

# Гіперсексуальна поведінка та гіперандрогенізм у самців щурів F<sub>1</sub>, спричинені введенням дибутилфталату вагітним самицям

О.Г. Резніков, О.В. Сачинська, А.А. Лимарєва, О.А. Фалюш, І.Г. Перчик

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ;  
e-mail: reznikov39@gmail.com

*Досліджено вплив ди-п-бутилфталату (ДБФ), що його отримували вагітні щури лінії Вістар, на андрогенну функцію та чоловічу і жіночу статеву поведінку самців потомства першої генерації. ДБФ вводили у шлунок через зонд у щоденній дозі 100 мг/кг з 15 по 21 добу вагітності. Чоловічу статеву поведінку оцінювали у віці 6 та 10 міс за процептивними реакціями в присутності рецептивної самиці, тривалістю латентних, рефрактерних періодів і кількістю садок, інтромісії та еякуляцій. Лордозні реакції досліджували у самців після орхідектомії та активації введенням естрадіолу і прогестерону у присутності нормального самця. Результати тестування свідчать про прискорення статевого дозрівання, значну активізацію статевої поведінки самців за чоловічим та жіночим типами на тлі суттєво підвищеної концентрації тестостерону в плазмі крові. Розглянуто можливі механізми виявлених функціональних змін репродуктивної системи.*

*Ключові слова: дибутилфталат; пренатальна дія; статеву поведінку; тестостерон; самиці щурів.*

## ВСТУП

Фенотипові характеристики фізіологічних систем організму ссавців визначаються успадкованим генотипом, але значною мірою залежать від епігенетичних впливів чинників ендогенного та екзогенного походження, яких зазнає внутрішньоутробний плід. До них належать гормони, цитокіни, стресогенні чинники, лікарські засоби [1,2], а також так звані ендокринні дисраптори (речовини побутового, техногенного, природного чи медичного походження, яким притаманна гормоноподібна чи антигормональна активність) та ін. [3,4].

Депопуляція населення в Україні та інших країнах значною мірою зумовлена негативним впливом на фертильність поліутантів навколишнього середовища, які втручаються в системи гормональної регуляції. Особливу стурбованість викликає здатність ендокринних дисрапторів спричиняти розлади емб-

ріо- та фетогенезу, які характеризуються не тільки морфологічними змінами органів, але й епігенетичними порушеннями формування фізіологічних систем організму [3-5].

Репродуктивна система є однією з найбільш вразливих до дисрапторів з естрогеноподібною або антиандрогенною дією [6-8]. Зокрема, в низці праць продемонстровано ембріо- та фетотоксичний вплив фталатів, яким притаманна антиандрогенна активність, на розвиток чоловічого репродуктивного тракту. Діетилфталат і ди-п-бутилфталат (ДБФ) широко використовуються в промисловості при виготовленні пластмас для надання їм еластичності. Вони не фіксуються на пластмасах ковалентними зв'язками, через що легко відокремлюються і забруднюють повітря, воду, харчові продукти. Найбільш поширеними джерелами контакту людини з фталатами є пакувальні та косметичні вироби, лікарські засоби. Фталати та їх метаболіти знаходять у 90-95 % зразків крові і сечі, в

© О.Г. Резніков, О.В. Сачинська, А.А. Лимарєва, О.А. Фалюш, І.Г. Перчик

тому числі у вагітних, причому у значно більшій кількості. Вміст фталатів у біологічних рідинах працівників хімічних підприємств у десятки разів перевищує такий у звичайній популяції. У людини і тварин вони можуть викликати синдром тестикулярної дисгенезії, який полягає в порушеннях сперматогенезу, крипторхізмі, гіпоспадії тощо [9-11]. Є повідомлення про зміни деяких показників статевого розвитку таких тварин, наприклад, аногенітальної відстані, маси та гістологічної будови сім'яників, концентрації лютеїнізуючого та фолікулоstimулювального гормонів на певних етапах розвитку тощо. Саме з несприятливим впливом ендокринних дисрапторів пов'язують зниження фертильного потенціалу населення промислово розвинутих країн. Особливістю патогенного їх впливу є відсутність прямої залежності «доза-ефект», що ускладнює встановлення порогових токсичних доз і передбачуваність реакції організму. Дія таких речовин на материнський організм спричиняє каскад нейрогормональних змін в організмі матері і плоду, які із залученням імпринтингових механізмів програмують порушення нейроендокринної регуляції багатьох фізіологічних функцій, включаючи поведінку, процеси репродукції та адаптації у дорослих нащадків.

Дослідники здебільшого повідомляють про тяжкі анатомічні вади у чоловічого потомства (тератогенний ефект), а також про гіпогонадізм та інші прояви неповноцінності статевої функції при введенні вагітним щурам ДБФ у дозах вищих за 250 мг/кг [12]. У цій роботі ми вперше повідомляємо про парадоксальну відповідь репродуктивної системи самців щурів на введення ДБФ їхнім вагітним матерям.

Метою нашого дослідження було вивчити наслідки пренатальної експозиції щурів-самців через материнський організм до відносно малих доз ДБФ у терміни, в які відбувається андрогензалежне програмування статевої диференціації мозку плоду.

## МЕТОДИКА

Досліди проводили на щурах лінії Вістар, яких утримували на стандартному харчовому раціоні і вільному доступі до води у віварії інституту. Всі маніпуляції з тваринами відповідали положенням Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986).

Для запліднення відбирали самиць (200-220 г) із регулярними естральними циклами. Першим днем вагітності вважали день виявлення сперматозоїдів у вагінальних мазках. Вагітним самицям з 15 до 21 дня гестації вводили у шлунок через металевий зонд 10%-й олійний розчин ДБФ (дибутиловий ефір фталевої кислоти, чда, НВП «Альфарус», Україна) у щоденній дозі 100 мг/кг. Контрольні тварини отримували розчинник у такий самий спосіб. З новонародженого потомства чоловічої статі формували дослідну (n=47) і контрольну (n=28) групи, в яких вимірювали аногенітальну відстань на 2, 7 та 10 дні постнатального життя, а надалі визначали термін статевого дозрівання за опущенням сім'яників у мошонку.

Для тестування статевої поведінки у кожену групу відбирали по 5 самців, народжених різними самицями в дослідній або контрольній групах. Статеву поведінку за чоловічим і жіночим типами досліджували за методикою Holson і співавт. [13] та описом Hull and Dominguez [14] у темному приміщенні зі слабким червоним освітленням у віці 6 міс (у грудні) та на інших самцях – у 10 міс (у квітні), жіночу – у 10,5 міс (у квітні).

Поведінку за чоловічим типом тестували двічі з інтервалом 1 тиждень. Самці знаходилися протягом 4 год у темряві, потім їх переміщали на 5 хв у порожню клітку для адаптації, після чого підсаджували на 30 хв рецептивну самицю після оваріектомії, якій за тиждень до тестування видаляли яєчники, а за 48 год - внутрішньом'язово вводили 0,1 мг діацетат естрадіолу («Sigma», США), а за 4 год

перед тестуванням – 0,5 мг прогестерону («Біофарма», Україна) в олійному розчині. Протягом 15 хв реєстрували такі показники: тривалість латентних періодів першої садки та першої інтромісії, першої еякуляції, постеякуляційний рефрактерний період, кількість еякуляцій, садок без інтромісії і загальна кількість інтромісій.

Здатність до проявів жіночої статевої поведінки (лордозних реакцій), яка залежить від чутливості поведінкових центрів мозку до жіночих статевих гормонів, досліджували на попередньо кастрованих самцях, яким вводили гормональні препарати за вищезазначеною аналогічною самицям схемою, після чого підсаджували до сексуально досвідченого самця, який до цього перебував у клітці щонайменше 5 хв. Тестування тривало протягом 10 хв або до 10 садок активного самця. Вираховували лордозний індекс як відсоток кількості лордозних реакцій відносно загальної кількості садок активного самця. Також спостерігали за проявами процептивної і гомосексуальної поведінки.

Частину самців з отриманого потомства (по 6 тварин у контрольній та дослідній групах) декапітували у віці 6 міс. Кров збирали в гепаринізовані пробірки, центрифугували і відібрані зразки плазми зберігали при  $-20^{\circ}\text{C}$  до аналізу. У плазмі крові визначали вміст тестостерону імуноферментним методом за допомогою комерційних наборів (Testosterone ELISA; “DRG”, Німеччина).

Результати опрацьовували за допомогою комп’ютерної програми Excel з використанням критерію  $t$  Стьюдента. У разі відсутності нормального статистичного розподілу варіант використовували непараметричний  $U$ -критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні. Різницю між досліджуваними показниками вважали статистично вірогідною при значенні  $P \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

*Характеристика потомства.* Вагітні тварини ( $n=10$ ), що отримували ДБФ, народили загалом 87 щуренят, в середньому по 8,7 на

самицю. Від 4 контрольних матерів отримали 45 щуренят, в середньому 11,2 на самицю. Загальне співвідношення самців і самиць дорівнювало 1,2 у дослідній групі та 1,5 у контрольній групі. Зменшення кількості новонароджених тварин під пренатальною дією ДБФ за відсутності помітного негативного впливу на вагітних самиць щурів відмітили також Zhang і співавт. [12].

На 2 день після народження середня маса тіла самців у дослідній групі становила  $6,68 \pm 0,12$  г, у контрольній –  $6,45 \pm 0,17$  ( $P > 0,05$ ), на 7 – відповідно  $12,01 \pm 0,32$  та  $10,78 \pm 0,39$  ( $P < 0,05$ ), на 10 -  $16,20 \pm 0,45$  та  $14,74 \pm 0,45$  г ( $P < 0,05$ ). Ймовірно, більша маса тіла у дослідній групі зумовлена кращим вигодуванням через дещо зменшену кількість щуренят у приплоді (у 4 матерів народилося від 5 до 7 щуренят). Надалі статевозрілі дослідні ( $n=12$ ) та контрольні ( $n=12$ ) самці не відрізнялися за масою тіла – у віці 6 міс вони важили  $329,83 \pm 12,90$ , і  $309,58 \pm 8,97$  г відповідно ( $P > 0,05$ ).

Слід відмітити зменшення аногенітальної відстані, виміряної на 2 день після народження, у новонароджених, що зазнали дії ДБФ ( $3,35 \pm 0,07$  мм), порівняно з контролем ( $3,63 \pm 0,11$  мм;  $P < 0,05$ ). Але вже на 7 день ця різниця зникла ( $6,17 \pm 0,14$  і  $6,20 \pm 0,14$  мм відповідно;  $P > 0,05$ ), так само як не виявлялась і на 10 день ( $7,39 \pm 0,10$  і  $7,44 \pm 0,13$  мм відповідно;  $P > 0,05$ ).

Аногенітальна відстань ссавців є однією з ознак статевого диморфізму: у самців вона більша, ніж у самиць. Повідомлялося про зменшення відстані у самців щурів внаслідок пероральної експозиції матерів до ДБФ у дозах вищих за 50 мг/кг впродовж усієї вагітності [12]. Транзиторний характер зменшення цього показника в дослідній групі свідчить про затримку зрощення проміжності, яка може бути спричинена відомою антиандрогенною активністю ДБФ [15], ймовірніше за хромосомні аномалії. Це припущення підтверджується значним зменшенням аногенітальної відстані у чоловічих плодів щу-

рів, народжених самицями, які отримували інтрагастрально активний метаболіт ДБФ - монобутилфталат – у дозах 250 мг/кг і вище на 15-17 дні вагітності [16].

**Статеве дозрівання.** Опущення сім'яників у контрольних самців (n=28) відбувалось в середньому на 38,54 ± 0,14 день після народження, а у дослідних (n=47) – на 33,18 ± 0,12 день, тобто на 5,4 дні раніше (P<0,001).

**Концентрація тестостерону.** Концентрація тестостерону в плазмі крові статевозрілих контрольних самців (n=6) дорівнювала 13,03 ± 2,96 нмоль/л, а в дослідних (n=6) була удвічі більшою - 26,13 ± 5,04 нмоль/л (P<0,001), що свідчить про значну гіперандрогенізацію тварин.

**Статеві поведінка.** Ступінь статевої мотивації у тварин оцінюють за тривалістю латентного часу першої садки та рефрактерного

періоду після еякуляції, а копулятивну активність – за кількістю інтромісій перед еякуляцією та тривалістю латентного періоду останньої.

Чоловіча статеві поведінка контрольних самців 6 і 10 міс віку мала відмінності, які можна пояснити сезонними коливаннями [17]. Низька активність 6 міс самців припадала на зимовий період, коли в щурів зменшуються статеві активність, секреція тестостерону і запліднювальна здатність. При першому тестуванні протягом 15 хв у них були відсутні еякуляції (табл. 1). Натомість у 10 міс віці, тобто навесні, з'являлись еякуляції, дещо збільшувалася кількість інтромісій (табл. 2). Один з 5 самців цієї групи був виключений з дослідження, бо протягом 15-хвилинного тестування не виявляв жодних мотиваційних ознак стосовно рецептивної самиці.

**Таблиця 1. Показники чоловічої статевої поведінки самців щурів віком 6 міс після пренатальної дії дибутилфталату (M±m, n = 5)**

Показник	Контроль	Дослід
<b>Перше тестування</b>		
Латентний період, с		
першої садки	109,4 (10-219)	15,2 (3-40) *
першої інтромісії	125,2 (15-259)	21,2 (8-51) *
першої еякуляції	>900 (900)	490,6 (315-743) *
Постеякуляторний рефрактерний період, с	>900 (900)	267,8 (3-585) *
Кількість		
садок без інтромісій	3,8 (1-6)	2,4 (2-3)
інтромісій	9,8 (1-19)	18,8 (17-25) *
еякуляцій	0(0)	1,2 (1-2) *
<b>Друге тестування</b>		
Латентний період, с		
першої садки	3,8 (2-9)	20,4 (2-73) *
першої інтромісії	28,0 (3-113) **	30,8 (9-88)
першої еякуляції	361,4 (244-602) **	451,0 (273-658)
Постеякуляторний рефракторний період, с	416,2 (167-656) **	129,4 (22-255) *
Кількість		
садок без інтромісій	4,0 (3-5)	2,8 (2-4) *,**
інтромісій	17,4 (11-35)	26,6 (20-32) **
еякуляцій	1,2 (1-2) **	1,8 (1-2) *,**

Примітка: Тут і в таб. 2 і 3 у дужках – кількість тварин та діапазон індивідуальних коливань; статистичне опрацювання вірогідності за критерієм Вілкоксона-Манна-Уїтні;

\* P≤0,01, P≤0,05 порівняно з контрольними самцями,

\*\* P≤0,01, P≤0,05 порівняно з тією самою групою тварин у першому тестуванні

При другому тестуванні контрольних самців в обох вікових групах скорочувалася тривалість латентних періодів першої садки, першої інтромісії, рефрактерного постеякуляторного періоду, збільшувалася кількість інтромісій порівняно з першим тестуванням, у 6 міс тварин відбувались еякуляції. Загалом це свідчить про набуття щурами сексуального досвіду.

На тлі послаблення сексуальної активності у контрольних 6 міс самців, у дослідній групі в обох тестуваннях майже за всіма показниками спостерігали значну активізацію чоловічої статевої поведінки, яка стосувалась як центрального (мотиваційного), так і периферичного (копулятивного та еякуляційного) компонентів (див. табл. 1).

Вірогідна різниця деяких показників статевої поведінки між дослідною групою і контрольними самцями зберігалась і в 10 міс тварин, у весняний період (див. табл. 2). Відмічено збільшення числа еякуляцій у першому та другому тестуванні, скорочення

постеякуляторного рефрактерного періоду у першому та латентного періоду першої інтромісії у другому. Слід зазначити, що зміна інших середніх показників була дуже значною і відбувалась у тому ж напрямку, що і в 6 міс тварин. Вона наближалася до статистичної вірогідності різниці, хоча й не сягала необхідного рівня.

Разом із активізацією чоловічої статевої поведінки, в дослідній групі при тестуванні жіночої статевої поведінки виявлено вірогідне збільшення кількості лордозних реакцій, і водночас у них з'являлись садки на нормального активного самця, тобто гомосексуальна поведінка (табл. 3).

Таким чином, при введенні ДБФ у дозі 100 мг/кг вагітним щурам у період статевої диференціації мозку внутрішньоутробних плодів у чоловічого потомства F1 програмується гіперсексуальна поведінка та синдром гіперандрогенізації. Хоча підвищення концентрації тестостерону у плазмі крові дослідних самців

**Таблиця 2. Показники чоловічої статевої поведінки самців щурів віком 10 міс після пренатальної дії дибутилфталату**

Показник	Контроль (n = 4)	Дослід (n = 5)
<b>Перше тестування</b>		
Латентний період, с		
першої садки	67,7 (6-217)	94,2 (1-312)
першої інтромісії	124,7 (40-310)	121,0 (5-380)
першої еякуляції	393,7 (150-555)	384,2 (146-859)
Постеякуляторний рефрактерний період, с	288,5 (155-540)	84,4 (30-212) *
Кількість		
садок без інтромісій	7,5 (4-14)	9,8 (8-12)
інтромісій	14,0 (10-22)	20,8 (18-23)
еякуляцій	1,0 (1)	1,8 (1-2) *
<b>Друге тестування</b>		
Латентний період, с		
першої садки	41,0 (1-159)	1,8 (1-3)
першої інтромісії	81,5 (5-295)	6,8 (2-10) *, **
першої еякуляції	282,5 (150-380)	376,2 (184-580)
Постеякуляторний рефрактерний період, с	185,2 (48-456)	77,2 (22-145)
Кількість		
садок без інтромісій	3,7 (2-5)	6,0 (2-12) **
інтромісій	20,2 (13-34)	28,8 (24-42) **
еякуляцій	1,2 (1-2) **	1,6 (1-2) *, **

виявлено у статевозрілому віці, прискорення опущення гонад у мошонку з великою ймовірністю свідчить про наявність гіперандрогенного стану самців ще до початку пубертації.

Результати нашого дослідження вказують на певний дисонанс у вкороченні аногенітальної відстані, що є характерним для андрогенного дефіциту, з прискореним статевим дозріванням, яке стимулюється тестостероном. Зменшення аногенітальної відстані є складовою так званого «фталатного синдрому», який за великих доз (250 мг/кг і вище) викликає у потомства також дисгенезію тестикул, зменшення синтезу тестостерону, крипторхізм, гіпоспадію, гіпо- та патоспермію та інші вади розвитку статево-сечової системи [12,18-20]. Проте за винятком деякого запізнення зрощування проміжності, інших симптомів порушення морфогенезу сечостатевої системи при застосуванні ДБФ у меншій дозі (100 мг/кг) ми не спостерігали. Отже, ймовірною причиною виявленого відхилення статевого диморфізму є гормональний дисбаланс під час вагітності.

Гіперсексуальна поведінка самців, які зазнали пренатального впливу ДБФ, знаходить пояснення у надмірній насиченості їх організму тестостероном. Адже саме він активує гіпоталамічні центри і кору головного мозку, стимулюючи статевий потяг до самиці, тоді як його активний метаболіт 5 $\alpha$ -дигідротестостерон діє переважно на рівні симпатичних і парасимпатичних центрів спинного мозку, забезпечуючи статеві рефлекси ерекції, парування та еякуляції [21]. Високою концентрацією тестостерону пояснюється скорочення латентного часу першої

садки, першої інтромісії, подвоєння кількості інтромісій і поява еякуляції у дослідній групі, на відміну від контрольної, під час першого тестування чоловічої статевої поведінки 6 міс тварин. Натомість у другому тестуванні, тобто з набуттям сексуального досвіду, зникла вірогідна різниця латентних періодів першої інтромісії і першої еякуляції між контрольними тваринами і такими, що зазнали пренатального впливу ДБФ. Зміна інших показників була вірогідною і мала таку саму спрямованість, як і в першому тестуванні.

Гіперсексуальна поведінка за чоловічим типом і гіперандрогенний стан у статевозрілого потомства, що зазнало пренатального впливу ДБФ, ймовірно є наслідком надмірної маскулінізації мозку під час його статевої диференціації, яка у самців щурів відбувається в останній тиждень вагітності під впливом тестостерону, що секретують власні тестикули плоду [22]. Відомо, що патогенний вплив ендокринних дисрапторів на репродуктивну систему реалізується через сигнальні шляхи естрогенних та андрогенних рецепторів, дисфункцію стероїдогенезу або завдяки оксидативному стресу [23]. З цих можливих шляхів патогенезу виявлених порушень чоловічої статевої поведінки найбільш вірогідним, на наш погляд, є посилений синтез тестостерону в сім'яниках внутрішньоутробних плодів. Підставою для такої гіпотези є відомості про прямий стимулювальний вплив ДБФ та його метаболіту – монобутилфталату у малих концентраціях на синтез тестостерону в культурі мишиних клітин Лейдига MLTC-1 [24,25]. Натомість у великих концентраціях обидві сполуки гальмували стероїдогенез на рівні

**Таблиця 3. Показники статевої поведінки за жіночим типом у самців щурів віком 10 міс після пренатального застосування дибутилфталату (n = 5)**

Показник	Контроль	Дослід
Кількість лордозів	5,0 (0-10)	10,0 * (10)
Лордозний індекс	65,6 (0-100)	100,0 * (100)
Кількість садок рецептивного самця на активного самця	0	6,8 * (5-8)
Кількість самців з рецептивною жіночою поведінкою гомосексуальною поведінкою	4 (0)	5 (5 *)

відщеплення бокового ланцюга молекули холестерину та 17- і 3 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази. Автори з'ясували, що посилення стероїдогенезу зумовлено стимуляцією синтезу стероїдогенного регуляторного білка StAR – мітохондріального ферменту, який відповідає за транспорт субстрату стероїдогенезу - холестерину з цитозолу до внутрішньої мембрани мітохондрій.

Неочікувана активізація жіночої статевої поведінки в дослідній групі самців начебто протирічить припущенню про надмірну маскулінізацію мозку під час його раннього програмування. Але вона може бути зумовлена порушенням шляхів дефемінізації нейроендокринних структур, наприклад, внаслідок оксидативного стресу [1,23,26].

Таким чином, виявлені у нашому дослідженні функціональні зміни репродуктивної системи узгоджуються із загальною концепцією функціональної тератології [1,27]. Хоча замість очікуваного пригнічувального впливу ДБФ спричинив активізацію андрогенної функції і статевої поведінки чоловічого потомства на тлі практичної відсутності тератогенної дії, немає підстав оцінювати цей парадоксальний ефект як позитивний. Якщо він відтворюється у чоловіків у реальному житті, то це може бути патогенетичним підґрунтям так званої кримінальної гіперсексуальності, яка зазвичай асоційована з надмірно високою концентрацією тестостерону в крові [28]. А прояви гомосексуальної поведінки та диференціації мозку за жіночим типом у самців дослідної групи можуть вказувати на ризик бісексуальної поведінки.

*The authors of this study, A.G. Reznikov, Sachynska O.V., A.A. Limareva, O.A. Falyush, I.G. Perchik, confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.*

**А.Г. Резников, О.В. Сачинская, А.А. Лимарева, О.А. Фалюш, И.Г. Перчик**

### **ГИПЕРСЕКСУАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ И ГИПЕРАНДРОГЕНИЗМ У САМЦОВ КРЫС F<sub>1</sub>, ВЫЗВАННЫЕ ВВЕДЕНИЕМ ДИБУТИЛФТАЛАТА БЕРЕМЕННЫМ САМКАМ**

Исследовано влияние ди-*n*-бутилфталата (ДБФ), который получали беременные крысы линии Вистар, на андрогенную функцию, мужское и женское половое поведение самцов потомства первого поколения. ДБФ вводили в желудок через зонд в ежедневной дозе 100 мг/кг в течение 15-21 дней беременности. Мужское половое поведение оценивали в возрасте 6 и 10 мес по процептивным реакциям в присутствии рецептивной самки, продолжительности латентных и рефрактерных периодов, количеству садок, интромиссий и эякуляций. Лордозные реакции исследовали у кастрированных и активированных введением эстрадиола и прогестерона самцов в присутствии нормального самца. Результаты тестирования свидетельствуют об ускорении полового созревания, значительной активизации полового поведения самцов по мужскому и женскому типам на фоне существенно повышенной концентрации тестостерона в плазме крови. Рассмотрены возможные механизмы выявленных функциональных изменений репродуктивной системы. Ключевые слова: дибутылфталат; пренатальное действие; половое поведение; тестостерон; самцы крыс.

**A.G. Reznikov, Sachynska O.V., A.A. Limareva, O.A. Falyush, I.G. Perchik**

### **HYPERSEXUAL BEHAVIOR AND HYPERANDROGENISM IN F<sub>1</sub> MALE RATS CAUSED BY DIBUTYLPHTHALATE TREATMENT OF PREGNANT FEMALES**

The effect of di-*n*-butyl phthalate (DBP) prescribed to pregnant Wistar rats on the androgen function and male and female sexual behaviour of first generation male progeny was investigated. DBP was administered intragastrically through the gavage at a daily dose of 100 mg/kg during the 15 to 21 day of pregnancy. Male sexual behaviour was evaluated at the age of 6 and 10 months on proceptive responses in the presence of a receptive female, the duration of latent and refractory periods and the number of mountings, intromissions and ejaculations. The lordotic reactions were studied in castrated and activated with oestradiol and progesterone males in the presence of normal males. The findings indicate acceleration of puberty, a significant increase in males' and females' sexual behavior with significantly elevated testosterone levels of in blood plasma. Possible mechanisms of the revealed functional changes of the reproductive system are discussed.

Key words: dibutyl phthalate; prenatal effect; sexual behavior; testosterone; male rats.

*State Institution "V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv*

## REFERENCES

1. Reznikov AG, Pyshak VP, Nosenko ND, Tkachuk SS, Myslitsky VF. Prenatal stress and neuroendocrine pathology. Tchernovtsy: Medakademia Publishers. 2004; 320 p. [Russian].
2. Reznikov AG, Limareva AA. Modulation of puberty terms and sexual behavior of rats after prenatal exposure to methyldopa, phenibut and stress. *Fiziol Zh.* 2017; 63:17-24.
3. Reznikov AG. Reproductive targets of endocrine disruptors. *Reprod Endocrinol.* 2014;(17)3:18-25. [Russian].
4. Vaiserman A. Early-life exposure to endocrine disrupting chemicals and later-life health outcomes: an epigenetic bridge. *Aging and Disease.* 2014; 5:419-29.
5. Perera F, Herbitsman J. Prenatal environmental exposures, epigenetics and disease. *Reprod Toxicol.* 2011; 31:363-73.
6. Yaglova NV, Yaglov VV. Endocrine disruptors are a novel direction of endocrinologic scientific investigation. *Vestnik RAMN.* 2012; 3:56-61. [Russian].
7. Andersson AM, Frederiksen H, Grigor KM, Toppari J, Skakkebaek NE. Special issue on the Impact of endocrine disruptors on reproductive health. *Reproduction.* 2014; 147:E1.
8. Xie Z, Wang J, Dai F, Jin X, Wu K, Chen Q, Wang Y. Environ. Effects of maternal exposure to di-n-butyl phthalate during pregnancy and breastfeeding on ovarian development and function of F1 female rats. *Toxicol Pharmacol.* 2016; 43:38-43.
9. Barlow NJ, McIntyre BS, Foster PM. Male reproductive tract lesions at 6, 12, and 18 months of age following in utero exposure to di(n-butyl) phthalate. *Toxicol Pathol.* 2004;32(1):79-90.
10. Foster PM. Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *Int J Androl.* 2006;29(1):140-7.
11. Ge RS, Chen GR, Tanrikut C, Hardy MP. Phthalate ester toxicity in Leydig cells: developmental timing and dosage considerations. *Reprod Toxicol.* 2007;23(3):366-73.
12. Zhang Y, Jiang X, Chen B. Reproductive and developmental toxicity in F1 Sprague-Dawley male rats exposed to di-n-butyl phthalate in utero and during lactation and determination of its NOAEL. *Reprod Toxicol.* 2004;18(5):669-76.
13. Holson RR, Gough B, Sullivan P, Badger T, Sheehan DM. Prenatal dexamethasone or stress but not ACTH or corticosterone alter sexual behavior in male rats. *Neurotoxicol Teratol.* 1995;17:393-401.
14. Hull E.M, Dominguez JM. Sexual behavior in male rodents. *Horm Behav.* 2007; 52(1):45-55.
15. Lee BM, Koo HJ. Hershberger assay for antiandrogenic effects of phthalates. *J Toxicol Environ Health A.* 2007; 70:1365-70.
16. Ema M, Miyawaki E. Adverse effects on development of the reproductive system in male offspring of rats given monobutyl phthalate, a metabolite of dibutyl phthalate, during late pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2001;15(2):189-94.
17. Lisakovskaya OV, Kropotov AV, Khotimchenko Yu.S. Seasonal features of adaptogens effect on sexual behavior of the laboratory animals. *Experim Clin Pharmacol.* 2001; 60(6):60-2. [Russian].
18. Mylchreest E, Cattley RC, Paul M, Foster D. Male reproductive tract malformations in rats following gestational and lactational exposure to Di(n-butyl) phthalate. antiandrogenic mechanism. *Toxicol Sci.* 1998; 43:47-60.
19. Hallmark N, Walker M, McKinnell C, Mahood IK, Scott H, Bayne R, Coutts S, Anderson RA, Greig I, Morris K, Sharpe RM. Effects of monobutyl and di(n-butyl) phthalate in vitro on steroidogenesis and Leydig cell aggregation in fetal testis explants from the rat: comparison with effects in vivo in the fetal rat and neonatal marmoset and in vitro in the human. *Environ Health Perspect.* 2007;115(3):390-6.
20. Ivell R, Heng K, Nicholson H, Anand-Ivell R. Brief maternal exposure of rats to the xenobiotics dibutyl phthalate or diethylstilbestrol alters adult-type Leydig cell development in male offspring. *Asian J Androl.* 2013; 15(2): 261-8.
21. Gladkova AI. Sex hormones regulation of male sexual behavior. *Achiev Physiol Sci.* 1999; 30:97-105. [Russian].
22. Reznikov AG. Hormone-neurotransmitter imprinting in the neuroendocrine control of reproduction. Harwood: Harwood Acad Publ. 1994; 90 p.
23. Sidorkiewicz I, Zaręba K, Wołczyński S, Czerniecki J. Endocrine-disrupting chemicals-Mechanisms of action on male reproductive system. *Toxicol Ind Health.* 2017;33(7):601-9.
24. Wang Y, Song L, Hong X, Cui L, Zhang Z, Xiao H, Zhou J, Wang X. Low concentrations mono-butyl phthalate stimulates steroidogenesis by facilitating steroidogenic acute regulatory protein expression in mouse Leydig tumor cells (MLTC-1). *Chem Biol Interact.* 2006;164(1-2):15-24.
25. Chen X, Zhou QH, Leng L, Chen X, Sun ZR, Tang NJ. Effects of di(n-butyl) and monobutyl phthalate on steroidogenesis pathways in the murine Leydig tumor cell line MLTC-1. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2013;36(2):332-8.
26. Aly HA, Hassan MH, El-Beshbishy HA, Alahdal AM, Osman AM. Dibutyl phthalate induces oxidative stress and impairs spermatogenesis in adult rats. *Toxicol Ind Health.* 2016; 32(8):1467-77.
27. Reznikov AG. Animal research data on prenatal factors of functional neuroendocrine disorders. *Reprod Endocrinol.* 2016; 29(3):8-15. [Russian].
28. Cooper AJ. Progestogens in the treatment of male sex offenders: a review. *Can J Psychiatry.* 1986;31(1):73-9.

*Матеріал надійшов до редакції 04.07.2017*