

ВЛИЯНИЕ ПАРААМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ НА ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПРИ РЕНТГЕНОВСКОМ И γ -ОБЛУЧЕНИИ КРЫС И МЫШЕЙ

© 2000 г. И. Г. Панова, М. Д. Померанцева*, Л. К. Рамайя*

Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН

**Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН*

Поиску новых средств, снижающих эффект радиационного облучения в живых системах и не вызывающих побочного токсического действия, уделяется большое внимание. В связи с этим особую привлекательность приобретают работы по созданию радиопротекторов на основе соединений естественного происхождения, обладающих способностью повышать "общую неспецифическую реакцию организма", стимулируя радиорезистентность. К таким препаратам, в частности, может быть отнесена парааминобензойная кислота (ПАБК) – физиологически активное природное соединение, принадлежащее к витаминам группы В.

На модельном объекте – роговице крыс, подвергнутых рентгеновскому облучению, ранее было показано, что ПАБК при местном и системном введении в организм обладает радиозащитным и лечебным действием, значительно снижая число поврежденных интерфазных ядер и патологических митозов в базальном слое переднего эпителия роговицы. Учитывая роль интерферона в снижении числа хромосомных aberrаций, сестринских хроматидных обменов и стимуляции репаративного синтеза ДНК в культуре лимфоцитов человека, а также интерферониндуцирующую и антиоксидантную активность ПАБК, нами была предпринята попытка дальнейшего сравнительного исследования цитологического состояния ядер в базальном слое эпителия роговицы у крыс и мышей после тотального рентгеновского и γ -облучения животных и использования в качестве протектора ПАБК в разных концентрациях.

Двухмесячных самцов крыс Вистар подвергали рентгеновскому облучению в дозе 5 Гр. Одной группе животных вводили ПАБК в дозе 10 мг/кг в течение 5 сут ежедневно однократно до облучения; трем следующим группам животных за 20 ч до облучения вводили ПАБК в разных концентрациях: 1.4, 10 и 100 мг/кг. Контролем служили интактные животные – животные, которым вводили ПАБК, но не облучали, и облученные животные, которым ПАБК не вводили. Все инъекции делали подкожно; результаты регистрировали через 5 сут после облучения.

В интактном контроле и контроле с ПАБК число патологических митозов по отношению к общему числу митозов составило около 5%, в то

время как в облученном контроле – 80%. Пятикратное введение ПАБК снижало долю патологических митозов до 46%; однократное введение ПАБК за 20 ч до облучения в дозах 10, 1.4 и 100 мг/кг соответственно снижало долю патологических митозов до 31, 66 и 50%. Коэффициент защиты (к. з.), вычисленный как разница между процентом патологических митозов в облученном контроле и в опыте с ПАБК, отнесенная к проценту патологических митозов в облученном контроле, оказался наиболее высоким в случае, когда ПАБК вводили за 20 ч до облучения в дозе 10 мг/кг. Он превышает показатель 0.5, в то время как при всех остальных дозах ПАБК коэффициент защиты был ниже 0.4.

Мышам весом около 30 г за 40 мин до γ -облучения внутрибрюшинно вводили раствор ПАБК из расчета 10, 50 и 100 мг/кг. Изучали выживаемость самцов и самок в течение 30 сут после облучения. У самцов линии 101Н при облучении в дозе 7 Гр максимальный защитный эффект наблюдался при дозе ПАБК в 50 мг/кг (к. з. 0.58), в то время как при дозах ПАБК 100 и 10 мг/кг к. з. соответственно составил 0.28 и 0.19. У самок при облучении в 7.5 Гр защитный эффект отсутствовал.

У самцов линии BALB при облучении в дозе 5 Гр защитный эффект наблюдался только при дозе ПАБК 10 мг/кг (к. з. 0.26), а у самок при облучении в дозе 6 Гр – при дозах ПАБК 10 мг/кг (к. з. 0.17), 50 мг/кг (к. з. 0.16) и 100 мг/кг (к. з. 0.26).

Цитологический анализ роговицы был проведен у самцов мышей линии 101Н при дозе ПАБК 100 мг/кг. Эффект защиты оценивали по выходу микроядер, проценту пикнотических ядер и проценту патологических митозов через 5 сут и 1 мес после облучения животных.

В контролях – интактном и с ПАБК без облучения – микроядра практически не обнаруживали. В облученном контроле через 5 сут 28% клеток всей клеточной популяции содержали наряду с основным ядром микроядра, а при облучении с ПАБК процент микроядер был снижен в 2 раза и составил 14. Через месяц микроядра практически не обнаружались ни в облученном контроле, ни при облучении с ПАБК.

Пикнотические ядра в базальном слое роговицы в норме составили 0.5–0.6%, в облученном контроле – 2.4%, а при облучении с ПАБК – 1.2%. Через 1 мес после облучения пикнотические ядра практически отсутствовали.

Патологические митозы в интактном контроле и контроле с ПАБК встречались достаточно часто у мышей линии 101Н и достигали 30%. В облученном контроле через 5 сут их процент резко возрастал до 90, а при облучении с ПАБК снижался до 66. Через 1 мес после воздействия в облученном контроле процент патологических митозов снизился до 59, а при облучении с ПАБК

до 37. Коэффициент защиты через 5 сут составил 0.26, а через месяц – 0.38.

Таким образом, исходя из вышеизложенных данных можно заключить, что: 1) ПАБК обладает радиозащитным эффектом как на организменном, так и на цитогенетическом уровнях; 2) степень защиты значительно колеблется в зависимости от генотипа, пола и возраста животных, а также от дозы и времени введения ПАБК.

Работа частично выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 99-04-49-218).

ПАРААМИНОБЕНЗОЙНАЯ КИСЛОТА – РЕГУЛЯТОР КЛЕТОЧНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ В РАЗВИТИИ, ПРИ РЕГЕНЕРАЦИИ И РЕНТГЕНОВСКОМ ОБЛУЧЕНИИ

© 2000 г. О. Г. Строева, И. Г. Панова, А. А. Сологуб

Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН

Способность низких концентраций парааминобензойной кислоты (ПАБК) ускорять заживление ран и стимулировать некоторые процессы развития позволяла предполагать, что одним из компонентов этого процесса может быть стимуляция клеточного размножения. Сопоставление немногочисленных исследований, в которых уровень клеточной пролиферации при действии ПАБК был оценен количественно, не только подтвердило такое предположение, но и открыло ряд интересных особенностей взаимодействия этого соединения с пролиферирующими клетками. Ниже приводятся три примера.

В первом ПАБК, добавляемая в корм, повышала плодовитость у дрозофилы, избирательно стимулируя клеточное размножение половых клеток самок в период формирования оогониев, но не влияла на число потомков ооцитов I порядка, проходящих премейотический синтез ДНК на предшествующей стадии гаметогенеза. При этом у диких мух *Drosophila melanogaster*, которые откладывают в среднем 230–250 яиц, число оогониев (и соответственно, численность потомства) под действием ПАБК увеличивалось на 30–40%, а в линии дрозофил *aTfprVlc* с пониженной плодовитостью (80–90 яиц на кладку) число потомков возрастало в среднем на 170% от значений контроля против 140% для дикого типа. В этих опытах ПАБК оказывала стимулирующее действие в концентрации 0.001 и 0.005% и угнетающее – при увеличении дозы до 0.05% (Рапопорт и др., 1988). В данном случае, как и в ряде других, например у растений, ослабленные особи оказались более отзывчивыми на стимулирующее воздействие ПАБК, чем генетически полноценные.

При заживлении проникающих ран роговицы у взрослых крыс ПАБК, наносимая на роговицу в

виде 0.005%-ного раствора (трехкратно ежедневно в течение всего срока наблюдения), достоверно, по сравнению с контролем, повышала число клеток, меченных [³H]-тимидином, на 2-е сут после операции в строме роговицы вокруг раны, но не в переднем роговичном эпителии (Сологуб и др., 1994). Этот второй пример показывает, что ПАБК может оказывать различное действие на разные клетки в пределах одного органа, и как в первом примере ее стимулирующее влияние на клеточное размножение определяется свойствами клеток реагирующей системы на определенной стадии индивидуального развития или регенерации, а не носит характера общего воздействия на все размножающиеся клетки.

В третьем примере было исследовано влияние ПАБК на уровень пострадиационного пика митотической активности в базальном слое переднего эпителия роговицы в зависимости от дозы ПАБК, инъецированной подкожно однократно за 20 ч до тотального рентгеновского облучения крыс в дозе 5 Гр. На 5-е пострадиационные сут в облученном контроле и в опыте с облучением и введением ПАБК в дозе 10 мг/кг число митозов на роговицу было снижено до 26.5 ± 8.4 и 15.3 ± 6.2 соответственно (при 97.2 ± 12.5 в необлученном контроле и 117.5 ± 31.0 в необлученном контроле + ПАБК), а в результате введения ПАБК в дозе 1.4 и 100 мг/кг число митотических клеток было достоверно повышено по сравнению с вышеприведенными данными и достигало 55.0 ± 16.3 и 57.7 ± 12.6 соответственно (Строева и др., 1999). Таким образом, в интактной роговице ПАБК не влияет на число митотических клеток, а в облученной – в зависимости от дозы ПАБК может понижать или повышать их число, т.е. она является регулятором клеточной пролиферации.