

ВЛИЯНИЕ ГИДРОКОРТИЗОНА НА ПРОЛИФЕРАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ  
И УРОВЕНЬ ИНДУЦИРОВАННЫХ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ В ЭПИТЕЛИИ  
РОГОВИЦЫ МЫШЕЙ ЛИНИИ СС57 w

Кафедра генетики и селекции ЛГУ

Роль организменных факторов в процессе клеточной пролиферации изучалась многими авторами (Алов, 1964; Епифанова, 1965, и др.). Известно, что гормональная и нервная системы влияют на митотическую активность клеток в различных органах и тканях и на частоту возникновения хромосомных aberrаций (Логвинова, Керкис, 1963, 1965; Полянская, 1969, 1971; Цалыгина, 1971, и др.).

Контроль, осуществляемый гормонами над клеточным делением, служит одним из проявлений их общего регулирующего действия. Влияние гормонов на пролиферативную активность клеток обусловлено их действием на различные фазы генерационного цикла. Некоторые гормоны, в частности половые, повышают уровень митотической активности за счет сокращения времени синтеза ДНК (Епифанова, 1962; Рослякова, 1969). К гормонам с антимитотическим эффектом относятся гормоны надпочечников: адреналин, гидрокортизон, кортизон (Bullough, 1969, 1970, 1971; Clegg, Clegg, 1970; Donnu, Kiely, 1968; Saba, Saba, 1965; Vassania, Vassania, 1957). Фриденвальдом и Бушке (Fridenvald, Buschke, 1944), В.В. Коаловым (1954), И.А. Аловым (1955) и рядом других авторов показано, что реактивное торможение вступления клеток в митоз при действии различных стрессовых факторов осуществляется рефлекторным путем через гормональную систему. Важная роль в этом процессе принадлежит адреналину и гидрокортизону.

В настоящей работе изучалось влияние гормона надпочечников гидрокортизона на митотическую активность и частоту индуцированных хромосомных aberrаций в эпителии роговицы мышей.

Материал и метод. В эксперименте были использованы мыши линии СС57 w, наученные по циркадному ритму митоза (Полянская, Цалыгина, 1968). В первой серии опытов животных делили на три группы: первой группе вводили внутривентриально гидрокортизон из расчета 5 мг/г, второй группе вводили физиологический раствор; третья группа служила контролем для двух предыдущих. Гидрокортизон и физиологический раствор вводился однократно в 10 ч утра. Забой животных производили декапитацией через 4 (I фиксация), 10 (II фиксация), 14 (III фиксация) и 24 ч (IV фиксация) после введения гормона.

Во второй серии опытов было также три группы животных: мышей первой и второй групп облучали рентгеновыми лучами в дозе 100 Р в 9 ч утра. Режим облучения следующий: аппарат РУМ-11, напряжение 190 кВ, сила тока 15 мА, фильтр 0,5 мм + 1 мм Al, расстояние от антиматрицы 36 см. Мышам первой группы после облучения (через два часа) вводили гидрокортизон, животные второй группы не подвергались в дальнейшем никакому воздействию; третья группа служила контролем для двух предыдущих. Забой производили

в 6 сроков: через 2 (I фиксация), 4 (II фиксация), 6 (III фиксация), 12 (IV фиксация), 24 (V фиксация) и 36 (VI фиксация) часов после облучения. Глазные яблоки (после декапитации мышей) фиксировали в смеси: 3 части спирта и 1 часть ледяной уксусной кислоты. Приготовляли тотальные препараты, окрашенные гематоксилином по Бемеру. Подсчет митотического индекса (МИ) и частоты индуцированных хромосомных aberrаций (ХА) проводился по методу, описанному ранее (Цалыгина, 1971).

Результаты. Анализ результатов первой серии опытов (рис. 1) свиде-

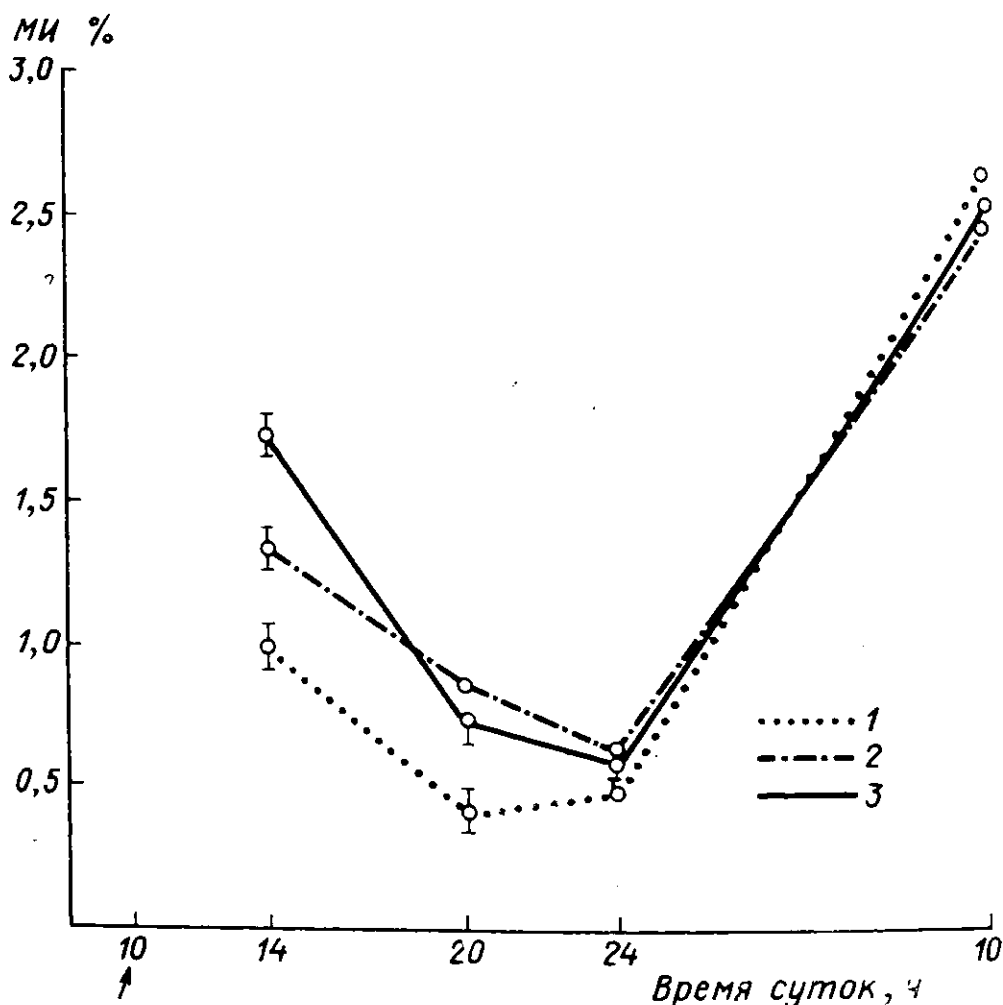


Рис. 1. Динамика митотического индекса в эпителии роговицы мышей линии СС57W при действии гидрокортизона.

1 - гидрокортизон, 2 - физиологический раствор, 3 - контроль.

тельствует о том, что гидрокортизон в дозе 5 мг/г вызывает достоверное снижение МИ ( $p > 0,05$ ) в группе животных, которым вводили гормон, в I, II и III фиксациях, т.е. через 4, 10, 14 ч после введения, по сравнению со второй и третьей группами животных. Наибольший эффект подавления МИ отмечен через 10 ч (II фиксация) после введения гормона. Разница в величине МИ между первой и второй группами животных в относительных единицах составляет 50%. В IV фиксации, т.е. спустя 24 ч после введения гидрокортизона, различия в величине МИ во всех трех группах животных не достоверны ( $p < 0,05$ ).

Во второй серии опытов анализ пострadiационной динамики в варианте с введением гидрокортизона после облучения свидетельствует о том, что в I, II и III фиксациях, т.е. спустя 2, 4 и 6 ч после облучения, МИ достовер-

но ниже по сравнению со вторым вариантом ( $p > 0,05$ ) (рис. 2). Наибольший эффект снижения МИ отмечен в III фиксации. В относительных единицах разница

между вариантами составляет 62%. В IV фиксации, т.е. спустя 12 ч после облучения, различий в МИ между обоими облученными вариантами нет ( $p > 0,05$ ). Уровень индуцированных хромосомных перестроек в III и IV фиксациях в первом варианте достоверно ниже, чем во втором ( $p > 0,05$ ) (рис. 2).

Спустя 24 ч (V фиксация) после облучения отмечено понижение МИ в варианте "облучение+гидрокортизон", но повышение уровня хромосомных aberrаций по сравнению со вторым вариантом ( $p > 0,05$ ). Через 36 ч (VI фиксация) после облучения вновь наблюдается снижение хромосомных aberrаций по сравнению со вторым вариантом ( $p > 0,05$ ). МИ в эпителии роговицы контрольного необлученного варианта во все сроки фиксации выше, чем в облученных вариантах ( $p > 0,05$ ), спонтанный уровень хромосомных перестроек ниже ( $p > 0,05$ ).

**Обсуждение.** Анализ полученных данных свидетельствует о том, что процесс клеточного деления находится под контролем органических факторов, в частности гормональной системы. Гидрокортизон в дозе 5 мг/г вызывает снижение пролиферативной активности клеток, что, очевидно, связано с замедлением прохождения клетками стадий интеркиназа. Понижение МИ было получено (Франкфурт, 1968) за счет уменьшения митотической активности в эпителии роговицы в период максимума клеточных делений. Тем самым сглаживается суточный ритм митоза. Подобный эффект был получен при действии кортизона (Vassania, Vassania, 1957). По данным С.А.Гончаровой, Л.П.Лалчиной, О.С. Франкфурта (1967), с применением  $H^3$ -тимидина гидрокортизон снижает долю меченых клеток в лимфатических узлах мышей в результате блокирования перехода клеток из стадии  $G_1$  в  $S$ . На стадию  $S$  и переход  $G_2$  в  $M$  гидрокортизон не влияет. М.Т.Гололобовой (1970) показано, что гидрокортизон в дозе 3 мг на 1 г веса увеличивает

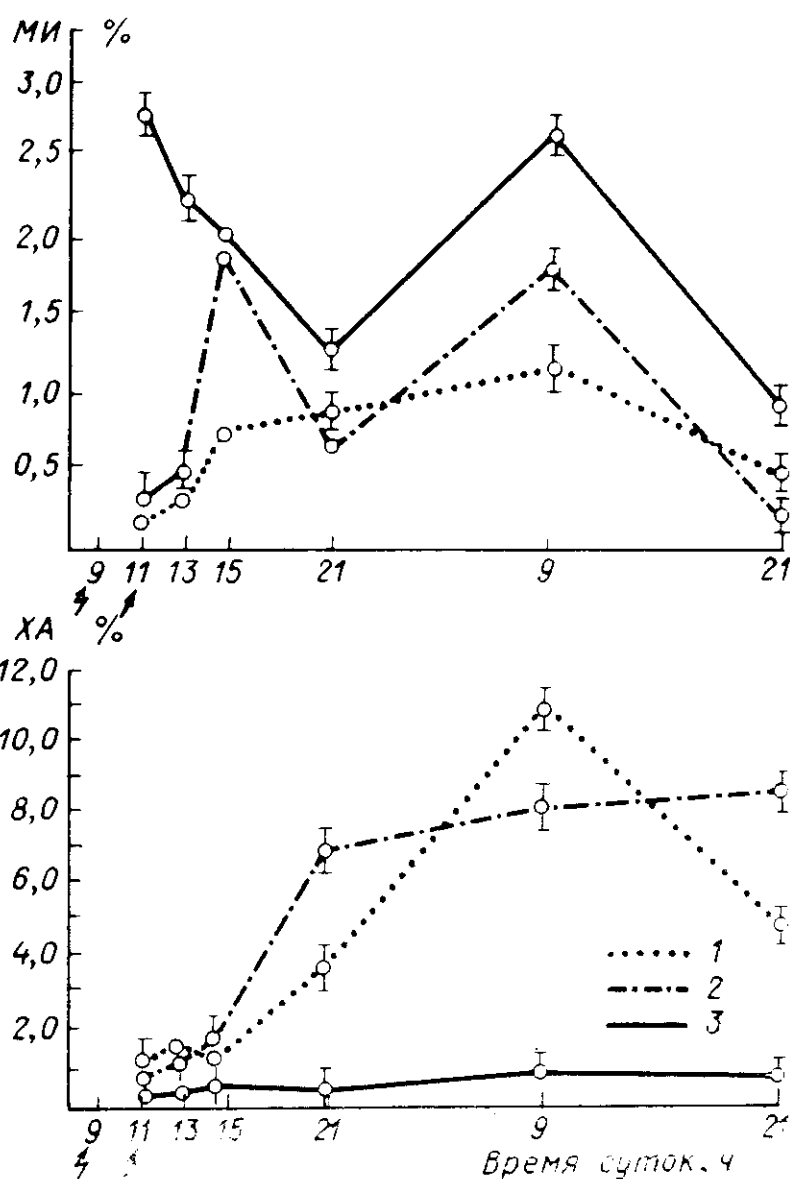


Рис. 2. Пострадиационная динамика митотического индекса и количества хромосомных aberrаций в эпителии роговицы мышей линии СС57В при действии гидрокортизона.

1 - облучение + гидрокортизон, 2 - облучение, 3 - контроль.

ет длительность S-периода в эпителии кишечника на 6-7 ч. Применение метода радиоавтографии в наших экспериментах позволило бы выяснить, на какие стадии интеркинеза действует гидрокортизон. Можно только предположить, что гормон действует на переход клеток из стадии G<sub>1</sub> в S и на стадии S, поскольку эффект снижения МИ отмечен в фиксациях через 4, 10, 14 и 22 ч после введения гормона, что соответствует в норме S-периоду и переходу G<sub>1</sub> в S.

Действие малых доз радиации вызывает достоверное снижение МИ за счет блока всех фаз митотического цикла (Чумак, 1964). Гидрокортизон вызывает, очевидно, дополнительный блок фаз митотического цикла у облученных животных, что сказывается на динамике МИ. В варианте, когда облученным животным вводили гидрокортизон, в фиксациях через 6, 12, 36 ч после облучения уровень индуцированных хромосомных перестроек ниже, чем во втором варианте, за счет удлинения стадии интеркинеза, которое обеспечивает благоприятные условия для репарации потенциальных повреждений. Наблюдаемый через 24 ч после облучения эффект понижения уровня хромосомных aberrаций в варианте "облучение+гидрокортизон" по сравнению со вторым облученным вариантом можно объяснить, вероятно, тем, что в момент действия гормона часть клеток находилась на такой стадии клеточного цикла, действие гормона на которую не дает эффекта. Возможно, эта стадия аналогична критической R-фазе в пресинтетическом периоде, обнаруженной О.С. Франкфуртом (1968) на эпителии преджелудка мышей.

#### В ы в о д н

1. Гидрокортизон в дозе 5 мг/г при внутрибрюшинном введении снижает пролиферативную активность клеток в эпителии роговицы мышей.

2. Действие рентгеновых лучей вызывает достоверное снижение митотического индекса.

3. Гидрокортизон снижает уровень индуцированных хромосомных перестроек в фиксациях через 6, 12 и 36 ч после облучения.

4. Через 24 ч после облучения уровень индуцированных хромосомных aberrаций в варианте "облучение+гидрокортизон" достоверно выше, чем в варианте "облучение".

5. В регуляции процессов клеточного деления важная роль принадлежит гормонам, в частности гидрокортизону.

#### Summary

The influence of the hydrocortison upon the mitotic activity and radiosensitivity of chromosomes has been studied. The injection of this hormone suppressed the mitotic activity and reduced the level of chromosome aberrations in irradiated animals.

А л о в И. А. О влиянии нервной системы на процессы митотического деления клеток в эпителии роговицы. - Архив анат. эмбр. и гистол., 1955, т. 32, № 4, с. 43 - 46.

А л о в И. А. Очерки физиологии митотического деления клеток. М., 1964, 302 с.

Г о л о л о б о в а М. Г. Длительность периода митотического цикла эпителия пищевода мышей при введении гидрокортизона. - Бюл. exper. биол. и мед., 1970, т. 69, № 4, с. 97-100.

Е п и ф а н о в а О. И. Возможные пути гормональной регуляции митотического цикла. - "Цитология", 1962, т. 4, № 2, с. 129 - 138.

Е п и ф а н о в а О. И. Гормоны и размножение клеток. М., 1965. 243 с.

И о а л о в В. В. Рефлекторное изменение процессов клеточного деления в нормальной и злокачественной опухоли. Автореф. канд. дис. Петрозаводск, 1954. 25 с.

К е р к и с Д. Я., Л о г в и н о в а В. В. Влияние адреналэктомии на радиочувствительность хромосом в клетках эпителия роговицы крыс линии Вистар. - "Генетика", 1967, т. 3, № 7, с. 48 - 53.

Л о г в и н о в а В. В., К е р к и с Д. Я. Влияние гормонов надпочечника на радиационную чувствительность хромосомного аппарата в эпителиальных клетках роговицы мышей. - Докл. АН СССР, 1963, т. 152, № 4, с. 992-994.

П о л я н с к а я Г. Г. Влияние преганглионарной симпатэтомии на радиационную чувствительность хромосом в эпителии роговицы мышей. - "Цитология", 1969, т. 11, № 7, с. 888-891.

П о л я н с к а я Г. Г. Влияние симпатэтомии на цитогенетические параметры у мышей. Автореф. канд. дис. Л., 1971. 27 с.

Р о с л я к о в а Н. А. Действие прогестерона на митотический индекс полости матки и влагалища. - Бюл. exper. биол. и мед., 1969, т. 67, № 5, с. 92-95.

Ф р а н к ф у р т О. С. Влияние гидрокортизона и адреналина на переход клеток в фазу синтеза ДНК. - Докл. АН СССР, 1968, т. 180, № 1, с. 251 - 253.

Ф р а н к ф у р т О. С. Трансено-специфические ингибиторы деления клеток (челюны) в эпидермисе. Влияние на клеточный цикл и развитие гиперплазии. - Докл. АН СССР, 1971, т. 196, № 1, с. 237 - 240.

Ц а п и г и н а Р. И. Роль центральной нервной системы в регуляции процессов клеточного деления и радиочувствительности хромосом клеток эпителия роговицы у мышей. - В кн.: Исследования по генетике, № 4. Л., Изд-во Ленингр. ун-та, 1971, с. 54-60.

Ч у м а к М. Г. Радиочувствительность периода митотического цикла эпителия роговицы и эпителия кишечника. - Докл. АН СССР, 1964, т. 159, № 5, с. 1144 - 1147.

Bullough W.S. The Chalones. - "Science", 1969, v.5, N 4, p. 71-76.

Bullough W.S., Lawrence E.B. Chalone control of mitotic activity an sebacecus glands. - "Cell and Tissue Kinet", 1970, v.3, N 3, p.291-300.

Bullough W.S. Ageing of Mammals. - "Nature", 1971, v.229, N 5287, p.608-610.

Clegg A.G., Clegg A.S. Hormones, cells and organismes. - In.: Hanemann, Educatinal book, 1970.

Donnu Z.Y., Kiely Michael L. The effect of cortisone on mitotic activity in the rat incisor. - Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med., 1968, v.129, N 3, p.912-916.

Fridenvald I.S., Buschke W. The effects of excitement of epinephrine and of sympathectomy on the mitotic activity of the corneal epithelium in rats. - American J. of Physiol., 1944, v.141, N 5, p.689-694.

Saba G.C., Saba P. Diurnal rhytms in the adrenal cortical secretion in the rat. Libindlummioly. - Acta endocrinologia, 1965, v.49, N 2, p.289-293.

Vassania Raino, Vassania Ritva. Diurnal mitotic activity in the corneal epithelium of a mouse effect hydrocortison. - Annales medicinae experimentalis et biological.-Fenniae, 1957, v.35, N 4, p.363-370.