej rolę wydzielania hormonów gonadotropowych (9, 10). W ostatnich jednakże czasach pojawiają się coraz częściej głosy krytyki skierowanej przeciw schematycznemu podziałowi funkcji wewnątrzwydzielniczych przedniego płata przysadki mózgowej pomiędzy poszczególne typy komó-



Mikrofot. 1. — Kanaliki nasienne w jądrze samca szczura białego w 80 dniu życia — kontrola — widoczna normalna spermatogeneza. Powiększenie około 180 X.



Mikrofot. 2 — Kanaliki nasienne w jądrze samca szczura białego w 80 dniu życia po 15 zastrzykach wyciągu z korzenia L.o podawanych podskórnice co drugi dzień. Widoczne zahamowanie dojrzewania płciowego w porównaniu z mikrofotografią 1. Powiększenie około 180 X.

rek tego gruczołu. Na tym stanowisku stoi Skowron w swoim referacie, wygłoszonym na Zjeździe Endokrynologów Polskich w r. 1951 (11), a ponadto Zajączek (12) stwierdził, że w cyklu rocznym u jeża w okresie poprzedzającym ruję i w jej przebiegu pojawiają się u tego zwierzęcia komórki kwasochłonne w zwiększonej ilości, chociaż według klasycznego podziału roli poszczególnych typów komórek przysadkowych komórki zasadochłonne miałyby produkować gonadotropiny. Zresztą zwiększanie się ilości komórek zasadochłonnych pod wpływem działania ciała czynnego *Lithospermum officinale* można, być może, ująć jako zjawisko przystosowawcze wyrównujące brak hormonów gonadotropowych w organizmie, jeżeli rozpatrywać to zjawisko z punktu widzenia klasycznego podziału czynności wewnątrzwydzielniczych poszczególnych typów komórek przedniego płata przysadki mózgowej.

Sprawa zmian histologicznych w przednim płacie przysadki mózgowej u białych myszy pod wpływem *Lithospermum ruderales* była przedmiotem badań P. A. Zahla (3), który jednakże nie stwierdził żadnych różnic pomiędzy przysadkami zwierząt doświadczalnych i kontrolnych.

U dojrzałych samców zarówno doustne podawanie proszku rośliny jak i podskórne wstrzykiwanie wyciągów nie wpłynęło w zasadzie zupełnie na obrazy histologiczne jąder ani też na libido i zdolność do zapłodnienia. Inaczej się jednak rzecz miała w przypadku stosowania tych samych czynników u młodych samców szczura w okresie dojrzewania. Różnica w reakcji osobników tego samego gatunku na takie same bodźce wynika tutaj niewątpliwie na skutek różnych okresów ontogenezy, w których ten sam bodziec działał, ponieważ w tych różnych okresach różne jest zapotrzebowanie organizmu na hormony gonadotropowe. Stwierdzona w niniejszej pracy większa wrażliwość organizmu młodocianego na działanie *Lithospermum officinale* L. wskazuje na większą wrażliwość organizmu młodocianego na brak hormonów gonadotropowych. U samic wrażliwość ta wydaje się być mniej więcej niezależna od wieku.

Streszczenie

Krajowa roślina *Lithospermum officinale* L. zawiera ciało czynne podobnie jak i amerykański gatunek *Lithospermum ruderales* hamujące wydzielanie prawdopodobnie obydwu gonadotropin przez przedni płat przysadki mózgowej.

Zawartość ciała czynnego jest większa w korzeniach *Lithospermum officinale* aniżeli w częściach nadziemnych rośliny.

Doustne podawanie proszku z części nadziemnych względnie z korzeni nie daje pewnych wyników. Wyraźne działanie ma jednakże podskórne wstrzykiwanie wodnego wyciągu z korzeni.

Dojrzałe samce szczura białego są prawie zupełnie odporne na działanie *Lithospermum officinale* w przeciwieństwie do dojrzałych samic.

U zwierząt młodocianych, i to zarówno u samic, jak i u samców, wyciągi z *Lithospermum officinale* powodują zahamowanie dojrzewania płciowego.

L I T E R A T U R A

1. Cranston E. M.: J. Farm. and Therap., 1945, 83, 130.
2. Drasher M. L. and Zahl P. A.: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1946, 63, 66.
3. Zahl P. A.: ibidem, 1948; 67, 405.
4. Cranston E. M. and Robinson G. A.: ibidem, 1949, 70, 66;
5. Drasher M. L.: Endocrinology, 1949, 45, 120;
6. Noble R. L., Plunkett E. R. and Taylor N.B.G.: Recent Progress in Hormone Research, 1950, Vol. V.
7. Carl von Seeman and Gordon A. Grant: Meeting of Chem. Soc. Chicago, 1950.
8. Plunkett E. R., Colpitts R. V. and Noble R. L.: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1950, 73, 311.
9. Pawlikowski T.: „Histofizjologia gruczołów dokrewnych“, Warszawa, 1951.
10. Ber A.: Endokrynologia, Warszawa, 1947.
11. Skowron St.: „Metoda wzajemnego przeszczepiania gruczołów dokrewnych“, Endokrynologia Polska, 1952. T. III.
12. Zajączek St.: „Okresowe cytologiczne zmiany w przysadce jeża“, Endokrynologia Polska, Warszawa, 1951. T. I. cz. I.