

ФАРМАКОЛОГИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ВЛИЯНИЕ БЕМИТИЛА НА ПОЛОВОЕ ПОВЕДЕНИЕ И СПЕРМАТОГЕНЕЗ КРЫС

Л. И. Бугаева, А. А. Спасов, Е. А. Кузубова¹

В экспериментах на крысах бемитил в дозах 20 и 200 мг/кг в зависимости от длительности курса введения оказывал влияние на мотивационные процессы спаривания животных и сперматогенез самцов. При трехдневном курсе, независимо от вводимой дозы препарата у крыс-самцов активизировалось половое поведение, спаривающая способность и индекс сперматогенеза. После двухмесячного курса введения бемитила половая активность у самцов дозозависимо снижалась, угнетался индекс сперматогенеза. Полагаем, что выявленные эффекты связаны с особенностями центрального вмешательства бемитила в структуры, регулирующие активность генеративной функции.

Ключевые слова: бемитил, половое поведение, сперматогенез, гонады

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что многие психотропные средства оказывают влияние на процессы зачатия и репродукции [3, 13]. Полагают, что указанные эффекты во многом обусловлены механизмами их взаимодействия с центральными моноамин- и холинергическими структурами [9, 10]. Установлено, что холинергические структуры осуществляют гипоталамический контроль выброса гонадотропных гормонов [1, 2, 4]. Выделение же нейрогипофизарных гонадотропинов регулируется центральными и периферическими моноамин- и холинергическими [4, 9, 10] импульсами. В настоящее время недостаточно освещены механизмы влияния отдельных групп психотропных препаратов на процессы полового поведения, спаривания и зачатия. Общеизвестно, что группы лекарственных средств депримирующего типа действия, например, антипсихотические средства, анксиолитики, снотворные угнетают сперматогенез [3, 9]. Данные о влиянии психотропных препаратов активирующего типа действия разноречивы [3, 9, 13]. Установлено, что актопротекторный препарат бемитил повышает индекс беременности у крыс-самок [8, 12]. Вместе с тем у полученного от этих самок потомства сроки полового созревания запаздывали [7, 8]. В механизме действия бемитила превалирует влияние на центральные холинергические структуры [5, 8], сочетающееся с моноаминергическим компонентом. Указанное взаимодействие усиливается пропорционально дозе препарата и длительности курса введения [5, 6, 8]. Принимая во внимание данные факты, сочли целесообразным проанализировать влияние бемитила на генеративную функцию крыс-самцов.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния бемитила на сперматогенез и половое поведение крыс при трехдневном и двухмесячном курсе введения.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на 120 половозрелых лабораторных крысах-самцах (массой 180 – 220 г), доставленных из питомника государственного предприятия НИИ гигиены и профпатологии (Волгоград). Содержание крыс и обеспечение кормами соответствовало нормативным требованиям Международной Конвенции.

Для проведения экспериментов крысы-самцы были разделены на 6 групп, по 20 особей в каждой. Исследования проводили в 2 этапа. На первом этапе бемитил вводили трехдневным курсом внутривентрикулярно (металлическим зондом) в дозах 20 мг/кг (1-я группа) и 200 мг/кг (2-я группа). На втором этапе бемитил вводили крысам самцам в течение двух месяцев (1 цикл сперматогенеза) в таких же дозах — соответственно 4-я и 5-я группы. 3-я и 6-я группы крыс-самцов были использованы для интактного контроля. В период введения препарата следили за массой тела и общим состоянием. По завершению курсов введения препарата у крыс изучали половое поведение. Тестирование полового поведения проводили в установке “открытое поле”, модифицированной нами, как “площадка зоосоциальных предпочтений” (ПЗП). При этом “открытое поле” установки разделяли непрозрачными перегородками (высота бортиков 60 см) на 4 отсека, сообщающиеся в центре площадки. В первом, втором и третьем отсеках размещали поилку, кормушку с зерном, пластиковый домик. Четвертый отсек установки был свободным, куда за 20 мин до начала тестирования подсаживали испытуемого самца. Впоследствии в

¹ НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, 400131, ул. Павших борцов, 1.

центральную часть установки помещали испытуемую (интактную) крысу-самку. Наблюдения вели в течение 1 часа при инфракрасном освещении. Фиксировали: латентный период половой активности (время от подсадки самки до проявления самцом элементов “ухаживания” — облизывания, обнюхивания, груминг), длительность половой активности (общее время затраченное самцом на “ухаживание” за самкой и ее покрытия), число “эмоциональных” подходов самца к самке, а также количество ее покрытий. Впоследствии крысы-самцы подвергались этаназии (под эфирным наркозом). При вскрытии у них выделяли семенники и эпидидимисы. Органы взвешивали на электрических весах (ВЛКТ-400). Массу гонад выражали в граммах. Затем рассчитывали их весовые коэффициенты, которые выражали в условных единицах относительно массы тела животного. Семенники фиксировали в нейтральном 10 % растворе формалина для последующей гистологической обработки и морфометрических исследований. Из эпидидимисов извлекали семенную жидкость, в которой определяли общее количество сперматозоидов, число дегенеративных и неподвижных форм, время подвижности, осмотическую и кислотную резистентность [5, 10].

Статистическую обработку результатов эксперимента проводили в программе Microsoft Excel. О достоверности данных судили по *t*-критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам трехдневного курса введения бемитила установлено отсутствие существенного влияния на общее состояние и прирост массы тела крыс-самцов. Все обозначенные параметры соответствовали изменениям в контроле. Вместе с тем в поведенческой активности у подопытных крыс-самцов прослеживались элементы активизации подвижности, повышения актов груминга. Тенденции активизации фиксировались также у крыс самцов и при тестировании полового поведения (табл. 1). При этом у самцов 1-й группы в среднем на 43 % сократился латентный период прояв-

лений элементов ухаживаний за интактной самкой и на столько же увеличился период половой активности, количество эмоциональных подходов возросло в 2,5 раза, а число покрытий на 70 %. При исследовании полового поведения у крыс 2-й группы существенных изменений относительно 3 контрольной группы не обнаружено. При этом в указанной группе самцов прослеживалась слабая тенденция (в пределах 10 %) укорочения периода времени половой активности и снижения числа покрытия интактных самок.

При анализе данных трехдневного влияния бемитила на функциональные показатели сперматозоидов в первой группе самцов выявлялся (табл. 2) достоверный рост общего количества сперматозоидов (49,8 %). При этом число патологических форм сперматозоидов практически не изменилось, тогда как количество их неподвижных форм возросло в среднем на 63,5 %. Кроме того, обнаружено существенное повышение кислотной резистентности (в среднем на 50 %) и увеличение времени подвижности сперматозоидов (в 2 раза). В сравнении с контрольной группой у крыс-самцов 2-й группы общее количество сперматозоидов существенно повысилось (7,6 %). Вместе с этим достоверно снизилось число их патологических форм и время подвижности (в среднем на 30 %). Одновременно прослеживалось повышение количества неподвижных форм сперматозоидов (50 %), рост их кислотной и основной резистентности (соответственно 33 и 18,3 %). В соответствии с литературными данными [10], означенные результаты могут свидетельствовать о стимуляции созревания и выброса сперматозоидов в эякулят. Можно предположить, что это сопряжено с тенденцией увеличения появления незрелых форм сперматозоидов в семенной жидкости. Стимуляция сперматогенеза подтверждалась и морфометрическими исследованиями. У самцов, получавших бемитил коротким курсом, отмечено увеличение массы гонад (табл. 3). При морфологическом обследовании гонад у крыс самцов 1-й группы достоверно возрос индекс сперматогенеза. При этом в канальцах семенников

Таблица 1. Влияние бемитила на половое поведение крыс-самцов, ссаженных с интактными крысами-самками ($M \pm m$)

Группа самцов	Длительность, мин		Количество	
	латентного периода	половой активности	эмоциональных подходов к самке	покрытий самок
	<i>Трехдневное введение</i>			
Контроль	5,25 ± 0,22	11,75 ± 0,96	6,25 ± 0,41	1,75 ± 0,41
Бемитил, 20 мг/кг	5,00 ± 0,35 (-4,3)	12,25 ± 0,65 (4,3)	7,75 ± 0,41 (24,0)	3,00 ± 0,18* (71,4)
Бемитил, 200 мг/кг	5,50 ± 0,25 (4,8)	10,50 ± 0,25 (-10,6)	6,75 ± 0,22 (8,0)	1,25 ± 0,22 (-28,6)
	<i>Двухмесячное введение</i>			
Контроль	7,00 ± 0,79	10,75 ± 0,22	6,25 ± 0,41	1,75 ± 0,22
Бемитил, 20 мг/кг	11,25 ± 0,41* (60,7)	10,63 ± 0,32 (-1,2)	5,75 ± 0,22 (-8)	0,75 ± 0,22* (-57,1)
Бемитил, 200 мг/кг	24,00 ± 1,17* (242,9)	7,25 ± 0,89* (-32,6)	4,25 ± 0,22* (-32)	0,25 ± 0,22* (-85,16)

Примечание. В каждой экспериментальной группе было по 6 самцов. Здесь и в табл. 2 и 3 * — значения статистически значимы по отношению к контролю при $p < 0,05$. В скобках даны изменения относительно контроля (в %).

прослеживалось увеличение количества сперматогоний, возросла мейотическая активность. При микроскопическом обследовании гонад самцов 2-й группы отмечено угнетение индекса сперматогенеза. Существенно увеличилось число канальцев со слущенным эпителием. Общее же количество сперматогоний в канальцах и число канальцев с 12-й стадией мейоза не выходили за рамки контрольных величин.

По результатам второго этапа установлены тенденции угнетающего влияния бемитила на половое поведение и сперматогенез самцов. При этом в половом поведении самцов 4-й группы достоверно увеличился латентный период половой активности (60,7%), снизилось число покрытий самок (57%). Наряду с этим периоды половой активности и число эмоциональных подходов самца к самке соответствовали контрольным величинам (табл. 1). Половое поведение у самцов 5-й группы угнеталось более существенно: в 2 раза увеличивался латентный период половой активности, снижались количество эмоциональных подходов и покрытия самок (32 и 85% соответственно). Кроме того, в этих исследованиях у интактных крыс-самок прослеживалась отчетливая агрессивная реакция на приближение к ним тестируемого самца. Сопоставляя полученные результаты с данными литературы [5, 9, 10], можно предположить, что негативная реакция самок на подопытного самца обусловлена специфичностью механизма влияния бемитила на выработку и обмен тестостерона и эстрогенов и, возможно, частичную эстрогенизацию самцов. О стимулирующем влиянии бемитила на выработку эстрогенов свидетельствуют и результаты клинических наблюдений [11].

При обследовании семенной жидкости самцов, получавших бемитил в дозах 20 и 200 мг/кг, выявлено снижение общего количества сперматозоидов (36 и 28% соответственно). При этом у самцов 4-й группы достоверно снизилось содержание патологических форм сперматозоидов (16,1%), укорачивалось время

подвижности сперматозоидов (20,8%), возросла кислотная резистентность (58,6%). У самцов в 5-й группе достоверно увеличилось количество патологических форм сперматозоидов, время подвижности сперматозоидов (табл. 2).

По результатам микроскопического исследования в семенниках самцов 4-й и 5-й групп выявлено снижение количества сперматогоний (8 и 16%, $p < 0,05$) и канальцев с 12-й стадией мейоза (12 и 16%). При этом отмечено двукратное повышение числа канальцев со слущенным эпителием. Индекс сперматогенеза незначимо повышался. Указанные изменения в семенниках подопытных самцов могут указывать на наличие у бемитила при хроническом введении в дозе 200 мг/кг истощающего стимулирующего влияния на функцию семяродного эпителия гонад.

Таким образом, бемитил в зависимости от курса введения влияет на генеративную функцию животных. При трехдневном курсе препарат активизирует половые мотивации у крыс-самцов и стимулирует сперматогенез. При двухмесячном курсе под действием бемитила у крыс-самцов выявляются негативные последствия его влияния на половую активность и сперматогенез. Сопоставляя полученные результаты с литературными сведениями по специфике центральной регуляции генеративной функции, предполагаем, что эффекты бемитила на половое поведение и сперматогенез крыс обусловлены особенностями его вмешательства в центральные холинергические структуры. Общепризнана координирующая роль холинергической системы в регуляции гипоталамо-гипофизарных структур, обуславливающих продукцию гонадотропинов. Учитывая это, а также то, что результаты трехдневных наблюдений оказались противоположны или двухмесячному курсу, можно предположить, что стимулирующее действие препарата на сперматогенез и половое поведение крыс-самцов не "беспредельно" и при хроническом введении может способствовать истощающему его

Таблица 2. Влияние бемитила на функциональные показатели сперматозоидов крыс-самцов ($M \pm m$)

Показатель	Трехдневное введение			Двухмесячное введение		
	Контроль	Бемитил, 20 мг/кг	Бемитил, 200 мг/кг	Контроль	Бемитил, 20 мг/кг	Бемитил, 200 мг/кг
Общее количество сперматозоидов ($1 \cdot 10^6$)	52,98 ± 0,68	79,38 ± 5,31* (49,8)	57,00 ± 6,73 (7,6)	53,18 ± 3,79	33,18 ± 5,57* (-36,3)	38,13 ± 2,21* (-28,3)
Патологические формы, %	20,53 ± 1,56	19,93 ± 1,25 (-2,9)	14,35 ± 0,82* (-30,1)	19,48 ± 0,88	16,33 ± 0,67* (-16,1)	28,28 ± 0,06* (45,2)
Неподвижные формы, %	12,00 ± 0,94	19,63 ± 0,72* (63,5)	18,00 ± 1,13* (50,0)	8,13 ± 0,57	16,75 ± 0,8* (106,2)	11,13 ± 1,27 (36,9)
Время подвижности, мин	110,00 ± 5,86	243,75 ± 21,46* (121,0)	80,00 ± 3,06* (-27,3)	98,75 ± 6,7	78,25 ± 1,02* (-20,8)	121,5 ± 1,03* (23)
Осмотическая резистентность, %	3,00 ± 0,04	2,95 ± 0,04 (-1,7)	3,55 ± 0,88* (18,3)	3,25 ± 0,04	3,1 ± 0,05 (-4,5)	2,93 ± 0,04* (-9,9)
Кислотная резистентность (рН)	3,18 ± 0,02	4,75 ± 0,09* (49,3)	4,23 ± 0,20* (33,0)	3,2 ± 0,03	5,08 ± 0,28* (58,6)	3,91 ± 0,21* (21,9)

Таблица 3. Влияние бемитила на морфоструктуру гонад крыс-самцов ($M \pm m$)

Группа самцов	Коэффициенты массы гонад	Общее количество сперматогоний	Индекс сперматогенеза	Число канальцев	
				со слущенным эпителием	с 12-й стадией мейоза
<i>Трехдневное введение</i>					
Контроль	1,00 ± 0,05	53,95 ± 0,05	3,46 ± 0,01	2,50 ± 0,25	3,50 ± 0,25
Бемитил, 20 мг/кг	1,15 ± 0,04 (15,4)	61,70 ± 0,29* (14,4)	3,56 ± 0,02* (3,0)	3,25 ± 0,22 (30)	3,75 ± 0,41 (7,1)
Бемитил, 200 мг/кг	1,26 ± 0,11 (26,5)	53,60 ± 0,64 (-0,6)	3,23 ± 0,01* (-6,7)	10,00 ± 0,35* (300)	3,50 ± 0,25
<i>Двухмесячное введение</i>					
Контроль	0,93 ± 0,07	64,08 ± 0,06	3,38 ± 0,040	2,00 ± 0,005	2,50 ± 0,25
Бемитил, 20 мг/кг	0,87 ± 0,02 (-6,5)	59,03 ± 1,31* (-7,9)	3,44 ± 0,005 (1,9)	4,25 ± 0,410* (100)	2,25 ± 0,22 (-12,5)
Бемитил, 200 мг/кг	1,21 ± 0,10 (29,9)	53,70 ± 1,82* (-16,2)	3,45 ± 0,010 (2,3)	5,00 ± 0,350* (125)	2,13 ± 0,11 (-16,3)

влиянию на нейрогипофизарные гонадокоординирующие структуры.

ВЫВОДЫ

1. Бемитил в дозах 20 и 200 мг/кг влияет на половое поведение крыс-самцов и индекс сперматогенеза. Эффекты препарата зависят от длительности курса.

2. При трехдневном курсе у крыс-самцов под влиянием бемитила активируются половые мотивации к спариванию, стимулируется индекс сперматогенеза, увеличивается число сперматозоидов в семенной жидкости.

3. При двухмесячном курсе у крыс-самцов мотивации к спариванию с самками практически не изменяются. У них снижается индекс сперматогенеза, уменьшается общее количество сперматозоидов в семенной жидкости, увеличивается содержание в них патологических форм.

ЛИТЕРАТУРА

1. С. В. Аничков, М. А. Гребенкина, *Бюл. exper. биол.*, № 3, 28 – 29 (1946).
2. С. В. Аничков, *Нейрофармакология*, Медицина, Ленинград (1982).

3. Э. Б. Арушанян, Г. К. Боровкова, *Фармакол. и токсикол.*, № 6, 104 – 112 (1988).
4. В. Н. Бабичев, *Нейрогуморальная регуляция овариального цикла*, Медицина, Москва (1984).
5. Л. И. Бугаева, *Автореф. дис. док. биол. наук*, Волгоград (2001).
6. Л. И. Бугаева, А. А. Спасов, И. Н. Иежица, *Международный сб. науч. трудов XI на- учно-практической конференции по созданию и апробации новых лекарственных средств: "Лекарства – человеку"*, VI, Харьков (1998), сс. 37 – 44.
7. Т. Д. Денисова, Л. И. Бугаева, *Материалы 55 региональной конференции по фармации, фармакологии и подготовке кадров*, Пятигорск (2000), сс. 185 – 186.
8. И. Н. Иежица, *Автореф. дис. канд. биол. наук*, Волгоград (1998).
9. С. С. К. Йен, Р. Б. Джаффе, *Репродуктивная эндокринология*, Москва (1998).
10. О. Л. Тиктинский, *Руководство по андрологии*, Ленинград (1990).
11. Л. В. Ткаченко, *Вестник Волгоградской медицинской академии: Сб. науч. тр.*, 52, Вып. 3, Волгоград (1997), сс. 66 – 67.
12. Т. В. Хамидова, *Автореф. дис. канд. биол. наук*, Волгоград (1999).
13. T. Watanabe, K. Natsuhashi, S. Shimada, et al., *Arzneimittel forschung*, Feb., 44(2A), 239 – 242 (1994).

Поступила 18.03.05.

THE INFLUENCE OF BEMITHYL ON THE SEXUAL BEHAVIOR AND SPERMATOGENESIS IN RATS

L. I. Bugaeva, A. A. Spasov, and E. A. Kuzubova

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

Bemithyl produced different influence on the sexual behavior (pairing motivation) and spermatogenesis in rats, depending on the dose and duration of drug administration. A three-day administration of bemithyl (20 and 200 mg/kg, p.o.) stimulated the sexual activity and spermatogenesis in male rats irrespective of the drug dose. The chronic administration of bemithyl over a period of 60 days led to a decrease in the male sexual activity and spermatogenesis index. This behavior can be related to the drug influence on the hypothalamus/pituitary structures responsible for the male rat generative function.