

ФАРМАКОЛОГИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ВЛИЯНИЕ ДИБАЗОЛА (БЕНДАЗОЛ) НА ГЕНЕРАТИВНУЮ ФУНКЦИЮ КРЫС

Е. А. Кузубова, А. А. Спасов, Л. И. Бугаева, М. В. Букатин¹

В экспериментах на крысах-самцах установлено неоднозначное влияние дибазола (бендазол) в дозах 5 и 160 мг/кг на половое поведение и сперматогенез крыс. Установлено, что половые мотивации у самцов, не зависимо от курса введения дибазола в дозе 5 мг/кг — активировались, но при этом снижалось число покрытий самок. У самцов, получавших дибазол в дозе 160 мг/кг, половое поведение менялось в зависимости от длительности введения — снижалось при 5-дневном курсе, при двухмесячном — возрастало. Индекс сперматогенеза у самцов независимо от курса введения дибазола в дозах 5 и 160 мг/кг существенно не изменялся, тогда как подвижность сперматозоидов при коротком курсе введения угнеталась, а при длительном — возрастала.

Ключевые слова: бендазол (дибазол), половое поведение, сперматогенез

ВВЕДЕНИЕ

Производные бензимидазола обладают широким спектром фармакологической активности. Один из первых представителей этого ряда, препарат дибазол (бендазол) не одно десятилетие используется в клинической практике в качестве спазмолитического и гипотензивного средства. Кроме того, у препарата выявлены иммуностропные и адаптогенные свойства [7]. Вместе с тем анализ литературных данных обнаружил недостаточную освещенность его специфитоксических свойств. В частности, мало исследованы гонадотропные свойства дибазола, при этом известно, что отдельные производные бензимидазола (бемитил, бромитил) оказывают влияние на генеративную функцию [3, 4]. Принимая во внимание вышеизложенное, сочли целесообразным исследовать на крысах-самцах указанные аспекты.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния дибазола на половое поведение и сперматогенез крыс.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на 185 половозрелых лабораторных белых крысах обоего пола, массой 180 – 220 г. Животных содержали в виварии НИИ фармакологии на стандартном пищевом рационе и при естественном освещении. Дибазол вводили крысам-самцам внутрижелудочно с помощью металлического зонда в дозах 5 и 160 мг/кг. Обозначенные дозы в ранее проведенных исследованиях по изучению профиля токсического действия препарата соответствовали минимальной и максимальной эффективным безопасным

дозам [1]. Курс введения вещества составлял пять дней (1-я и 2-я группы, 1-я серия экспериментов) и 60 дней (4-я и 5-я группы, 2 серия экспериментов).

По завершении введения препарата у крыс-самцов исследовали половое поведение, спермиограмму и сперматогенез. Половое поведение изучали в установке ПЗП (площадка зоосоциальных предпочтений) [2]. Наблюдения за крысами (пары подопытных самцов с интактными самками) вели в течение часа при инфракрасном освещении. У самцов фиксировали латентный период (время от подсадки самки до проявления у самца элементов ухаживания за ней: облизывание, обнюхивание, груминг) и длительность половой активности (время, затраченное самцом на ухаживание за самкой и число ее покрытий).

Для исследования сперматогенеза у самцов под эфирным наркозом выделяли семенники и эпидидимисы. Органы взвешивали и рассчитывали весовые коэффициенты. Из эпидидимисов извлекали семенную жидкость, в которой определяли общее количество сперматозоидов, число их дегенеративных и неподвижных форм, время подвижности, осмотическую и кислотную резистентность. Семенники фиксировали в 10 % растворе формалина для последующей гистологической обработки и морфометрических исследований.

Статистическую обработку результатов проводили в программе Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе результатов короткого курса введения дибазола самцам было отмечено его влияние на половое поведение, зависимое от дозы. Выявлено (табл. 1), что у самцов 1-й и 2-й групп латентный период половой активности и число покрытий интактных самок дозозависимо сокращались ($p < 0,05$). При этом у самцов в 1-й группе наблюдалось повышение длительно-

¹ Кафедра фармакологии (зав. — чл.-корр. РАМН А. А. Спасов) НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, 400131, пл. Павших борцов, 1.

Таблица 1. Влияние дибазола на половое поведение крыс-самцов ($M \pm m$)

Группа самцов	Длительность, с		Количество	
	Латентного периода	Половой активности	Эмоциональных подходов к самке	Покрытий
	<i>5-дневное введение</i>			
Контроль	27,20 ± 1,02	657,60 ± 11,08	20,00 ± 0,32	14,40 ± 0,24
Дибазол, 5 мг/кг	13,20 ± 0,92* (-51,47 %)	778,80 ± 8,85* (18,43 %)	25,00 ± 0,45* (25 %)	10,80 ± 0,37* (-25 %)
Дибазол, 160 мг/кг	11,20 ± 0,37* (-58,82 %)	325,60 ± 12,58* (-50,49 %)	14,00 ± 0,45* (-30 %)	1,60 ± 0,24* (-88,89 %)
	<i>Двухмесячное введение</i>			
Контроль	15,00 ± 0,71	755,60 ± 3,59	20,00 ± 0,45	16,20 ± 0,37
Дибазол, 5 мг/кг	36,20 ± 0,58* (141,33 %)	831,00 ± 3,46* (10 %)	24,20 ± 0,37* (21 %)	13,20 ± 0,58* (-18,52 %)
Дибазол, 160 мг/кг	20,20 ± 0,80* (34,67 %)	517,80 ± 1,39* (-31,47 %)	28,80 ± 0,49* (44 %)	28,20 ± 0,58* (74 %)

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — значения статистически значимы по отношению к контролю при $p < 0,05$; в скобках — изменения относительно контроля.

сти половой активности и количества эмоциональных подходов к самкам в среднем на 20 %. У 2-й группы самцов наблюдалось угнетение этих показателей в 2 раза по сравнению с контрольной группой.

По результатам данных спермиограммы у этих самцов обнаружены незначительные колебания общего количества сперматозоидов. При этом у самцов 1-й группы количество сперматозоидов практически соответствовало контрольным величинам, тогда как достоверно возрастало наличие в них патологических и неподвижных форм (94 и 10 % соответственно). Вероятно, этим и обусловлено достоверное снижение времени подвижности сперматозоидов (34 %). У самцов, получавших дибазол в дозе 160 мг/кг (2-я группа) достоверно возрастало общее количество сперматозоидов и число их патологических форм (9 и 39 % соответственно), однако при этом количество неподвижных форм соответствовало контрольным величинам, а время подвижности укорачивалось на 24 % ($p < 0,05$).

Морфометрическими исследованиями были отмечены тенденции увеличения массы гонад и эпидидимисов у самцов 1-й и 2-й групп на 13 и 20 % соответственно. При этом прослеживалось незначительное возрастание индекса сперматогенеза и мейотической активности в канальцах (табл. 2).

В исследованиях при курсовом введении дибазола самцам (2-я серия экспериментов, 4-я и 5-я группы) прослеживались эффекты стимулирующего действия препарата. При этом у самцов, получавших дибазол в дозе 5 мг/кг (4-я группа) достоверно увеличивалось время половой активности и число эмоциональных подходов к самкам на 10 и 20 % соответственно. Однако прослеживалось снижение числа покрытий (табл. 1). Вместе с тем в наблюдениях за самцами 5-й группы (160 мг/кг) выявлялось укорочение длительности половой активности, но на этом фоне у них достоверно возрастало число эмоциональных подходов к

интактным самкам и их покрытий (44 и 70 % соответственно).

При обследовании семенной жидкости у самцов обнаружено (табл. 2) дозозависимое снижение общего количества сперматозоидов (6 и 33 % соответственно). Вместе с тем в гомогенате наблюдалось достоверное уменьшение относительного количества патологических (30 и 17 % соответственно) и неподвижных (31,18 %) форм сперматозоидов. Кроме того, у самцов 4-й группы (5 мг/кг) снижалась кислотная резистентность (11 %), что, по данным литературы [5, 6], может свидетельствовать о повышенном содержании незрелых форм сперматозоидов. Эти факты, возможно, послужили причиной резкого возрастания времени подвижности сперматозоидов в гомогенате (44 и 55 %, $p < 0,05$). Обозначенные результаты могут свидетельствовать о стимулирующем влиянии дибазола на процессы формирования и выброса сперматозоидов в эпидидимисы у самцов, получавших дибазол в дозе 5 мг/кг.

Данные предположения согласуются с морфометрическими исследованиями гонад. У самцов 4-й и 5-й групп отмечается уменьшение количества сперматогоний в среднем на 4 % и снижение индекса сперматогенеза (2 и 4 % соответственно). Эти факты и снижение количества сперматозоидов в гомогенате, возможно, связаны у самцов, получавших препарат в дозе 160 мг/кг, с незначительным угнетением фазы формирования, что и подтверждается увеличением числа канальцев с 12-й стадией мейоза.

Таким образом, из проведенных исследований можно заключить, что дибазол в зависимости от дозы и курса введения неоднозначно влияет на генеративную функцию животных. При 5-дневном курсе препарат активизирует половое поведение самцов, получавших его в дозе 5 мг/кг, и негативно влияет на качество сперматозоидов. При двухмесячном курсе под дейст-

Таблица 2. Влияние бендазола на сперматогенез крыс ($M \pm m$)

Сперматогенез	5-дневное введение			Двухмесячное введение		
	контроль	дибазол		Контроль	дибазол	
		5 мг/кг	160 мг/кг		5 мг/кг	160 мг/кг
Общее кол-во сперматозоидов, $1 \cdot 10^6$	76,00 \pm 0,37	73,25 \pm 0,86 (-3,62)	82,75 \pm 0,50* (8,88)	79,08 \pm 0,58	74,42 \pm 0,64* (-6)	52,70 \pm 0,94* (-33,4)
Патологические формы, %	6,00 \pm 0,18	11,67 \pm 0,17* (94,44)	8,33 \pm 0,38* (38,89)	15,00 \pm 0,48	10,50 \pm 0,22* (-30)	12,50 \pm 0,35 (-16,67)
Неподвижные формы, %	22,58 \pm 0,24	24,92 \pm 0,68 (10,33)	22,75 \pm 0,31 (0,74)	23,25 \pm 0,36	16,00 \pm 0,37* (-31,18)	16,00 \pm 0,35* (-31,18)
Время подвижности, мин	148,33 \pm 2,08	97,67 \pm 1,17* (-34,16)	112,67 \pm 1,31* (-24)	109,50 \pm 1,54	158,00 \pm 0,97* (44)	170,20 \pm 2,22* (55,4)
Индекс сперматогенеза	3,65 \pm 0,80	3,72 \pm 0,84 (1,9)	3,68 \pm 0,78 (0,8)	3,45 \pm 0,03	3,38 \pm 0,07 (-2)	3,31 \pm 0,07 (-4)
Количество сперматогоний	49,69 \pm 0,78	49,34 \pm 0,80 (-0,9)	49,36 \pm 0,16 (-0,6)	50,40 \pm 0,02	47,80 \pm 1,02 (-4)	48,60 \pm 0,09 (-5)

вием дибазола половая активность крыс-самцов по сравнению с трехдневным не изменялась, но наблюдалось улучшение показателей спермиограммы у животных, получавших препарат в дозе 5 мг/кг.

ВЫВОДЫ

1. Дибазол, независимо от длительности введения (5 и 60 дней) в дозе 5 мг/кг повышал процептивность (половая активность и эмоциональные подходы к самке), но снижал рецептивность (число покрытий самок с интрамиссиями и без них). Половая и спаривающая активность у самцов, получавших дибазол в дозе 160 мг/кг, снижалась при 5-дневном курсе и, наоборот, возрастала после двухмесячного курса.

2. Индекс сперматогенеза у самцов при коротком курсе дибазола в дозах 5 и 160 мг/кг не изменялся. При этом в семенной жидкости отмечалось повышение числа патологических форм сперматозоидов и снижение времени их подвижности. Индекс сперматогенеза у самцов при двухмесячном курсе введения ди-

базола также практически не изменялся. При этом в семенной жидкости самцов отмечалось дозозависимое снижение общего числа сперматозоидов, а также количества их патологических форм и повышение времени их подвижности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л. И. Бугаева, Е. А. Кузубова и др., *Новые технологии в медицине*, Волгоград (2005), сс. 36 – 37.
2. Л. И. Бугаева, Е. А. Кузубова, А. А. Спасов, *Фундаментальные проблемы фармакологии*, Москва (2003), с. 284.
3. Л. И. Бугаева, И. Н. Иежица, Е. А. Кузубова, *Вестн. ВолгГМА*, 4(54), 27 – 30 (1997).
4. И. Н. Иежица, А. А. Спасов, Л. И. Бугаева, Т. В. Хамидова, *III Российский национальный конгресс "Человек и лекарство"*, Москва (1995), с. 228.
5. С. С. К. Йен, Р. Б. Джаффе, *Репродуктивная эндокринология*, Москва (1998), с. 704.
6. *Руководство по андрологии*, О. Л. Тиктинский (ред.), Москва (1990).
7. А. А. Спасов, И. Н. Иежица, Л. И. Бугаева, В. А. Анисимова, *Хим.-фарм. ж.*, 33(5), 6 – 17 (1999).

Поступила 05.09.06

EFFECT OF DIBAZOL (BENDAZOL) ON THE GENERATIVE FUNCTION IN RATS

E. A. Kuzubova, A. A. Spasov, L. I. Bugaeva, and M. V. Bukatin

Research Institute of Pharmacology, Volgograd State Medical University, pl. Pavshikh Bortsov 1a, Volgograd, 400131, Russia

The ambiguous influence of bendazol (5 and 160 mg/kg) on the sexual behavior and spermatogenesis of rats was observed in experiments on male rats. An increase in the duration of sexual activity and a decrease of the total amount of spermatozoons were registered irrespective of the course of drug administration in a dose of 5 mg/kg. In males treated with bendazol in a dose of 160 mg/kg, the behavior varied depending on the duration of treatment: the sexual activity decreased upon a 5-day treatment and increased after a 2-month course. The index of spermatogenesis did not depend on the time of administration at 5 or 160 mg/kg, while the spermatozoon mobility was suppressed upon the short-term treatment and increased upon the long-term administration of bendazol.