

клетки. Если это предположение верно и антиульцерозное действие верапамила и нифедипина, а следовательно, и других антагонистов кальция, проявляется за счет блокады медленных кальциевых каналов со всеми вытекающими отсюда последствиями, то цитопротекция, видимо, осуществляется за счет следующих факторов: 1. торможения секреции соляной кислоты и пепсина, т. е. уменьшения агрессивности желудочного сока; 2. расслабления желудочной стенки (понижение тонуса и двигательной активности мышц) и предотвращения тем самым компрессии, сдавливания слизистой при сильных длительных спазмах желудка; 3. улучшения кровообращения слизистой оболочки желудка вследствие расслабления гладкомышечных элементов сосудистой стенки и увеличения емкости сосудистого русла желудка; 4. угнетения высвобождения биогенных аминов из тучных клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Забродин О. И. Автореф. докт. дисс., 41, 11., 1982.
2. Ивашкин В. Т. Метаболическая организация функций желудка, 213, 1., 1981.
3. Barreras R. F. *Gastroenterology*, 64, 3, 1168—1184, 1973.
4. Berger K. *Ann. Intern. Med.*, 95, 1, 61—62, 1982.
5. Giles T. D. *Angiology*, 33, 8, 489—491, 1982.
6. Herty R. F., Maico D. C. *Gastroenterology*, 80, 3, 491—496, 1981.
7. Rogers H. M. *JAMA*, 130, 22—28, 1946.
8. Sewing K. F., Hannemann H. *Pharmacology*, 27, 1, 9—14, 1983.
9. Sillinsky E. M. *Fed. Proc.*, 41, 6, 2169—2171, 1982.
10. Tanizaki Y. *Acta med. Okayama*, 37, 3, 207—211, 1983.
11. Wong R. K., Boedeker B., Hickey T. M. *Gastroenterology*, 87, 2, 362—371, 1984.

Поступило 27.VI 1986 г.

Бюлл. ж. Армении. т. 10, № 2, с. 153—155, 1987

УДК 576.3.088

МОДИФИЦИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ КОФЕИНА НА ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ГИББЕРЕЛЛОВОЙ КИСЛОТЫ В КУЛЬТУРЕ ЛИМФОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА

Р. М. АРУТЮНЯН, Г. Г. ЗАЛИНЯН

Ереванский государственный университет, проблемная лаборатория цитогенетики

Ключевые слова: кофеин, гибберелловая кислота, абберрации хромосом, сенсibilизация.

При изучении механизмов химического мутагенеза необходима дискриминация ряда возможных механизмов действия мутагенов в культуре клеток человека. Например, согласно Бочкову и соавт. [3], особенно четко прослеживается отклонение от пуассоновского распределения, когда среднее число поврежденных хромосом на клетку больше единицы, так как в этом случае должен наблюдаться максимум одного из классов повреждения, т. е. при низких уровнях повреждений они одинаково описываются самыми разными распределениями. Аналогично при

низких уровнях повреждений сложно оценить теоретическую кривую зависимости «доза—эффект». Это особенно ощутимо при оценке веществ со слабым цитогенетическим эффектом, которые чаще всего и тестируются, в частности, регуляторы роста растений [1, 7].

Существует ряд способов усиления эффекта мутагенов в лимфоцитах человека, например, метод метаболической активации веществ [8]. Однако эти методы достаточно сложны и не нашли широкого применения в практике.

Данные о мутагенной активности кофеина (К) в культуре лимфоцитов человека довольно многочисленны [4, 5, 11, 12, 14]. Показана также его сенситбилизирующая активность при введении в культуру лимфоцитов, обработанную мутагенными веществами [10, 13]. При этом кофеин увеличивает выход аберраций хромосом (АХ), индуцированных мутагенными соединениями.

Исходя из данных о возможном ингибировании кофейном репаративных процессов в ДНК, встает вопрос о возможной активации вследствие этого веществ, проявивших слабую мутагенную активность.

Гормон роста растений—гибберелловая кислота (ГК), рекомендуемая и применяемая в сельском хозяйстве в качестве стимулятора роста и развития некоторых сельскохозяйственных культур при предпосевной обработке их семян [2], проявила себя в клетках человека в качестве вещества со слабой цитогенетической активностью.

Нами предпринята попытка модифицировать цитогенетическую активность ГК предварительной обработкой культуры лимфоцитов человека кофеином.

Материал и методика. В опытах использовали кровь клинически здоровых доноров в возрасте до 30 лет с культивацией общепринятым методом [9]. Культуры фиксировали на 76-м часу культивирования. Использовали пять концентраций водных растворов ГК (от $3 \cdot 10^{-5}$ М до 10^{-4} М), которыми обрабатывали культуру лимфоцитов человека на 52-м часу культивирования. Кофеин-бензоат Na (аптечный препарат) вводили на 29-м часу культивирования в концентрации 10^{-4} М.

Метафазный анализ полученных препаратов проводили по стандартной методике [6]; статистический анализ данных—на микро-ЭВМ TI-58.

Результаты и обсуждение. Результаты цитогенетического анализа (табл.) показали, что все пять концентраций ГК индуцируют слабое повышение уровня аберраций хромосом. При обработке кофейном культурой лимфоцитов с последующим введением ГК происходит четкое, статистически достоверное во всех вариантах повышение уровня аберраций хромосом по сравнению с вариантами, обработанными только ГК. Так, при концентрации ГК $3 \cdot 10^{-5}$ М общее число разрывов хромосом составляло 4,4%, а при обработке культур ГК+К оно достигает 21,33%. Таким образом, происходит почти пятикратное усиление эффекта ГК. При этом изменяется соотношение долей одиночных и парных разрывов в общем количестве разрывов. Выявлено, что с увеличением концентрации ГК от 10^{-6} М до $3 \cdot 10^{-5}$ М при введении кофеина происходит увеличение доли парных разрывов по сравнению с долей одиночных разрывов. Так, в варианте «ГК $3 \cdot 10^{-5}$ М+К» доля одиночных разрывов составляла 6,9%, а доля парных—14,43. В варианте «ГК 3

Модифицирующий эффект кофеина (10 г/М) на цитогенетические повреждения, индуцируемые гибберелловой кислотой

Концентрация ГК, М	Количество просмотренных клеток	Аберрантные метафазы, %	Показатели на 100 клеток			
			Общее число разрывов	Число одиночных разрывов	Число парных разрывов	Число разрывов в обменах
3·10 ⁻³	250	4.40	4.40	2.40	2.0	0
+К	300	17.33	21.33	6.90	14.43	2.67
1.5·10 ⁻³	200	4.0	4.0	3.0	1.0	0
+К	200	12.5	12.5	6.50	6.0	0
10 ⁻³	200	3.5	3.5	2.0	1.5	0
+К	200	13.5	16.0	5.0	11.0	2.0
3·10 ⁻⁴	200	3.5	3.5	1.5	2.0	0
+К	200	11.0	11.5	4.0	7.5	0
10 ⁻⁴	200	2.0	2.0	0.5	1.5	0
+К	200	8.0	9.0	4.5	4.5	0
К	200	3.5	4.5	1.0	2.5	1.0
Контроль	400	1.5	1.5	0.75	0.75	0

10⁻⁴ М + К» доля одиночных разрывов составляла 4%, а доля парных — 7,5%.

На основании полученных цитогенетических данных можно оценить синергизм эффектов кофеина и гибберелловой кислоты, что позволяет планировать выявление ряда параметров цитогенетических эффектов у веществ, обладающих слабой мутагенной активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнян Р. М., Конобеева Г. Н. Тез. докл. конф. Европ. об-ва по мутагенам внешней среды. М., 1984.
2. Бегларян Н. П. Биолог. ж. Армении, 28, 9, 8—18, 1975.
3. Бочков Н. П., Яковенко К. Н., Чеботарев А. Н., Фунес Кравиого Ф., Журков В. С. Генетика, 8, 160—167, 1972.
4. Журков В. С. Генетика, 11, 146—149, 1975.
5. Лекляичус Р. К. Химический мутагенез и загрязнение окружающей среды. Вильнюс, 1983.
6. Метод учета хромосомных аберраций как биологический индикатор влияния факторов внешней среды на человека. М., 1974.
7. Пилинская М. А. Цитология и генетика, 15, 82—84, 1981.
8. Hampel K. E., Fritzsche, Stopik D. Humangenetik, 7, 28—37, 1969.
9. Hungerford D. A. Stain Technol., 40, 333—336, 1965.
10. Kllman B. A., Stureltd S., Hartley—Asp B., Nilson K. Mutat. Res., 26, 105—122, 1974.
11. Kuhlman W., Fromme H. C., Ostertag W. Cancer Res., 28, 2375—2389, 1968.
12. Lee S. Japan J. Genetics, 46, 337—344, 1971.
13. Shizalshi Y. Sandberg. Mut. Res., 72, 251—256, 1980.
14. Weinstein D., Maner J., Ratz M., Karmar S. Mut. Res., 31, 57—67, 1975.

Поступило 28.IV 1985 г.