

Сперматогенная функция семенников у крыс с наследственной предрасположенностью к проявлению кататонических реакций

М.А. Клещев , Т.А. Алехина, Л.В. Осадчук

Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

Кататония – психопатологический синдром, проявляющийся как двигательные расстройства. Кататонический синдром сопутствует многим психическим заболеваниям, в частности шизофрении и депрессии, которые широко распространены в популяции человека. Линия крыс ГК (генетическая кататония) получена из линии Вистар путем длительной (78 поколений) селекции на кататонический тип реагирования и служит моделью шизофреничных и депрессивных состояний у человека. Известно, что селекция по поведению, в том числе по выраженности кататонической реакции, приводит к нейроэндокринным, репродуктивным и морфологическим изменениям у животных. Однако влияние отбора по выраженности кататонической реакции на сперматогенную функцию семенников у самцов крыс не изучалось. Целью настоящей работы было провести сравнительное исследование сперматогенной функции семенников у крыс линии ГК и линии Вистар в период полового созревания (50-й день жизни) и у взрослых животных (90-й день жизни). Определяли количество эпидидимальных сперматозоидов, долю половых клеток с прогрессивным движением, долю морфологически аномальных сперматозоидов, а также массу репродуктивных органов и размер помета. У взрослых крыс линии ГК количество сперматозоидов и их подвижность, масса тела, семенников и каудальных эпидидимисов, количество рожденных потомков были снижены по сравнению с крысами линии Вистар. В период полового созревания крысы линии ГК характеризовались большим количеством сперматозоидов по сравнению с линией Вистар. Межлинейных различий по доле морфологических аномалий сперматозоидов у самцов крыс не отмечено. Предполагается, что изменения сперматогенных показателей при селекции крыс на выраженность кататонической реакции обусловлены нарушением онтогенетического паттерна секреции тестостерона. Таким образом, наследственная предрасположенность к проявлению кататонических реакций может быть ассоциирована с ухудшением сперматогенных параметров половозрелых самцов крыс. Линия крыс ГК может являться перспективной моделью для исследования взаимосвязи между наследственной предрасположенностью к кататонии и сперматогенезом.

Ключевые слова: кататония; селекционная модель; крысы; количество сперматозоидов; подвижность сперматозоидов; морфология сперматозоидов; фертильность; световая микроскопия; половое созревание.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Клещев М.А., Алехина Т.А., Осадчук Л.В. Сперматогенная функция семенников у крыс с наследственной предрасположенностью к проявлению кататонических реакций. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2018;22(4):400-405. DOI 10.18699/VJ18.375

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Kleshchev M.A., Alekhina T.A., Osadchuk L.V. Sperm quality in rats predisposed to the manifestation of catatonic reactions. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2018;22(4):400-405. DOI 10.18699/VJ18.375 (in Russian)

Sperm quality in rats predisposed to the manifestation of catatonic reactions

M.A. Kleshchev , T.A. Alekhina, L.V. Osadchuk

Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia

Catatonia is a psychopathological syndrome displayed as a motor disorder. Catatonia is a sign of many mental disorders, particularly schizophrenia and depression, with a wide distribution in the human population. The GC ("genetic" and "catatonia") rat strain was obtained from the Wistar rat strain by a long selection (78 generations) for the catatonic type of reaction and is a model of schizophrenic and depressive disorders in humans. It is known that selection for behavior including catatonic reactions results in neuroendocrine, reproductive and morphological changes in animals. However, the influence of selection for a catatonic reaction on the spermatogenic function of testes had not been studied. The aim of this study was to conduct a comparative investigation of sperm quality in rats of the GC and the Wistar strain. The epididymal sperm parameters (sperm count, sperm motility, sperm morphology) were measured, and body, testes and epididymal weight were determined at puberty (50 day of life) and at adulthood (90 day of life). The litter size of the GC and Wistar rats was determined. It was found that adult GC rats had a lower sperm count, sperm motility, testis weight, epididymal weight and litter size compared to adult Wistar rats. However, at puberty, GC rats had a higher sperm count than the Wistar strain. Interstrain differences in sperm morphology were not found. It has been assumed that the changes of spermatogenic parameters in response to selection for catatonia are caused by changing the ontogenic pattern of testosterone secretion. In conclusion, the hereditary predisposition to catatonic reaction is associated with impaired sperm parameters in adult rats that reduces their chance to reproduction. The GC rat strain can be a perspective model for investigation of the relationship between the hereditary predisposition to catatonia and spermatogenesis.

Key words: catatonia; selection model; sperm count; sperm motility; sperm morphology; fertility; light microscopy; puberty; rat.

Кататония – распространенный психопатологический синдром, к основным проявлениям которого относятся двигательные расстройства: ступор, катаlepsия, стереотипия и некоторые другие (Wilcox, Duffy, 2015). На сегодняшний день считается, что кататонические реакции характерны для аффективных расстройств, шизофренических психозов и посттравматических состояний (Daniels, 2009). В начале 1980-х гг. из популяции крыс аутбредной линии Вистар была селекционирована линия крыс ГК (генетическая кататония). Селекция велась на частоту, выраженность и длительность катаlepsического застывания, которое вызывали, прижимая крысу с помощью палочки спиной к углу клетки. В дальнейшем линия крыс ГК стала моделью шизофренических (Kolpakov et al., 1986), депрессивных (Kulikov et al., 2006) и невротических симптомов (Рязанова и др., 2012), наблюдаемых у человека.

Известно, что после длительной селекции по поведению наследуется отбираемый признак и коррелятивно изменяются неспецифические функции – стрессорная и половая (Беляев, 1962). На основании многочисленных экспериментальных данных, полученных при доместикации животных, Д.К. Беляевым была выдвинута концепция дестабилизирующего отбора, согласно которой селекция на поведенческие признаки сопряжена с изменением нейрогормональных систем, регулирующих онтогенез особи (Беляев, 1981). В ряде исследований установлено, что при селекции крыс на выраженность кататонической реакции, так же как и при доместикации животных, происходила дестабилизация регуляторных систем онтогенеза, которая выражалась в появлении новых морфологических признаков и изменении нейроэндокринных систем, контролируемых в том числе репродуктивную функцию (Алехина и др., 2016). У крыс отмечалось снижение содержания в гипоталамусе важнейших нейротрансмиттеров – дофамина, норадреналина и серотонина (Алехина и др., 2006). Кроме того, установлено более низкое содержание тестостерона в плазме крови у взрослых крыс кататонической линии в 20-м и 50-м поколениях селекции по сравнению с первым поколением и материнской линией Вистар (Шульга и др., 1996). У самок крыс линии ГК было обнаружено уменьшение общего числа фолликулов в проэструсе и диэструсе в 3-месячном возрасте, более низкая частота эструсов и диэструсов в возрасте 6–12 месяцев, а также повышенный уровень синхронизации эстральной цикличности при групповом содержании по сравнению с крысами исходной линии Вистар (Алехина и др., 2015).

Вызванные отбором на выраженность кататонической реакции изменения в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси могут оказывать влияние и на сперматогенную функцию семенников самцов крыс. Особенно важен для онтогенетического становления и регуляции как сперматогенеза, так и поведения тестостерон. Секреция тестостерона относительно высока в первые сутки после родов, но затем снижается и начинает вновь увеличиваться в начале полового созревания (Chen et al., 2015). Увеличение секреции тестостерона в перинатальный период и во время полового созревания оказывает программирующий эффект на развитие мозговых структур, контролирующего поведение (Trainor et al., 2009), а также необходимо для развития клеток Сертоли и становления сперматогенеза

(Hazra et al., 2013). Ранее было установлено смещение перинатального пика тестостерона у крыс линии ГК на более поздние сроки онтогенеза по сравнению с крысами Вистар (Осадчук, Алехина, 2018). Это может оказать влияние на пролиферацию и дифференциацию клеток Сертоли и, следовательно, привести к изменениям в качестве и количестве сперматозоидов. Однако, несмотря на значительный объем полученных данных о морфологических, нейроэндокринных и репродуктивных изменениях у крыс линии ГК, влияние отбора по выраженности кататонической реакции на количество и качество сперматозоидов у самцов крыс не изучалось.

Исследование сперматогенной функции семенников у крыс линии ГК может помочь в понимании механизмов взаимосвязи наследственной предрасположенности к проявлению кататонических реакций и сперматогенеза. Изучение этих механизмов является актуальной проблемой, поскольку количество и качество сперматозоидов во многом определяют шансы самцов на воспроизводство потомства. Поэтому возможное ухудшение сперматогенных параметров у самцов, генетически предрасположенных к развитию патологических поведенческих реакций, в частности кататонии, может быть важным механизмом, устраняющим таких самцов из размножения в естественной популяции животных, и таким образом вносить вклад в стабилизирующий отбор по поведению. Кроме того, данные исследования имеют прикладное значение, поскольку шизофрения и депрессия, моделью которых служит линия крыс ГК, широко распространены в человеческой популяции. В ряде исследований установлено снижение репродуктивного потенциала и ухудшение качества эякулята у мужчин, страдающих депрессией и шизофренией (Worly, Gur, 2015). Механизмы этого феномена на данный момент неизвестны, вероятно, они могут включать наследственный компонент.

Целью настоящего исследования было изучить влияние длительной селекции по выраженности кататонической реакции на сперматогенную функцию семенников у самцов крыс во взрослом возрасте и в период полового созревания, который является критическим для онтогенетического становления сперматогенеза. Для этого было проведено сравнительное исследование количества эпидидимальных сперматозоидов, подвижности и морфологии половых клеток у самцов крыс линии ГК (78-е поколение селекции) и исходной линии Вистар у половозрелых и пубертатных животных. Чтобы более полно охарактеризовать влияние нейроэндокринных изменений, вызванных селекцией по поведению на развитие половой системы самцов и фертильность животных, мы оценивали также массу тела, репродуктивных органов и размер помета у крыс линий ГК и Вистар.

Материал и методы

Животные. В работе использовали крыс инбредной линии ГК и исходной аутбредной линии Вистар. Животных содержали группами по 5–6 особей в условиях конвенционального вивария Института цитологии и генетики СО РАН в стандартных пластиковых клетках размером 60×40×20 см с крышкой из металлических прутьев, при естественном фотопериоде. Вода и пища (гранули-

рованный полнорационный апаатогенный корм «Чара», Россия) предоставлялись животным без ограничения. При рождении потомства записывали количество рожденных крысят в каждом помете. Забой животных производился в феврале. Для снятия эффектов группового содержания за четверо суток до забоя крыс рассаживали в индивидуальные клетки, аналогичные тем, в которых их содержали ранее.

Принято считать, что у крыс половое созревание начинается с 30–35 дня жизни, а заканчивается в возрасте 55–60 дней, когда появляется способность к фертильным спариваниям (Ojeda, Urbanski, 1994). Исследование проводили на крысах в возрасте 50 дней (период полового созревания) и 90 дней (взрослые животные). В обеих возрастных точках исследовали по 10 крыс каждой линии. Все экспериментальные процедуры выполнены с соблюдением правил, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации по защите позвоночных животных, используемых для лабораторных целей.

Исследование эпидидимальных сперматозоидов.

Крыс предварительно обрабатывали диэтиловым эфиром в течение 5 мин, взвешивали, а затем декапитировали. Немедленно после забоя выделяли и взвешивали семенники и каудальные эпидидимисы. У крыс в возрасте 50 дней оба каудальных эпидидимиса помещали в 1 мл фосфатного буфера для дальнейшей оценки количества эпидидимальных сперматозоидов и их морфологии. Из-за очень низкого числа эпидидимальных сперматозоидов и, соответственно, низкой их концентрации в суспензии у крыс в возрасте 50 дней подвижность сперматозоидов не оценивали. У взрослых крыс один эпидидимис помещали в 3 мл фосфатного буфера для оценки количества и морфологии сперматозоидов, а второй – в 1 мл культуральной среды DMEM (Gibco, США) для последующей оценки доли подвижных сперматозоидов. Эпидидимисы выбирались случайным образом. Эпидидимальную ткань измельчали ножницами, встряхивали на шейкере в течение 10 мин и фильтровали через пластиковые фильтры Falcon (диаметр сетки 70 мкм). Используя анализатор фертильности спермы SFA-500 (НПФ «Биола», Россия), оценивали долю сперматозоидов с прогрессивным движением. Измерения проводили при постоянной температуре культуральной среды (37 °С). Количество сперматозоидов подсчитывали в камере Горяева под световым микроскопом при увеличении $\times 200$, после окраски 1 % водным раствором озона. Результаты пересчитывали на оба каудальных эпидидимиса. Для подсчета морфологически аномальных сперматозоидов аликвоту суспензии сперматозоидов помещали на предметное стекло и делали мазок. Мазки фиксировали метанолом в течение 1 мин и окрашивали с помощью набора красителей Diff-Quick («Абрис+», Россия). Количество аномальных сперматозоидов подсчитывали под световым микроскопом при увеличении $\times 400$. Сперматозоид считали морфологически аномальным, если хотя бы одна из его частей (головка, средняя часть или хвост) имела видимые в световой микроскоп нарушения строения, такие как аморфная головка, аномалии строения крючка, закрученный или шпилькообразный хвост и некоторые другие (Seed et al., 1996).

Статистический анализ данных выполняли с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0. Для данных, имеющих нормальное распределение (вес тела и семенников, доля подвижных сперматозоидов), проводили двухфакторный и однофакторный дисперсионный анализ (главные факторы – генотип и возраст). Для сравнения групп в рамках дисперсионного анализа использовали тест Дункана. Для данных, имеющих распределение, отличающееся от нормального (вес эпидидимисов, количество эпидидимальных сперматозоидов и доля аномальных сперматозоидов), группы сравнивали с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Данные представлены в статье как средняя выборочная и ее ошибка. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

Результаты

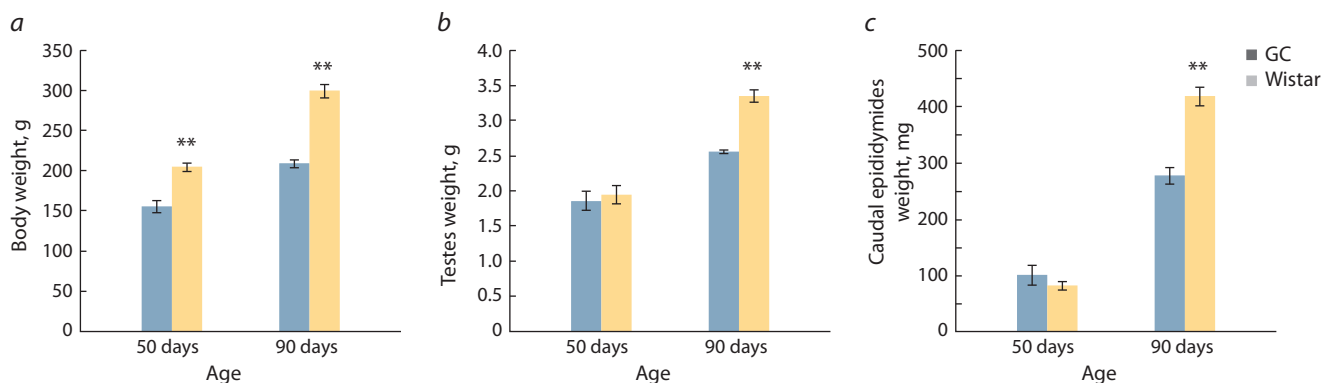
За период исследования отслежен 81 случай рождения крысят обеих линий. В расчете на один помет родилось больше особей в популяции Вистар, чем в линии ГК ($10.2 \pm 0.3, n = 43; 8.6 \pm 0.3, n = 38; p < 0.05$ соответственно).

Двухфакторный дисперсионный анализ позволил установить достоверное влияние возраста ($F_{1,36} = 115.77, p < 0.01$) и генотипа ($F_{1,36} = 106.49, p < 0.01$) на массу тела самцов крыс (рисунок, а). Кроме того, наблюдалось достоверное взаимодействие факторов ($F_{1,36} = 9.50, p < 0.05$). Масса тела крыс линии ГК была достоверно меньше, чем у крыс линии Вистар, как в начале полового созревания, так и в возрасте 90 дней ($p < 0.01$, тест Дункана). Масса тела самцов крыс обеих линий достоверно увеличивалась с возрастом ($p < 0.01$, тест Дункана), но крысы линии Вистар быстрее набирали массу по сравнению с крысами линии ГК.

Двухфакторный дисперсионный анализ выявил достоверное влияние возраста ($F_{1,36} = 84.07, p < 0.01$) и генотипа ($F_{1,36} = 15.49, p < 0.01$) на массу семенников крыс (см. рисунок, б). Установлено также достоверное взаимодействие факторов генотипа и возраста ($F_{1,36} = 9.38, p < 0.05$). Масса семенников достоверно увеличивалась с возрастом как у крыс линии Вистар ($p < 0.01$, тест Дункана), так и у крыс линии ГК ($p < 0.01$, тест Дункана). В возрасте 90 дней масса семенников крыс линии Вистар была достоверно выше, чем крыс линии ГК того же возраста ($p < 0.01$, тест Дункана). В период полового созревания (50-й день жизни) межлинейных различий по массе семенников не наблюдалось.

Масса каудальных эпидидимисов (см. рисунок, в) крыс обеих линий достоверно увеличивалась с возрастом ($p < 0.01$, тест Манна–Уитни). В возрасте 90 дней масса каудальных эпидидимисов у крыс линии Вистар достоверно превышала этот показатель у крыс линии ГК ($p < 0.01$, тест Манна–Уитни). На 50-й день жизни межлинейных различий по массе каудальных эпидидимисов не отмечено.

На 50-й день жизни сперматозоиды в каудальных эпидидимисах отмечались у всех крыс. Число сперматозоидов достоверно увеличивалось с возрастом ($p < 0.01$, тест Манна–Уитни) у крыс обеих линий (см. таблицу). В период полового созревания число эпидидимальных сперматозоидов у крыс линии ГК достоверно превышало



Weights of (a) body, (b) testes, and (c) caudal epididymides in GC and Wistar rats at the ages of 50 and 90 days.

** Interlinear differences significant at $p < 0.01$.

Populations of epididymal spermatozoa and percentages of abnormal spermatozoa in GC and Wistar male rats with age

Parameter	Day 50 of life		Day 90 of life	
	GC	Wistar	GC	Wistar
Number of spermatozoa in both caudal epididymides $\times 10^6$	5.14 \pm 2.25	0.04 \pm 0.01**	71.46 \pm 5.14	110.73 \pm 4.34**
Percentage of abnormal spermatozoa	57.35 \pm 12.39	77.85 \pm 7.48	3.87 \pm 0.45	4.11 \pm 0.62

** Interlinear differences between males of the same age significant at $p < 0.01$.

этот показатель у крыс линии Вистар ($p < 0.01$, тест Манна–Уитни). На 90-й день жизни число сперматозоидов у крыс линии ГК было достоверно ниже, чем у крыс линии Вистар ($p < 0.01$, тест Манна–Уитни).

Доля аномальных сперматозоидов (см. таблицу) у самцов крыс обеих линий достоверно снижалась с возрастом ($p < 0.01$, тест Манна–Уитни). Достоверных межлинейных различий по данному показателю не установлено как в период полового созревания, так и у взрослых животных.

Однофакторный дисперсионный анализ позволил установить влияние генотипа на долю подвижных сперматозоидов у взрослых самцов крыс ($F_{1,18} = 4.52, p < 0.05$). Доля прогрессивно подвижных сперматозоидов у крыс линии Вистар ($58.07 \pm 8.09\%$) была достоверно ($p < 0.05$, тест Дункана) выше, чем у крыс линии ГК ($37.36 \pm 5.41\%$).

Обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что взрослые самцы линии ГК обладают по сравнению с самцами исходной линии Вистар сниженной массой тела, семенников и каудальных эпидидимисов, более низким количеством сперматозоидов и уменьшенной долей подвижных сперматозоидов. Кроме того, у крыс линии ГК отмечалось уменьшение размера помета по сравнению с крысами исходной линии Вистар. Таким образом, длительный (в течение 78 поколений) отбор крыс на проявление кататонической реакции привел к координированному снижению целого комплекса репродуктивных параметров у взрослых самцов и уменьшению фертильности крыс. В некоторых работах отмечается, что у людей, страдающих психическими отклонениями, в частности шизофре-

зией и депрессией, ослаблены сперматогенная (Worly, Gur, 2015) и гормональная (Markham, 2012) функции семенников, а также снижена демографическая фертильность (Terzian et al., 2006). Эти эффекты авторы связывают с негативным влиянием социальной среды или воздействием препаратов, используемых для коррекции поведения. Результаты нашего исследования на модели ГК показывают, что генетическая предрасположенность к кататоническим реакциям сама по себе может быть ассоциирована со снижением количества и подвижности сперматозоидов, а также уменьшением плодовитости, однако механизмы данной ассоциации в настоящее время не ясны.

Нами установлено, что сниженное количество эпидидимальных сперматозоидов у взрослых самцов крыс линии ГК ассоциировано с более низкой массой семенников. Масса семенников и продукция сперматозоидов у взрослых животных во многом определяются числом клеток Сертоли – соматических клеток семенника, каждая из которых способна обеспечить развитие строго определенного числа половых клеток (Sharpe et al., 2003). Поэтому можно предположить, что сниженное количество сперматозоидов у взрослых самцов линии ГК связано с меньшим количеством клеток Сертоли у самцов этой линии по сравнению с самцами линии Вистар.

У крыс дефинитивная (взрослая) популяция клеток Сертоли формируется до 15-дневного возраста (Sharpe et al., 2003). Затем клетки Сертоли теряют пролиферативную активность, дифференцируются и начинают формировать гематотестикулярный барьер, необходимый для поддержания сперматогенеза. Пролиферация, созревание клеток Сертоли и инициация сперматогенеза находятся под конт-

ролем ряда цитокинов, ростовых факторов и гормонов, в частности тестостерона (Escott et al., 2014).

В норме уровень тестостерона у самцов крыс относительно высокий сразу после рождения животного, но резко уменьшается в течение первых суток (Chen et al., 2015), а затем снова увеличивается уже в период полового созревания. С другой стороны, экспрессия генов андрогенового рецептора (AR) на клетках Сертоли начинается только с 5-го дня жизни и достигает дефинитивного уровня на 21-й день (You, Sar, 1998). Предполагают, что временная разобщенность перинатального пика тестостерона и экспрессии AR важна для защиты клеток Сертоли от преждевременного созревания и остановки пролиферации, которая интенсивно идет в первые несколько суток после родов. Это связано с тем, что тестостерон тормозит пролиферацию клеток Сертоли, стимулирует их дифференцировку, формирование битестикулярного барьера и начало сперматогенеза (Escott et al., 2014). Мутантные мыши TgSCAR, для которых характерна преждевременная обильная экспрессия андрогенового рецептора на клетках Сертоли, характеризуются более ранним началом сперматогенеза, но и меньшим размером семенников во взрослом возрасте по сравнению с мышами дикого типа (Nazra et al., 2013).

Учитывая эти данные, можно предположить, что смещение перинатального пика тестостерона на более поздние сроки (7–10-й день жизни), наблюдаемое у крыс линии ГК (Осадчук, Алехина, 2018), может приводить к воздействию тестостерона на андрогеновые рецепторы, которые к этому времени уже начинают экспрессироваться на клетках Сертоли. Это в свою очередь служит причиной более ранней остановки пролиферации клеток Сертоли, более раннего их созревания и обуславливает относительно раннее начало сперматогенеза у крыс линии ГК по сравнению с крысами исходной линии Вистар. Об этом может свидетельствовать большее количество эпидидимальных сперматозоидов у крыс линии ГК по сравнению с крысами линии Вистар в период полового созревания. Однако число клеток Сертоли у крыс линии ГК меньше, чем у крыс линии Вистар, вследствие преждевременной остановки их пролиферации, и, соответственно, количество сперматозоидов у взрослых крыс ГК также снижено. Безусловно, данное предположение нуждается в дальнейшей экспериментальной проверке.

Кроме того, уменьшение подвижности и количества сперматозоидов у крыс линии ГК может быть обусловлено относительно высоким уровнем кортикостерона в их крови (Алехина и др., 2016). Можно предположить, что повышенная реактивность нервной системы, характерная для крыс линии ГК на данном этапе селекции, обуславливает выраженную реакцию стресса на повседневные процедуры по уходу за животными в виварии, что вызывает повышение секреции кортикостерона. Постоянно высокая активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси может подавлять тестикулярную функцию (Ren et al., 2010; Toufexis et al., 2014) и приводить к снижению количества и подвижности сперматозоидов у крыс линии ГК.

В нашем исследовании установлено, что доля аномальных сперматозоидов у крыс линии ГК не отличалась от таковой у крыс исходной линии Вистар в оба изученных

периода онтогенеза. Полученные результаты показывают, что селекция крыс на предрасположенность к кататоническим реакциям, вероятно, не затрагивает регуляторные системы, контролирующие молекулярные процессы, которые предопределяют формирование морфологически нормального сперматозоида. Содержание морфологически нормальных сперматозоидов в сперме является важнейшим показателем, определяющим ее оплодотворяющую способность (Cooper et al., 2010), так как только такие половые клетки способны к оплодотворению. Поэтому нормальное протекание процессов морфологической дифференцировки сперматид у самцов крыс линии ГК может вносить существенный вклад в сохранение способности к размножению самцов этой линии.

Таким образом, генетическая предрасположенность к проявлению кататонических реакций у крыс линии ГК ассоциирована с ухудшением сперматогенных параметров, причем данная взаимосвязь модулирована возрастом животных. Поэтому линия крыс ГК может служить перспективной моделью для исследования взаимосвязи между кататоническим поведением самца и становлением его тестикулярной функции в онтогенезе.

Acknowledgments

This work was supported by State Budgeted Project 0324-2018-0016 “Cellular and molecular mechanisms controlling adaptive and pathological processes in humans and animals” and the Russian Foundation for Basic Research, project 17-04-01631. The propagation of animal strains was performed at the Shared Access Center for Genetic Resources of Laboratory Animals, project RFMEFI62117X0015.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest..

References

- Alekhina T.A., Klochkov D.V., Pal'chikova N.A., Kuz'minova O.I., Prokudina O.I. Synchronization of the estrous cycle against the background of increased excitability in rats selected for catatonic type of reaction. *Byulleten Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny* = *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015;159(1):83-86. DOI 10.1007/s10517-015-2893-x. (in Russian)
- Alekhina T.A., Palchikova N.A., Kozhemyakina R.V., Prokudina O.I. Destabilization signs in behavioral and somatovegetative parameters of rats selected for catatonia. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekt-sii* = *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2016;20(1):28-33. DOI 10.18699/VJ16.103. (in Russian)
- Alekhina T.A., Petrova G.V., Barykina N.N., Prokudina O.I., Chugui V.F., Sakharov D.G., Kolpakov V.G. Some neuroendocrinological changes in rats of cataleptic strain GC. Influences of ontogenesis and generation of breeding. *Rossiyskiy Fiziologicheskii Zhurnal im. I.M. Sechenova* = *I.M. Sechenov Physiological Journal*. 2006;92(4):499-505. (in Russian)
- Belyaev D.K. Some problems of correlative variability and their significance for the theory of evolution and selection of animals. *Izvestiya SO AN SSSR* = *Bulletin of the Siberian Branch of the USSR Academy of Sciences*. 1962;10:111-124. (in Russian)
- Belyaev D.K. Destabilizing selection as a factor of domestication. In: *Genetics and Humanity Well-being*. Moscow: Nauka Publ., 1981;53-66. (in Russian)
- Chen L., Wang R., Wang W., Lu W., Xiao Y., Wang D., Dong Z. Hormone inhibition during mini-puberty and testicular function in male rats. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2015;13(4):2-6. DOI 10.5812/ijem.25465.

- Cooper T.G., Noonan E., Eckardstein S., Auger G., Baker H.W., Behre H.M., Haugen T.B., Kruger T., Wang C., Mbizvo M.T., Vogelsson K.M. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum. Reprod. Update.* 2010;16(3):231-245. DOI 10.1093/humupd/dmp048.
- Daniels J. Catatonia: clinical aspects and neurobiological correlates. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2009;21(4):371-380. DOI 10.1176/appi.neuropsych.21.4.371.
- Escott G.M., da Rosa L.A., Loss E.S. Mechanisms of hormonal regulation of Sertoli cell development and proliferation: a key process for spermatogenesis. *Curr. Mol. Pharmacol.* 2014;7(2):96-108.
- Hazra R., Corcoran L., Robson M., McTavish K.J., Upton D., Handelsman D.J., Allan C.M. Temporal role of Sertoli cell androgen receptor expression in spermatogenic development. *Mol. Endocrinol.* 2013;27(11):12-24. DOI 10.1210/me.2012-1219.
- Kolpakov V.G., Parvez S.H., Barykina N.N. A tentative evolutionary biological approach to the problem of schizophrenia. *Biogenic Amines.* 1986;3(4):299-319.
- Kulikov A.V., Kolpakov V.G., Popova N.K. The genetic cataleptic (GC) rat strain as a model of depressive disorders. In: Kalueff A.V. (Ed.). *Animal Models in Biological Psychiatry.* USA: Nova Sci. Publ., 2006;59-73.
- Markham J.A. Sex steroids and schizophrenia. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2012;13(3):187-207. DOI 10.1007/s11154-011-9184-2.
- Ojeda S.R., Urbanski H.F. Puberty in the rat. In: Knobil E., Neill J.D. (Eds.). *The Physiology of Reproduction.* New York: Raven Press Ltd., 1994;363-409.
- Oсадчук Л.В., Алехина Т.А. Developmental profiles of hormonal and metabolic parameters in male rats selected for catatonic type of response. *Zhurnal Evolyutsionnoy Biokhimii i Fiziologii = Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology.* 2018;54(1):52-59. (in Russian)
- Ren L., Li X., Weng Q., Trisomboon H., Yamamoto T., Pan L., Watanabe G., Taya K. Effects of acute restraint stress on sperm motility and secretion of pituitary, adrenocortical and gonadal hormones in adult male rats. *J. Vet. Med. Sci.* 2010;72(11):1501-1506.
- Ryazanova M.A., Igonina T.N., Alekhina T.A., Prokudina O.I. The increase in the proportion of nervous animals bred for catatonia: the participation of central adrenoreceptors in catatonic reactions. *Russ. J. Genetics (Moscow).* 2012;48(11):1141-1147.
- Seed J., Chapin R.E., Clegg E.D., Dostal L.A., Foote R.H., Hurtt M.E., Klinefelter G.R., Makris S.L., Perreault S.D., Schrader S., Seyler D., Sprando R., Treinen K.A., Veeramachaneni D.N., Wise L.D. Methods for assessing sperm motility, morphology, and counts in the rat, rabbit, and dog: a consensus report. *Reprod. Toxicol.* 1996;10(3):237-244.
- Sharpe R.M., McKinnell C., Kivlin C., Fisher J.S. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction.* 2003;125(6):769-784.
- Shul'ga V.A., Barykina N.N., Alekhina T.A., Kolpakov V.G. Some physiological characteristics of genetic predisposition to catalepsy. *Rossiyskiy Fiziologicheskiy Zhurnal im. I.M. Sechenova = I.M. Sechenov Physiological Journal.* 1996;82(10-11):77-83. (in Russian)
- Terzian A.C., Andreoli S.B., Razzouk D., Chaves A.C., Mari J.J. Fertility and fecundity of an outpatient sample with schizophrenia. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2006;28(4):305-307.
- Toufexis D., Rivarola M.A., Lara H., Viau V. Stress and the reproductive axis. *J. Neuroendocrinol.* 2014;26(9):573-586. DOI 10.1111/jne.12179.
- Trainor B.C., Sisk C.L., Nelson R.J. Hormones and the development and expression of aggressive behavior. In: Pfaff D.W., Arnold A.P., Etgen A.M., Fahrbach S.E., Rubin R.T. (Eds.). *Hormones, Brain and Behavior.* 2nd ed. San Diego: Acad. Press, 2009;1:167-203. DOI 10.1016/B978-008088783-8.00005-X.
- Wilcox A., Duffy R. The syndrome of catatonia. *Behav. Sci.* 2015;5(4):576-578. DOI 10.3390/bs5040576.
- Worly B.L., Gur T.L. The effect of mental illness and psychotropic medication on gametes and fertility: a systematic review. *J. Clin. Psychiatry.* 2015;76(7):974-985. DOI 10.4088/JCP.14r09080.
- You L., Sar M. Androgen receptor expression in the testes and epididymides of prenatal and postnatal Sprague-Dawley rats. *Endocrine.* 1998;9(3):253-261.