

## ВЛИЯНИЕ ХЕМОСИГНАЛОВ СТРЕССА НА СТАБИЛЬНОСТЬ ХРОМОСОМНОГО АППАРАТА И ФУНКЦИЮ ЛИМФОИДНЫХ КЛЕТОК САМЦОВ ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ

© *Е. В. Даев*,<sup>1,\*</sup> *Б. П. Суринов*,<sup>2</sup> *А. В. Дукельская*,<sup>1</sup> *Т. М. Марышева*<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Кафедра генетики и селекции С.-Петербургского государственного университета*

и <sup>2</sup> *Лаборатория радиационной иммунологии Медицинского радиологического научного центра РАМН, Обнинск;*

\* *электронный адрес: edaev@hotmail.com*

Изучено влияние хемосигналов самцов мышей, выделяемых особями линии СВА в состоянии стресса или после облучения, на активность клеток селезенки, продуцирующих антитела, и на стабильность хромосомного аппарата клеток костного мозга у сингенных самцов-реципиентов. Показано, что летучие выделения, полученные от самцов-доноров после плавания, действуют на самцов-реципиентов, приводя к снижению количества антителопродуцирующих клеток через 1, 3 и 10 сут после воздействия. Через 1 сут у реципиентов также возрастает уровень хромосомных нарушений в делящихся клетках костного мозга. Сходные цитогенетические эффекты летучих выделений выявлены после облучения самцов-доноров и при действии синтетического феромона 2,5-диметилпиразина. Обсуждаются механизмы феромональных воздействий на иммунную систему у домового мыши.

**Ключевые слова:** стресс, мышь, феромоны, иммунная система, нарушения митоза, стабильность хромосом.

Известно, что стресс-факторы активизируют гипоталамо-гипофиз-надпочечниковую систему и вызывают различные изменения в органах- и клетках-мишенях для гормонов и других медиаторов стресса. К одной из таких мишеней относится иммунная система. Ее способность образовывать клетки, продуцирующие антитела, существенно снижается после стрессирующих воздействий (Абрамов, 1991; Корнева, 1993; Segerstrom, Miller, 2004). При этом наблюдаются активация апоптоза и повышение частоты нарушений генетического аппарата (Ингель и др., 1993; Дюжикова и др., 1996; Clem, 1997).

В последние годы внимание исследователей привлекают ольфакторные стрессоры, которые представляют собой хемосигналы, выделяемые животными в окружающую среду. К ним относятся, например, летучие компоненты, продуцируемые в состоянии стресса, — так называемые феромоны «страха» и «тревоги» (Muller-Velten, 1966; Kiyokawa et al., 2004). В ответ на подобные сигналы у интактных особей-реципиентов развиваются клеточные и системные реакции. Так, описано, что запах стрессированных мышей угнетает продукцию интерлейкина-2 спленоцитами самцов-реципиентов. При этом уменьшается цитотоксичность НК-клеток, но возрастает способность к последующей выработке иммуноглобулинов классов G и M. Исследователи полагают, что феромон «страха» подавляет клеточный и стимулирует гуморальный иммунитет (Cocke et al., 1993; Moynihan et al., 1994).

Установлено, что летучие компоненты, выделяемые с мочой лабораторными мышами и крысами после стрессирования, облучения, а также после введения дексаме-

тазона (синтетический глюкокортикоид), угнетают функцию антителообразующих клеток, понижают «клеточность тимуса» и изменяют количество сегментоядерных нейтрофилов в крови (Суринов и др., 1998а, 1998б, 2000, 2004). Актуальность изучения клеточных реакций, вызываемых хемосигналами стресса, обусловлена, в частности, и тем, что они могут дистанционно распространяться и умножаться в группах интактных особей подобно «эффекту соседства» (Суринов и др., 2005). Такой эффект («bystander effect») был описан при исследовании феномена распространения нестабильности генома облученных клеток на соседние интактные клетки (Mothersill, Seymour, 2001).

Целью настоящей работы явилось изучение влияния «хемосигналов стресса» на способность самцов-реципиентов продуцировать антителообразующие клетки (АОК). Стресс индуцировали плаванием, облучением или воздействием синтетического аналога феромона самцов 2,5-диметилпиразина на самцов мышей линии СВА. Кроме того, у животных-реципиентов оценивали стабильность хромосомного аппарата в митотически делящихся клетках костного мозга.

### Материал и методика

Материал. Исходным материалом служили лабораторные мыши высокоинбредной линии СВА/Sto. Данная линия хорошо охарактеризована в многочисленных исследованиях по цитогенетическим, поведенческим и иммунологическим признакам, что определило ее выбор

Таблица 1

**Количество АОК ( $M \pm m$ , % от контроля) в селезенке самцов СВА после экспозиции с ЛВ стрессированных плаванием самцов той же линии**

Вариант опыта	Сроки наблюдения, сут	Количество	
		животных-реципиентов	АОК <sup>а</sup>
Контроль	1	10	100 ± 5
ЛВ (стресс.)		10	69 ± 5 <sup>б</sup>
Контроль	3	10	100 ± 4
ЛВ (стресс.)		10	66 ± 7 <sup>б</sup>
Контроль	7	10	100 ± 20
ЛВ (стресс.)		10	93 ± 10
Контроль	10	10	100 ± 8
ЛВ (стресс.)		10	58 ± 4 <sup>б</sup>

<sup>а</sup> АОК — количество антителообразующих клеток у самцов-реципиентов линии СВА; количество АОК дается в процентах от контрольной величины, которая принимается за 100 %. <sup>б</sup> Отличие от контроля достоверно (*t*-критерий Стьюдента,  $P < 0.05$ ). Контроль — животные, не подвергавшиеся никаким воздействиям, кроме собственных ЛВ; ЛВ (стресс.) — животные, подвергнутые действию ЛВ половозрелых самцов СВА, которые в свою очередь были перед этим стрессированы плаванием.

Таблица 2

**Количество АОК ( $M \pm m$ , % от контроля) в селезенке самцов линии СВА через 24 ч после экспозиции с 2,5-ДМП**

Вариант опыта	Количество	
	животных	АОК
Контроль	10	100 ± 4
2,5-ДМП <sup>а</sup>	10	55 ± 5 <sup>б</sup>

<sup>а</sup> 2,5-ДМП — животные, подвергнутые действию 0.01%-ного водного раствора синтетического аналога феромона самок — 2,5-ДМП. <sup>б</sup> Отличие от контроля достоверно (*t*-критерий Стьюдента,  $P < 0.05$ ).

Таблица 3

**Частота нарушений митоза в клетках костного мозга половозрелых самцов мышей линии СВА через 24 ч после экспозиции с ЛВ самцов-доноров той же линии, подвергавшихся действию различных стрессоров**

Вариант опыта	Количество		Общая частота нарушений митоза, %
	животных	клеток	
Контроль	5	1145	4.3
ЛВ (после облучения)	5	1131	9.8 <sup>а</sup>
ЛВ (после плавания)	5	1246	6.9 <sup>а</sup>
2,5-ДМП	5	1329	6.7 <sup>а</sup>

<sup>а</sup> Отличия от контроля достоверны (критерий  $\chi^2$ ,  $P < 0.05$ ).

для исследования. Всех мышей содержали в полипропиленовых боксах размером 22 × 30 × 10 см. В качестве подстилки использовали опилки. Неинвертированный световой режим (12 : 12 ч) и вентиляцию поддерживали автоматически. Пищевой рацион и условия кормления животных были идентичны.

**Стрессоры.** Стрессирование мышей-доноров проводили однократно плаванием в течение 60 мин при 30 °С. Для сбора образцов мочи в каждый бокс под сетчатое дно из нержавеющей стали сразу же после стрессирования или облучения помещали лист фильтровальной бумаги (Суринов и др., 1998а, 1998б, 2000). Мочу, впитавшуюся в бумажную подстилку в течение 1 сут и являющуюся источником летучих выделений (ЛВ) стрессированных доноров, использовали в качестве ольфакторного стресс-фактора для самцов-реципиентов, не подвергавшихся до этого каким-либо воздействиям. Пострадиационные ЛВ получали от мышей, тотально облученных в дозе 4 Гр гамма-лучами <sup>60</sup>Со на установке «Гамма-целл-220» (Atomic Energy Canada Limited, Канада) с мощностью 0.7 сГр/с.

Подстилку, содержащую ЛВ доноров после плавания или облучения, помещали на 1 сут под сетчатое дно бокса с интактными реципиентами. Для контроля использовали подстилку из бокса с группой интактных половозрелых самцов. Непосредственный контакт с подстилкой исключался. Контролем являлось воздействие ЛВ интактных сингенных самцов. Наряду с этим в качестве ольфакторного стрессора использовали 2,5-диметилпипразин (2,5-ДМП, 98 %; Aldrich, США) — синтетический аналог феромона самок мышей. В специальной перфорированной камере 0.01%-ный водный раствор 2,5-ДМП на 24 ч помещали на решетки боксов с молодыми сингенными самцами-реципиентами. Прямой контакт с раствором исключался.

**Метод оценки иммуносупрессии.** Влияние ольфакторных стрессоров на способность спленоцитов к антителогенезу оценивали по методу Каннингема (Cunningham, 1965). Для этого через разные промежутки времени (1, 3, 7, 10, 14 или 15 сут) после того или иного воздействия мышей иммунизировали эритроцитами барана в дозе 1 · 10<sup>8</sup>. Через 4 сут после иммунизации их усыпляли

Таблица 4

**Распределение различных типов нарушений митоза в клетках костного мозга у самцов линии СВА через 24 ч после феромонального воздействия**

Вариант опыта	Частота нарушений митоза разного типа, %			
	«мост»	фрагмент	отставшая хромосома	множественные перестройки
Контроль	51.0	14.3	16.3	18.4
ЛВ <sup>а</sup> (после облучения)	27.9 <sup>б</sup>	18.9	18.9	34.3
ЛВ (после плавания)	26.7 <sup>б</sup>	23.3	30.2	19.8
2,5-ДМП	29.1	25.2	20.4	25.2

<sup>а</sup> ЛВ — действие ЛВ половозрелых самцов СВА, которые были перед этим подвергнуты облучению (4 Гр), или после плавания; 2,5-ДМП — воздействие 0.01%-ного раствора 2,5-ДМП. <sup>б</sup> Отличие от контроля достоверно (критерий  $\chi^2$ ,  $P < 0.05$ ).

диэтиловым эфиром, декапитировали и определяли количество АОК в селезенке каждого животного. Для каждого варианта опыта рассчитывали среднее. Соответствующий показатель для группы контрольных животных принимали за 100 %. Иммуносупрессию оценивали по изменению количества АОК в процентах от контрольного уровня. В каждой из обследованных групп было по 6 особей.

Метод оценки цитогенетических изменений. Влияние ольфакторного стресса на митотически делящиеся клетки костного мозга оценивали ана-телофазным методом. В каждом боксе содержали по 5 животных, которых в возрасте  $30 \pm 1$  сут экспонировали с теми или иными ЛВ или с 2,5-ДМП. Через 24 ч после начала воздействия общепринятыми методами фиксировали ткани костного мозга, готовили давленные препараты и анализировали частоту нарушений митоза. К последним относили мосты, фрагменты, отставшие хромосомы и множественные перестройки (Даев и др., 1995).

Однородность анализируемого материала оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ . Достоверность различий между вариантами определяли по *t*-критерию Стьюдента или в случае необходимости непараметрическим критерием  $\chi^2$  (Глотов и др., 1982).

## Результаты

Известно, что плавание является сильным стрессором у грызунов. Как было показано в предыдущих исследованиях, у животных после плавания развивается иммуносупрессия, которая выражается в снижении количества АОК через 1, 3 и 10 сут. Соответствующие величины составляют 43,9, 52,8 и 47,7 % от контроля (Даев и др., 2005).

Изучение влияния хемосигналов, выделяемых самцами линии СВА после плавания, показало, что у животных-реципиентов той же линии угнетается способность селезенки продуцировать АОК. Обнаруженное в настоящей работе падение количества АОК через 1, 3 и 10 сут (в 1,4—1,7 раза по сравнению с контролем; табл. 1) после ольфакторного воздействия сопоставимо с эффектом самого плавания. Через 15 и 21 сут влияния ЛВ самцов, стрессированных плаванием, на самцов-реципиентов выявлено не было.

Действие на самцов-реципиентов синтетического аналога феромона самок мышей 2,5-ДМП вызывало аналогичный эффект (табл. 2). Однако исследования других авторов показали, что этот феромон отсутствует у самцов мышей и выделяется только самками при высокой плотности их содержания (Jemiolo, Novotny, 1994). Таким образом, активность постстрессорных ЛВ самцов (табл. 1) связана с существованием других феромонов.

Полученные данные заставили нас предположить, что феромональные стрессоры могут оказывать существенное влияние на работу генетического аппарата клеток костного мозга. Это предположение было проверено нами с помощью цитогенетического анализа целостности хромосомного аппарата этих клеток.

В настоящей работе показано, что хемосигналы животных-доноров линии СВА в состоянии стресса индуцируют повышение уровня митотических нарушений в делящихся клетках костного мозга интактных самцов-реципиентов (табл. 3). Сходное действие оказывают 2,5-ДМП и ЛВ облученных самцов.

Изучение распределения частот различных типов нарушений митоза в клетках, поврежденных феромональными воздействиями, показывает, что хемосигналы самцов после плавания или облучения вызывают изменения в спектре возникающих хромосомных перестроек по сравнению с контрольным (табл. 4). Это происходит за счет снижения доли нарушений типа «мост». При этом наблюдается тенденция к повышению частоты других типов повреждений. Такая же картина прослеживается при действии 2,5-ДМП.

## Обсуждение

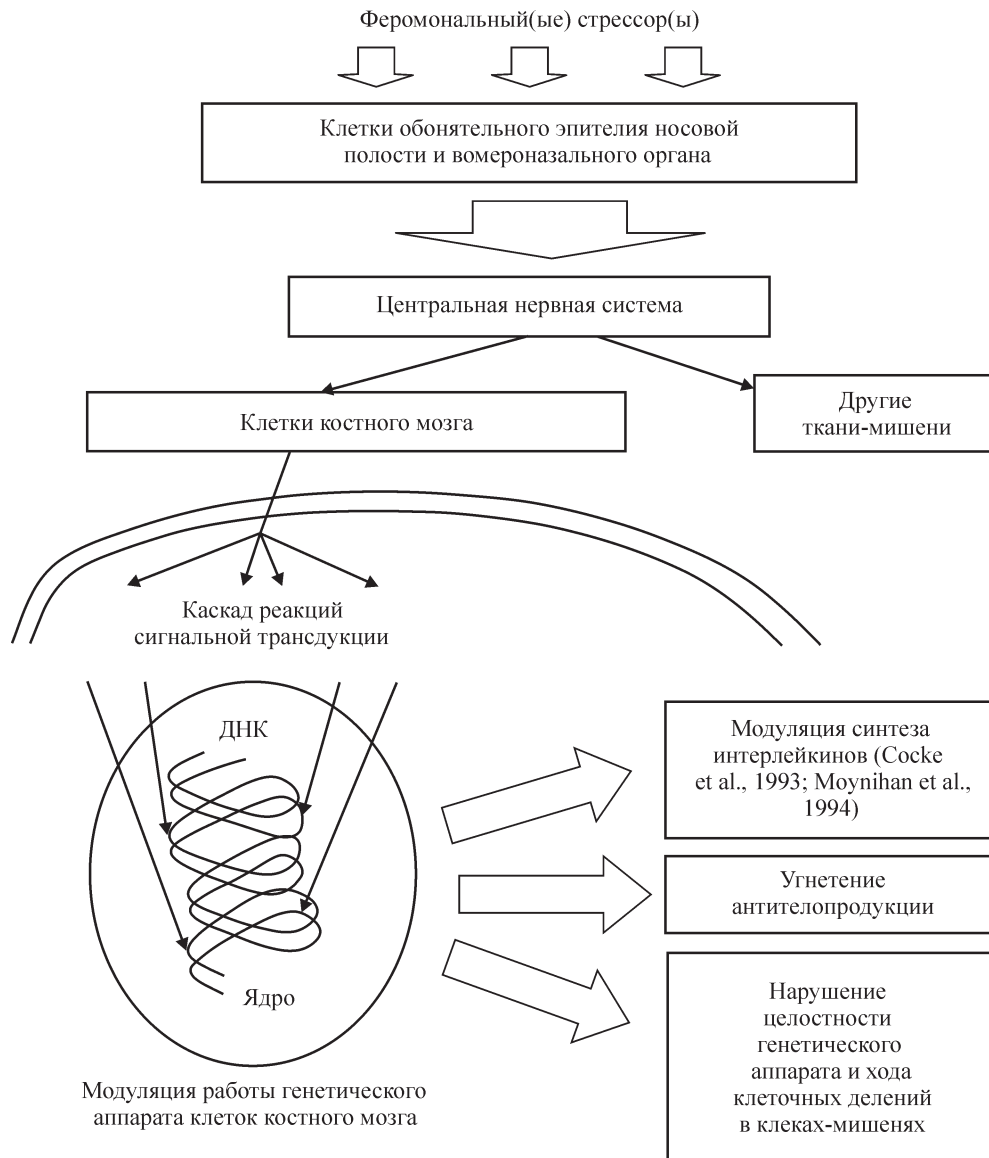
Хемокоммуникационные механизмы взаимодействия особей у млекопитающих долгое время оставались малоисследованными из-за объективных трудностей, таких как очень низкая концентрация используемых животными хемосигналов, их нестабильность, а также неясность механизмов передачи сигнала от обонятельной системы к органам и клеткам-мишеням (Новиков, 1990). Тем не менее важность роли хемосигналов в регуляции многих жизненно важных процессов у животных не подвергалась сомнению. Совершенствование различных методик позволило идентифицировать, а затем и синтезировать некоторые феромоны, изучить структуру белков, осуществлять транспорт феромонов через гидрофильные среды, выявить стрессорную природу конкретных феромональных воздействий.

Описанное в работе снижение количества АОК у мышей-реципиентов подтверждает предположение о развитии у них стресс-реакции в ответ на феромональное воздействие. Однако механизмы угнетения антителообразования при феромональных стрессах остаются до конца неизученными.

Еще в 1940-е годы развитие генетики привело исследователей к пониманию роли внутриклеточного гомеостаза в становлении мутаций (Керкис, 1940; Лобашев, 1947, 1976; Хромов-Борисов, 1976; Сапунов, 1980). Исследования в этом направлении позволили обнаружить влияние нервной системы и ее высших отделов на работу генов, пролиферативную активность и стабильность хромосомного аппарата клеток-мишеней (Лобашев и др., 1973; Цапыгина, 1974; Лопатина и др., 1975; Пономаренко, 1976; Камышев и др., 1981).

Используя ЛВ мочи самцов лабораторных мышей в качестве стресс-фактора, нарушающего гомеостаз клеток-мишеней реципиентного организма, исследователи показали, что 2-часовое воздействие феромонами увеличивает частоту хромосомных нарушений в сперматоцитах I (Даев, 1982, 1983) и в клетках костного мозга молодых самцов разных генотипов (Даев и др., 1995). Было также показано, что феромоны самок (но не самцов) индуцируют митотические нарушения в клетках костного мозга самок (Даев, Полуехина, 1996). Влияние феромонов самок на цитогенетические характеристики делящихся клеток костного мозга самцов оставалось неисследованным. В то же время в литературе известны данные о появлении в моче половозрелых самок при высоких плотностях их содержания феромона 2,5-ДМП. Этот хемосигнал ингибирует половое созревание как самцов, так и самок (Jemiolo, Novotny, 1994) и, следовательно, может являться стрессором, неспецифическим в отношении пола.

Изучение цитогенетических эффектов летучих хемосигналов, используемых в настоящей работе, показало,



Гипотетическая схема действия феромональных стрессоров на клетки костного мозга у самцов домовых мышей.

что применяемые воздействия дестабилизируют работу генетического аппарата делящихся клеток костного мозга реципиентов. Это проявляется в нарушениях процесса митотического деления и целостности хромосом. Учитывая, что цитогенетический анализ выявляет в основном грубые перестройки хромосомного аппарата, можно полагать, что клетки с такими нарушениями будут, скорее всего, элиминированы из клеточной популяции. Не выявляемая в силу ограниченности возможностей метода часть более мелких перестроек будет также приводить к летальности или нарушать функции иммунокомпетентных клеток.

Таким образом, описанные выше последствия влияния разных феромональных стрессоров на количество антителообразующих клеток у мышей позволяют предполагать, что в их основе лежит повреждающее действие феромонов на генетический аппарат и процесс пролиферации клеток костного мозга (см. рисунок). Подобный механизм, скорее всего, является причиной и других проявлений стресса у млекопитающих. Воз-

можно, что феромоны или, вернее, их внутриорганизменные посредники регулируют работу генных ансамблей, контролирующую активность иммунной системы. Имеются в виду такие ее параметры, как продукция интерлейкинов (Cocke et al., 1993; Moynihan et al., 1994), подвижность нейтрофилов и активность фагоцитов периферической крови мышей (Даев и др., 2000, 2001), а также пролиферация и активность процессов апоптоза.

Сходные данные были получены нами при изучении цитогенетических эффектов феромонов в половых клетках самцов домовых мышей. Угнетение репродукции у домовых мышей хемосигналами может также объясняться их влиянием на генетический аппарат половых клеток (Даев, 1994; Даев и др., 2005).

Вопрос об универсальности развития взаимосвязанных стресс-реакций на клеточном (геномном) и организменном уровнях требует включения в будущие исследования дополнительных стрессоров. Отдельного изучения требует проблема экологической значимости выявлен-



ных феромональных эффектов у домовых мыши и других млекопитающих.

Выражаем свою благодарность всем сотрудникам Лаборатории генетики животных Биологического НИИ СПбГУ и сотрудникам Лаборатории радиационной иммунологии МРНЦ РАМН за помощь в проведении экспериментов и участие в обсуждении полученных результатов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 06-04-48401).

### Список литературы

- Абрамов В. В. 1991. Взаимозависимость функционирования иммунной и нервной систем. Успехи соврем. биол. 111 (6) : 840—844.
- Глотов Н. В., Животовский Л. А., Хованов Н. В., Хромов-Борисов Н. Н. 1982. Биометрия. Л.: Изд-во ЛГУ. 264 с.
- Даев Е. В. 1982. Нарушения мейоза у молодых самцов домовых мышей при воздействии экзогенными метаболитами половозрелых животных. Зоол. журн. 61 (8) : 1269—1271.
- Даев Е. В. 1983. Действие экзогенных метаболитов на цитогенетические характеристики сперматогенеза и репродуктивную функцию самцов домовых мыши: Канд. дис. Л. 125 с.
- Даев Е. В. 1994. Феромональный контроль генетических процессов: исследования на домовых мыши (*Mus musculus* L.). Генетика. 30 : 1105—1112.
- Даев Е. В., Воробьев К. В., Зимица С. А. 2001. Ольфакторный стресс и модификация фагоцитоза в клетках периферической крови половозрелых самцов мышей. Цитология. 43 (10) : 954—960.
- Даев Е. В., Воробьев К. В., Шустова Т. И., Зимица С. А., Самотокин М. Б. 2000. Генотипспецифические изменения некоторых функциональных показателей иммунокомпетентных клеток у самцов лабораторных мышей в условиях феромонального стресса. Генетика. 36 (8) : 1055—1060.
- Даев Е. В., Полуехина Е. В. 1996. Цитогенетический эффект действия летучих компонентов мочи половозрелых животных на клетках костного мозга молодых самок у домовых мыши (*Mus musculus* L.). Генетика. 32 (3) : 411—414.
- Даев Е. В., Свердлова О. Л., Мацкевич О. А., Антоноук Е. В. 1995. Цитогенетические эффекты феромонов в клетках костного мозга у самок домовых мыши (*Mus musculus* L.). Генетика. 31 (5) : 632—636.
- Даев Е. В., Суринов Б. П., Дукельская А. В., Карпова Н. А., Кулиш Ю. С., Исаева В. Г. 2005. Иммунологические, цитогенетические и поведенческие изменения у самок мышей линии СВА и С57BL/6 после феромонального воздействия. Журн. эволюц. биохим. физиол. 41 (4) : 319—324.
- Дюжикина Н. А., Быковская Н. В., Вайдо А. И., Ширяева Н. В., Лопатина Н. Г., Шварцман П. Я. 1996. Частота хромосомных нарушений, индуцированных однократным стрессорным воздействием, у крыс, селектированных по возбудимости нервной системы. Генетика. 32 : 851—853.
- Ингель Ф. И., Геворкян Н. М., Ильюшина Н. А., Лейтина Б. И., Прихожон Л. М., Переверзева Э. Л., Ревазова Ю. А. 1993. Длительный психозмоциональный стресс как индуктор мутаций у млекопитающих и модификатор мутагенеза. Бюл. эксперим. биол. 9 : 307—309.
- Камышев Н. Г., Савватеева Е. В., Пономаренко В. В. 1981. О нейрогормональных факторах регуляции генетических и цитогенетических процессов. В кн.: Физиологическая генетика и генетика поведения. Л.: Наука. 156—190.
- Керкис Ю. Я. 1940. Физиологические изменения в клетке как причина мутационного процесса. Успехи соврем. биол. 1 : 344—350.
- Корнева Е. А. 1993. О взаимодействии нервной и иммунной систем. В кн.: Иммунофизиология. Л.: Наука. 7—10.
- Лобашев М. Е. 1947. Физиологическая (паранекротическая) гипотеза мутационного процесса. Вестн. Ленинград. ун-та. 8 : 10—29.
- Лобашев М. Е. 1976. Физиологическая гипотеза мутационного процесса. В кн.: Исследования по генетике. Л.: Изд-во ЛГУ. 6 : 3—14.
- Лобашев М. Е., Пономаренко В. В., Полянская Г. Г., Цапыгина Р. И. 1973. О роли нервной системы в регуляции различных генетических и цитогенетических процессов. Журн. эволюц. биохим. физиол. 9(4) : 396—406.
- Лопатина Н. Г., Пономаренко В. В., Смирнова Г. П. 1975. Гипотеза нервной регуляции процесса реализации наследственной информации. В кн.: Проблемы высшей нервной деятельности и нейрофизиологии. Л.: Наука. 107—121.
- Новиков С. Н. 1990. Физиологические механизмы и генетические основы действия феромонов на размножение млекопитающих (грызуны): Автореф. докт. дис. Л. 34 с.
- Пономаренко В. В. 1976. Генетика поведения. В кн.: Физиологическая генетика. Л.: Медицина. 350—382.
- Сапунов В. Б. 1980. О роли эндокринной системы в процессе возникновения мутаций. Журн. общей биол. 41 (2) : 192—198.
- Суринов Б. П., Исаева В. Г., Духова Н. Н. 2005. Пострадиационные иммуносупрессирующие и аттрактивные летучие выделения: «эффект соседа (bystander effect)» или аллелопатия в группах животных. Докл. РАН. 400 (5) : 711—713.
- Суринов Б. П., Карпова Н. А., Жовтун А. 2004. Ольфакторный стресс: динамика иммуносупрессии у мышей с различным генотипом. Иммунология. 3 : 183—185.
- Суринов Б. П., Карпова Н. А., Исаева В. Г., Кулиш Ю. С. 1998а. Естественные постстрессорные выделения и контактная индукция нарушений иммунологической реактивности. Иммунология. 1 : 36—38.
- Суринов Б. П., Карпова Н. А., Исаева В. Г., Кулиш Ю. С. 1998б. Коммуникативные поведенческие эффекты и нарушения иммунитета. Журн. высшей нервной деятельности. 48 (6) : 1073—1079.
- Суринов Б. П., Карпова Н. А., Исаева В. Г., Кулиш Ю. С. 2000. Постстрессорные состояния и коммуникативные нарушения иммунитета и крови. Патол. физиол. эксперим. терапия. 4 : 9—11.
- Хромов-Борисов Н. Н. 1976. Физиологическая теория мутационного процесса четверть века спустя. В кн.: Исследования по генетике. Л.: Изд-во ЛГУ. 6 : 16—31.
- Цапыгина Р. И. 1974. Изучение процесса возникновения индуцированных хромосомных аберраций в эпителии роговицы мышей в связи с функциональным состоянием коры головного мозга и суточным ритмом митоза. В кн.: Исследования по генетике. Л.: Изд-во ЛГУ. 5 : 13—18.
- Clem R. J. 1997. Apoptosis as a stress response: lessons from an insect virus. In: Stress-inducible processes in higher eucariotic cells. New York: Plenum Press. 109—136.
- Cocke R., Moynihan J. A., Cohen N., Grotta L. J., Ader R. 1993. Exposure to conspecific alarm chemosignals alters immune responses in BALB/c mice. Brain Behav. Immun. 7 : 36—46.
- Cunningham A. J. 1965. A method of increased sensitivity for detecting single antibody-forming cells. Nature. 207 : 1106—1107.
- Jemiolo B., Novothy M. 1994. Inhibition of sexual maturation in juvenile female and male mice by chemosignal of female origin. Physiol. Behav. 55 : 519—522.
- Kiyokawa Y., Kikusui T., Tekeuchi Y., Mori Y. 2004. Alarm pheromones with different functions are released from different regions of the body surface of male rats. Chem. Senses. 29 : 35—40.
- Mothersill C., Seymour C. B. 2001. Radiation-induced bystander effects: past history and future directions. Radiat. Res. 155 : 759—767.
- Moynihan J. A., Karp J. D., Cohen N., Cocke R. 1994. Alterations in interleukin-4 and antibody production following pheromone exposure: role of glucocorticoids. J. Neuroimmunol. 54 : 51—58.

Muller-Velten H. 1966. Über den angstgeruch bei der Hausmaus (*Mus musculus* L.). Z. Vergleich. Physiol. 52 (S) : 401—429.

Seegerstrom S. C., Miller G. E. 2004. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. Psychol. Bull. 130 : 601—630.

Поступила 6 VII 2006

CHROMOSOMAL ABNORMALITIES AND SPLEENOCYTE PRODUCTION  
IN LABORATORY MOUSE MALES AFTER EXPOSURE TO STRESS CHEMOSIGNALS

E. V. Daev,<sup>1,\*</sup> B. P. Surinov,<sup>2</sup> A. V. Dukelskaya,<sup>1</sup> T. M. Marysheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Genetics and Breeding, St. Petersburg State University, and <sup>2</sup> Laboratory of Radiation Immunology, Medical Radiological Scientific Center RAMS, Obninsk;

\* e-mail: edaev@hotmail.com

Activity of antibody producing spleenocytes and chromosome stability in bone marrow cells from laboratory mouse males of CBA strain after exposure to different chemosignals excreted by stressed or irradiated syngeneic donors was studied. It has been shown that the exposure of the recipient males to volatiles from donor males (stressed by swimming) decreases quantity of antibody-producing cells in 1, 3 and 10 days after the treatment. The same exposure increased the chromosome aberrations level in dividing bone marrow cells from CBA recipients in 1 day after the treatment. Similar changes were observed in 24 h after exposure to volatiles of irradiated donors or to synthetic mouse pheromone, 2,5-dimethylpyrazine. Possible mechanisms of chemosignals effect on the immune system are discussed.

Key words: stress, mouse, pheromones, immune system, mitotic disturbances, chromosome stability.