

# ЭКОЛОГО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ

Е.В. Даев, А.В. Дукельская

Кафедра генетики и селекции  
Санкт-Петербургского государственного университета

✿ Изучали влияние феромона самок домовых мыши 2,5-диметилпиразина на репродуктивно значимые характеристики самцов линии C57BL/6. С этой целью у самцов анализировали частоту возникновения аномалий спермиевых головок и доминантных леталей. Показано, что феромональное воздействие приводит к достоверному повышению частоты различных типов аномалий спермиевых головок. Одновременно с этим возрастает частота доминантных леталей в потомстве стрессированных самцов. Обсуждается связь выявленных эффектов с дестабилизирующим влиянием феромонов на генетический аппарат делящихся половых и соматических клеток у лабораторных мышей.

✿ **Ключевые слова:** феромон, 2,5-диметилпиразин, аномальные головки сперматозоидов, доминантные летали, мышь, репродукция.

## ВЛИЯНИЕ ФЕРОМОНА САМОК МЫШЕЙ 2,5-ДИМЕТИЛПИРАЗИНА НА РЕПРОДУКТИВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ САМЦОВ МЫШЕЙ ЛИНИИ C57BL/6

### ВВЕДЕНИЕ

В конце 70-х — начале 80-х годов было высказано предположение, что по крайней мере некоторые эффекты феромонального стресса у мышей могут быть обусловлены его негативным влиянием на процессы клеточной пролиферации в половых и соматических клетках. Оно подтверждалось данными о дестабилизирующем влиянии феромонов на генетический аппарат половых клеток у самцов домовых мышей [1, 2].

Позднее было показано, что эффективность действия феромонов у мышей зависит от пола и генотипа животных-доноров и реципиентов [3, 4]. Однако химическая природа этих биологически высокоактивных веществ оставалась неисследованной.

В последнее время у домовых мышей и некоторых других животных был идентифицирован ряд феромонов. В частности показано, что один из них — 2,5-диметилпиразин — широко распространенное в природе вещество, активно используемое человеком [5–8]. У мышей он начинает выделяться самками в условиях переуплотнения и угнетает половое созревание молодых особей независимо от их пола [9].

Представляется интересным исследовать механизмы угнетающего действия этого феромона самок мышей на самцов. В задачи настоящей работы входила оценка влияния 2,5-диметилпиразина на репродуктивно значимые показатели самцов мышей линии C57BL/6 с помощью анализа частоты аномалий спермиевых головок с одновременным проведением теста на доминантные летали.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Самцы высокоинбредной линии C57BL/6 возраста 3–4 мес веса  $21 \pm 1$  г были получены из питомника «Рапполово» АМН РФ. Всех мышей содержали поодиночке в помещении вивария лаборатории генетики животных отдела генетики Биологического НИИ СПбГУ в стандартных полипропиленовых клетках размером  $22 \times 30 \times 10$  см. В качестве подстилки использовали опилки. Неинвертированный световой день (12 час:12 час) и вентиляционный режим поддерживали автоматически. Пищевой рацион и условия кормления животных были идентичны.

После 2-недельной адаптации часть самцов C57BL/6 в отдельном помещении подвергали процедуре феромонального стрессирования. С этой целью над решеткой каждой клетки с самцом C57BL/6 помещали перфорированную капсулу с ватным тампоном, на которую в течение последующих 6 дней наносили по 1 мл 0,01% раствора 2,5-диметилпиразина («Aldrich», 98%). Такая концентрация феромона примерно соответствует природной, выявленной у самок домовых мышей в условиях повышенной плотности со-

держания [10]. Непосредственный контакт с тестируемым веществом, кроме как посредством обоняния, исключался.

Контрольных животных подвергали аналогичной процедуре с использованием физиологического раствора. По окончании процедуры воздействия животных оставляли в покое на 18 дней, считая от первого дня воздействия.

На 18-й день после начала воздействия в клетку к каждому самцу на 4 дня подсаживали 3 самки той же линии для последующей оценки фертильности животных в тесте на доминантные летали [11]. Через четверо суток самцов отсаживали от самок и забивали методом цервикальной дислокации. Для проведения теста на АГС готовили препараты сперматозоидов [12]. Выбор интервала между стрессированием, подсадками и забором материала для проведения теста на частоту АГС определяли исходя из данных о дифференциальной чувствительности стадий сперматогенеза к внешним воздействиям, скорости дифференцировки половых клеток и транспорта через семявыносящие протоки [13–16].

Анализ полученных препаратов сперматозоидов проводили по методу, описанному ранее [12]. Встречающиеся аномалии головок спермиев подразделяли на следующие типы: «аморфные» головки; «нитевидные» головки; аномалии «крючка» головки; минорные типы (двойная головка, двойной хвост и др.).

Самок оставляли в покое на 18 дней, считая от 2-го дня подсадки. Анализ частоты ДЛ проводили на 18-й день, считая от вторых суток каждой подсадки. Всех самок вскрывали и определяли частоту небеременных особей. У беременных самок учитывали число желтых тел, мест имплантации, живых и мертвых эмбрионов [11].

Статистическую обработку начинали с проверки материала на внутригрупповую гетерогенность [17, 18]. Типы распределения анализируемых показателей проверяли на нормальность, после чего вычисляли среднее с ошибкой или частоту в процентах с ошибкой процента по общепринятым формулам. В отдельных случаях использовали непараметрические методы. Достоверность различий между средними оценивали с помощью t-критерия или критерия  $\chi^2$ .

При проверке достоверности корреляции частоты АГС самцов-родителей с выживаемостью потомства рассчитывали коэффициент корреляции по Пирсону и линейную регрессию [17, 18]. Выживаемость в потомстве каждого самца считали как долю живых эмбрионов по отношению к желтым телам у всех забеременевших от него самок.

Общепринятыми методами определяли также показатели доимплантационной смертности, постимплантационной смертности и частоту индуцированных доминантных леталей [19, 20].

Количество животных в контроле и опыте при этом составило 16 и 15 самцов, которыми было оплодотворено 32 и 34 самки соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение гомогенности анализируемых показателей у самцов линии C57BL/6 показало, что материал однороден только в группе контрольных животных. В то же время у животных после феромонального стресса была выявлена гетерогенность, в связи с чем животные были разбиты на две однородные подгруппы, которые были обозначены как «нечувствительные» и «чувствительные».

Анализ частоты АГС у контрольных самцов линии C57BL/6 показал, что уровень спонтанных нарушений морфологии спермиевых головок составляет 2,8%

Таблица 1

Общая частота аномальных головок спермиев у половозрелых самцов мышей линии C57BL/6 через 23 дня после начала 6-дневного воздействия феромоном 2,5-диметилпиразином

| Вариант              | Число    |                           |                | Общая частота АГС (%±m%) |
|----------------------|----------|---------------------------|----------------|--------------------------|
|                      | животных | проанализированных клеток | АГС всех типов |                          |
| Контроль             | 16       | 8228                      | 228            | 2,8±0,18                 |
| ДМП <sub>(н/ч)</sub> | 9        | 4650                      | 150            | 3,2±0,26                 |
| ДМП <sub>(ч)</sub>   | 6        | 3356                      | 356            | 10,6±0,53*               |

Примечание.  
 ДМП — воздействие водным раствором 2,5-диметилпиразина (0,01%);  
 (н/ч) и (ч) — «нечувствительные» и «чувствительные» к феромону животные;  
 АГС — аномалии головок спермиев;  
 \* — отличие от контроля и от группы «нечувствительных» животных достоверно (t-критерий Стьюдента, P<0,001).

Таблица 2

Частота отдельных типов АГС у половозрелых самцов мышей линии C57BL/6 через 23 дня после начала 6-дневного воздействия феромоном 2,5-диметилпиразином

| Вариант              | N    | Частота АГС (%) |         |            |                   |
|----------------------|------|-----------------|---------|------------|-------------------|
|                      |      | n               | Аморфн. | Ан. крючка | («Нитчатые»+«МТ») |
| Контроль             | 8228 | 228             | 1,54    | 0,96       | (0,29+0,06)       |
| ДМП <sub>(н/ч)</sub> | 4650 | 150             | 1,66    | 1,29       | (0,22+0,06)       |
| ДМП <sub>(ч)</sub>   | 3356 | 356             | 7,39*   | 2,35*      | (0,72+0,15)*      |

Примечание.  
 N — число проанализированных спермиев; n — общее число АГС;  
 Аморфн. — спермии с аморфными головками;  
 Ан. крючка — спермии с аномалиями крючка;  
 Нитчатые — спермии с нитчатыми головками;  
 МТ — минорные типы аномалий (из-за низкой частоты встречаемости «минорных типов» аномалий анализировали суммарную частоту «МТ» и «нитчатых» спермиев);  
 \* — отличие от контроля и от группы «нечувствительных» животных достоверно (критерий  $\chi^2$ , P<0,001); остальные обозначения те же, что и для табл. 1.

Таблица 3

Спектр аномалий спермиевых головок различных типов у самцов мышей линии C57BL/6 после феромонального воздействия

| Вариант             | n   | Спектр АГС (% ± m%)     |                         |                   |
|---------------------|-----|-------------------------|-------------------------|-------------------|
|                     |     | Аморфн.                 | Ап. крючка              | «Нитчатые» + «МТ» |
| Контроль            | 228 | 53,9±3,3                | 33,8±3,1                | 12,3±2,2          |
| ДМП <sub>(нч)</sub> | 150 | 51,3±4,1                | 40,0±4,0                | 8,7±2,3           |
| ДМП <sub>(с)</sub>  | 356 | 69,7±2,4 <sup>а,б</sup> | 22,2±2,2 <sup>а,б</sup> | 8,1±1,4           |

Примечание.

<sup>а,б</sup> — достоверно отличия от контроля и от группы «нечувствительных» животных (t-критерий Стьюдента, P<0,01) соответственно.

Остальные обозначения те же, что и для табл. 1 и 2.

(табл. 1). Феромональное воздействие 2,5-ДМП вызывает достоверное повышение частоты АГС у 40% животных экспериментальной группы. Уровень АГС у них возрастает в 3,8 раза по сравнению с контролем. Это происходит за счет достоверного возрастания всех анализируемых типов перестроек (табл. 2).

В то же время у 60% самцов экспериментальной группы («нечувствительных») не выявлено достоверных изменений по частоте АГС, которая остается в 3,3 раза ниже, чем у «чувствительных» к феромону животных (см. табл. 1).

Показаны достоверные изменения в спектре индуцируемых АГС у «чувствительных» животных (табл. 3). Достоверно увеличивается доля спермиев с аморфными головками при одновременном снижении доли спермиев с аномалиями крючка.

Анализ выживаемости потомства самцов линии C57BL/6 показывает, что используемый феромональный стрессор достоверно влияет на такие показатели, как среднее число мест имплантации, живых и мертвых эмбрионов на самку в группе «чувствительных» самцов (табл. 4). Уровень до- и постимплантационной смертности возрастает при этом в 2,6 и 2 раза. Частота же индуцированных доминантных леталей достигает 62,3% (см. табл. 4).

У самок, оплодотворенных «нечувствительными» к феромону самцами, достоверных различий с контролем по этим показателям не выявлено, хотя заметна тенденция к снижению среднего числа мест имплантации и живых эмбрионов. Эта тенденция проявляется как достоверное повышение (в полтора раза) уровня доимплантационной смертности. Однако уровень ДС остается в 1,7 раза ниже, чем в потомстве «чувствительных» самцов (см. табл. 4). Частота индуцированных доминантных леталей при этом составляет 9,8%.

Следует особо отметить, что в контроле только у одной самки из 32 оплодотворенных (3,1%) была зарегистрирована 100% доимплантационная смертность. В то же время в группе самок, оплодотворенных стрессированными самцами, в 9 случаях из 34 (26,5%) была зафиксирована 100% смертность, причем в 3-х из них —

Таблица 4

Оценка репродуктивных характеристик самцов линии C57BL/6 после стрессирования 2,5-диметилпиразином по результатам скрещиваний с нестрессированными самками того же генотипа

| Показатель (среднее число на самку) | Вариант опыта         |                              |                             |
|-------------------------------------|-----------------------|------------------------------|-----------------------------|
|                                     | Контроль (N=15; n=32) | ДМП (N=15; n=34)             |                             |
|                                     |                       | (N <sub>(нч)</sub> =9; n=22) | (N <sub>(с)</sub> =6; n=12) |
| Желтые тела                         | 8,9±0,41              | 8,6±0,32                     | 8,6±0,71                    |
| Места имплантации                   | 7,4±0,42              | 6,4±0,42                     | 4,8±1,1а                    |
| Живые эмбрионы                      | 6,1±0,43              | 5,5±0,39                     | 2,3±0,87 <sup>а,б</sup>     |
| Мертвые эмбрионы                    | 1,3±0,22              | 0,9±0,21                     | 2,5±0,94                    |
| Частота, %                          |                       |                              |                             |
| ДС                                  | 16,9±2,2              | 25,6±3,2 <sup>а</sup>        | 44,2±4,9 <sup>а,б</sup>     |
| ПС                                  | 14,6±2,1              | 10,5±2,2                     | 29,1±4,5 <sup>а,б</sup>     |
| ДЛ <sub>лет.</sub> (%)              |                       | 9,8                          | 62,3                        |

Примечание.

ДМП — стрессирование самцов 2,5-диметилпиразином (0,01% водный раствор);

ДС — частота доимплантационной смертности;

ПС — частота постимплантационной смертности;

ДЛ<sub>лет.</sub> — частота индуцированных доминантных леталей;

N — число самцов; n — число беременных самок;

а — отличия от контроля достоверно (критерий  $\chi^2$ , P<0,01);

б — отличия группы «чувствительных» от «нечувствительных» животных достоверно (критерий  $\chi^2$ , P<0,01).

постимплантационная. Семь из этих 9 самок были оплодотворены 4 «чувствительными» к феромону самцами с высоким уровнем АГС. Таким образом, несмотря на малый объем выборки, можно предполагать, что уровень АГС выше 7% (рис. 1б) определяет явно меньший репродуктивный успех самцов линии C57BL/6.

Таким образом, синтетический аналог феромона самки домовой мыши 2,5-диметилпиразин индуцирует достоверное повышение уровня АГС у 40% анализируемой группы взрослых самцов линии C57BL/6. При этом снижается фертильность чувствительных к феромональному воздействию животных. У «нечувствительных» к ДМП самцов также отмечено незначительное угнетение репродуктивной функции, проявляющееся в достоверном повышении уровня доимплантационной смертности.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Знание особенностей и скорости протекания сперматогенеза у мыши делает ее незаменимым объектом при изучении влияния мутагенных воздействий на половые клетки с последующей экстраполяцией данных на человека [21]. Общеизвестными тестами для оценки мутагенного действия различных факторов на половые клетки млекопитающих являются анализ АГС и анализ частоты индуцированных доминантных леталей, детально отработанные на домовой мыши [22–24]. Индукция АГС и ДЛ 2,5-диметилпиразином, действующим через органы обоняния, вызывает особый интерес.

Ведь именно его синтез у половозрелых самок мышей индуцируется переуплотнением, а применение этого феромона угнетает процесс полового созревания и репродуктивную функцию молодых мышей обоих полов [9]. Таким образом, 2,5-ДМП можно рассматривать как стрессорный сигнал и предполагать, что именно со стрессорирующим действием низких концентраций этого вещества на самцов-реципиентов связаны наблюдаемые здесь впервые мутагенные эффекты.

Селективное повышение частоты АГС у самцов с последующей индукцией ДЛ в их потомстве может лежать в основе плотностнозависимой регуляции численности и качества рождающегося потомства. Выявленные внутри- и межлинейные различия по выраженности ответа на феромон подтверждают высказанное ранее предположение о влиянии хемокоммуникационного механизма на генетическую структуру популяции [25, 26]. При этом сохранение гетерогенности по хемочувствительности и стресс-реактивности является крайне важным, так как на определенных этапах преимущество могут иметь то высоко-, то низкочувствительные животные.

Таким образом, проведенные эксперименты можно рассматривать как модель, вскрывающую работу конкретных звеньев одного из механизмов микроэволюционных преобразований в популяциях домового мыши. Генотипспецифическая индукция стресс-реакции приводит к дифференциальной дестабилизации генома делящихся половых клеток [3]. Это приводит к нарушению дифференцировки сперматозоидов и селективной смертности потомства стрессированных самцов.

Полученные данные хорошо согласуются с ранее описанной индукцией АГС и ДЛ у молодых самцов генотипа СВAB6F1 неидентифицированной смесью феромонов половозрелых самцов линии СВА [27, 28]. Таким образом, у мышей есть, по крайней мере, еще одно или несколько веществ со сходным действием на репродуктивную функцию самцов через нейроэндокриноиммунную систему.

Следует отметить, что ранее нами показаны резкие различия по чувствительности молодых самцов генотипов СВА и С57BL/6 к одному и тому же феромону (феромонам) из мочи половозрелых самцов линии СВА [3]. Однако на 2,5-ДМП половозрелые самцы этих двух линий (несмотря на выявленную гетерогенность в линии С57BL/6) реагируют сходным образом [11, 12]. Это только подчеркивает сложность и специфичность действия хемокоммуникационных механизмов у домового мыши. Следует также отметить, что линия С57BL/6 является моделью для изучения специфической аносмии и по аналогии с ранее показанными эффектами [29] ее самцы (некоторые) могут оказаться более «чувствительными» к феромонам самок, чем к феромонам самцов.

Анализ наших данных позволяет видеть достоверную отрицательную корреляцию между уровнем АГС и выживаемостью потомства у стрессированных феромо-

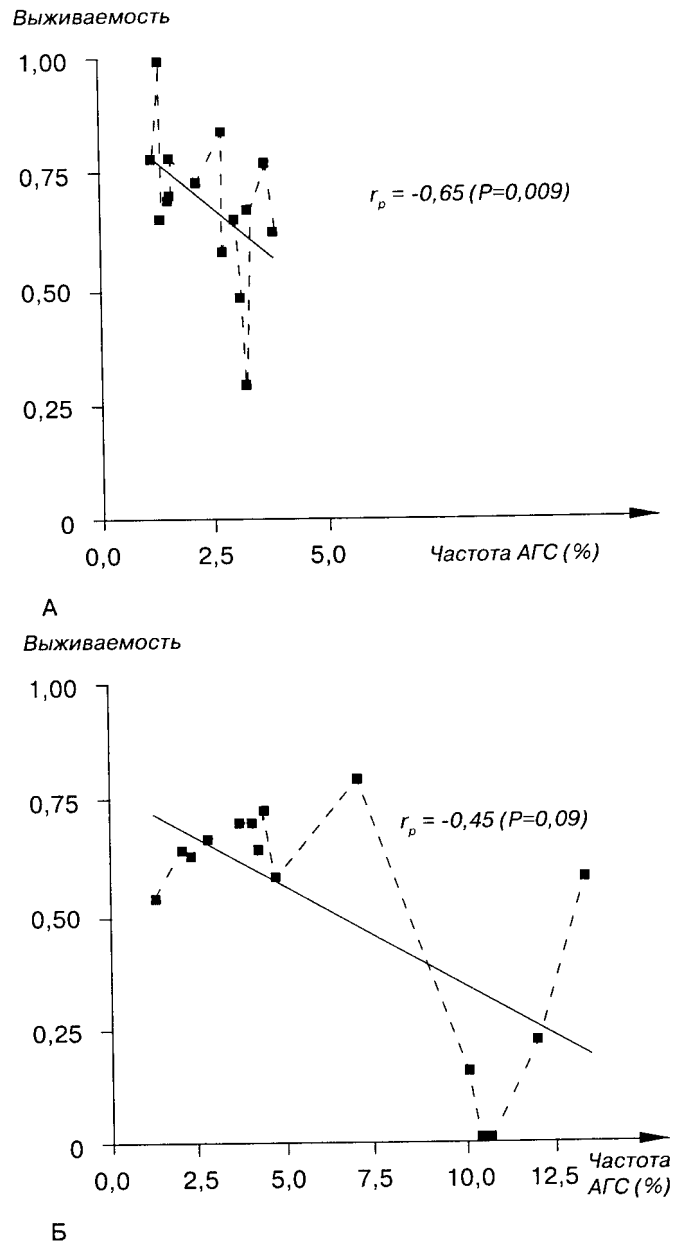


Рис. 1. Выживаемость потомства самцов мышей линии С57BL/6 в зависимости от уровня аномалий спермиевых головок, выявляемых в их эпидидимисах.

Выживаемость оценивали как долю живых эмбрионов по отношению к числу желтых тел/на самку/на самца; АГС — аномалии спермиевых головок.

А («контроль») — самцы линии С57BL/6, не подвергавшиеся феромональному воздействию; корреляция не выявлена, хотя заметна тенденция к снижению выживаемости потомства при повышенном уровне АГС у «отцов»;

Б («опыт») — животные после феромонального воздействия; корреляция между анализируемыми показателями достоверна;  $r_p$  — коэффициент корреляции Пирсона

ном самцов линии С57BL/6. Сходная тенденция наблюдается и у контрольных животных (рис. 1А, Б). На наш взгляд, высокий уровень АГС отражает повышенную

частоту нарушений генома половых клеток и, как следствие этого, высокую эмбриональную смертность. Это предположение подтверждается данными других исследований [30–32] и практически совпадает с одной из гипотез о механизмах опосредованной самцами передачи негативных эффектов потомкам [33].

Полученные результаты позволяют говорить, что используемая в работе модель цитогенетического анализа феромональных воздействий в линиях лабораторных мышей является уникальным инструментом, который позволяет изучать мутагенные эффекты стресс-реакции в половых клетках организма. Прослеживается каскад взаимосвязанных явлений, начинающийся с дестабилизации генома половых клеток в мейозе [1–3]. Это приводит к нарушениям процесса их дифференцировки в зрелые сперматозоиды и снижению фертильности, которая проявляется как индукция ранних и поздних доминантных леталей в потомстве стрессированных самцов. Необходимо дальнейшее изучение влияния стресса не только на стволовые зародышевые клетки, процессы оплодотворения и формирования зиготы, но и на качество рождающегося потомства. Это может иметь большое значение при изучении тонких механизмов регуляции репродуктивной функции у животных и человека.

Выражаем свою глубокую признательность сотруднику Биологического НИИ СПбГУ В. Д. Симоненко и Л.А. Романовой за помощь в проведении экспериментов.

Работа выполнена на средства гранта РФФИ № 02-04-49158.

### Литература

1. Цапыгина Р.И., Даев Е.В., Новиков С.Н. Действие экзогенных метаболитов на процесс клеточного деления в генеративной ткани лабораторных животных // Исследование биологического действия антропогенных факторов, загрязняющих водоемы. — Иркутск: ИГУ, 1979. — С. 157–162.
2. Цапыгина Р.И., Даев Е.В., Новиков С.Н. Действие экзогенных метаболитов самцов домашней мыши на процесс клеточного деления в генеративной ткани молодых животных при однократных и многократных воздействиях // Исследования по генетике. — 1981. — № 9. — С. 17–23.
3. Даев Е.В. Феромональный контроль генетических процессов: исследования на домашней мыши (*Mus musculus* L.) // Генетика. — 1994. — Т. 30. 8. — С. 1105–1112.
4. Даев Е.В., Полуехина Е.В. Цитогенетический эффект действия летучих компонентов мочи половозрелых животных на клетках костного мозга молодых самок у домашней мыши (*Mus musculus* L.) // Генетика. — 1996. — Т. 32, № 3. — С. 411–414.
5. Buchbauer G., Nikiforov A., Remberg B. Headspace constituents of opium // *Planta med.* — 1994. — Vol. 60(2). — P. 181–183.
6. Shibamoto T. Heterocyclic compounds found in cooked meats. *J. Agric. Food Chem.* — 1980. — Vol. 28. — P. 237–243.
7. Shimoda M., Shiratsuchi H., Nakada Y., Wu Y., Osajima Y. Identification and sensory characterization of volatile flavor compounds in sesame seed oil // *J. Agric. Food Chem.* — 1996. — Vol. 44. — P. 3909–3912.
8. Joo K., Ho C.T. Quantitative analysis of alkylpyrazines in regular- and low-fat commercial peanut butter preparations // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* — 1997. — Vol. 61. — P. 171–173.
9. Jemiolo B., Novotny M. Inhibition of sexual maturation in juvenile female and male mice by a chemosignal of female origin // *Physiol. & Behav.* — 1994. — Vol. 55. — P. 519–522.
10. Novotny M., Harvey S. D., Jemiolo B. Farnesenes and related substances for mouse control. US Patent. — 1993. — N 5,252,326. — 12.10.1993.
11. Даев Е.В. Индукция доминантных леталей в потомстве самцов мышей линии СВА после феромонального воздействия // *Генетика* — 2003 (в печ.). — Т. 39, № 10. — С. 1347–1352.
12. Даев Е.В., Дукельская А.В. Индукция аномалий спермисвых голюков у половозрелых самцов мышей линии СВА феромоном самок мышей 2,5-диметилпиразином // *Генетика* — 2003 (в печ.). — Т. 39, № 7. — С. 969–974.
13. Бурнашева С.А., Габаева Н.С., Данилова Л.В. Современные проблемы сперматогенеза. — М.: Наука. — 1982. — 259 с.
14. Clermont Y. Kinetics of spermatogenesis in mammals: seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal // *Physiol. Rev.* — 1972. — Vol. 52. — P. 198–236.
15. Oakberg E. Duration of spermatogenesis in the mouse // *Nature*. — 1957. — Vol. 180. — P. 1137–1158.
16. Oud J.L., Jong J.H., de Rooij D.G. A sequential analysis of meiosis in the male mouse using a restricted spermatocyte population obtained by a hydroxyureca/triaziquone treatment // *Chromosoma*. — 1979. — Vol. 71. — P. 237–248.
17. Глотов Н.В., Животовский Л.А., Хованов Н.В., Хромов-Борисов Н.Н. Биометрия. — Л.: ЛГУ, 1982. — 264 с.
18. Закс Л. Статистическое описание. М.: Статистика, — 1976. — 600 с.
19. Подольная М.А., Бобринев Е.В., Ревазова Ю.А. Анализ некоторых методов статистической обработки результатов экспериментов по индукции доминантных леталей в зародышевых клетках мышей // *Генетика* — 1981. — Т. 17, № 4. — С. 651–657.
20. Ehling U.J., Machemer L., Busselmaier W. et al. Standard protocol for the dominant lethal test on male mice // *Arch. Toxicol.* — 1978. — Vol. 39. — P. 173–185.
21. Adler I.D. Spermatogenesis and mutagenicity of environmental hazards: extrapolation of genetic risk from mouse to man // *Andrologia*. — 2000. — Vol. 32 (4–5). — P. 233–237.
22. Wyrobek A.J., Bruce W.R. Chemical induction of sperm abnormalities in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1975. — Vol. 72. — P. 4425–4429.
23. Wyrobek A.J., Gordon L.A., Burkhart J.G., Francis M.C., Kapp R.W., Letz G., Malling V., Topham J.C., Whorton M.D. An evaluation of the mouse sperm morphology test and other sperm tests in non-human mammals: a report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox program // *Mutat. Res.* — 1983. — Vol. 115. — P. 1–72.
24. Waters M.D., Stack H.F., Jackson M.A., Bridges B.A., Adler I.D. The performance of short-term tests in identifying potential germ cell mutagens: a qualitative and quantitative analysis // *Mutat. Res.* — 1994. — Vol. 341(2). — P. 109–131.
25. Tzapigina R.I., Daev E.V. The pheromonal induction of meiotic disturbances in male house mouse (*Mus musculus* L.) germ cells // XIV Ann. meet. EEMS, Abstr. — Moscow, 1984. — P. 536–537.
26. Tzapigina R., Aref'ev A., Sverdlova O., Daev E. Pheromonal regulation hypothesis of the space-genetic structure of the house mouse (*Mus musculus* L.) populations // *World Congress of Landscape Ecology, IALE, Abstr., Ottawa, Canada*. — 1991. — P. 84.
27. Даев Е.В., Цапыгина Р.И., Лопатина Н.Г. Частота доминантных леталей в потомстве молодых самцов домашней мыши (*Mus musculus* L.) после воздействия экскреторными продуктами половозрелых самцов того же вида // *Генетика* — 1988. — Т. 24. — № 11. — С. 2015–2021.
28. Арефьев А.А., Даев Е.В., Кайданов Л.З., Лопатина Н.Г., Новиков С.Н. Аномальный сперматогенез у лабораторных мышей после

- воздействия летучими соединениями, содержащимися в моче половозрелых самцов // Докл. АН СССР — 1986. — Т. 291. — С. 1257–1259.
29. *Wysocki C.J., Whitney G., Tucker D.* Specific anosmia in the laboratory mouse // *Behav. Genet.* — 1977. — Vol. 7. — P. 171–188.
30. *Kishikawa H., Tateno H., Yanagimachi R.* Chromosome analysis of BALB/c mouse spermatozoa with normal and abnormal head morphology // *Biol. Reprod.* — 1999. — Vol. 61. — P. 809–812.
31. *Hauser R., Yogev L., Botchan A., Lessing J. B., Paz G., Yavetz H.* Intrauterine insemination in male factor subfertility: significance of sperm motility and morphology assessed by strict criteria // *Andrologia.* — 2001. — Vol. 33. — P. 13–17.
32. *Harkonen K., Suominen J., Lahdetie J.* Aneuploidy in spermatozoa of infertile men with teratozoospermia // *International Journal of Andrology.* — 2001. — Vol. 24. — P. 197–205.
33. *Brinkworth M.H.* Paternal transmission of genetic damage: findings in animals and humans // *International journal of andrology.* — 2000. — Vol. 23. — P. 123–135.

**Reproductive characteristics of mouse males are influenced by the mouse female pheromone 2,5-dimethylpyrazine in the C57BL/6 strain**  
*E.V. Daev, A.V. Dukelskaya*  
Saint-Petersburg State University

✿ THE SUMMARY: The influence of the mouse female pheromone 2,5-dimethylpyrazine was studied on significant reproductive characteristics in C57BL/6 males. With this purpose the frequency of pheromonally induced sperm head abnormalities and dominant lethal frequency was analyzed.

It is shown, that the level of different sperm head abnormalities increases significantly after exposure with the pheromones. Simultaneously with it the frequency of dominant lethals elevates significantly in the progeny of the treated males.

Connection of the revealed effects with the destabilizing influence of the pheromone on the genome of dividing germ and somatic cells at laboratory mice is discussed.

✿ KEY WORDS: pheromone, 2,5-dimethylpyrazine, abnormal sperm heads, dominant lethals, mouse, reproduction.