



© Е. В. Даев¹, Б. П. Суринов²,
А. В. Дукельская¹

¹ Санкт-Петербургский
государственный университет,
кафедра генетики и селекции,
Санкт-Петербург;

² Медицинский радиологический
научный центр РАМН,
лаборатория радиационной
иммунологии, г. Обнинск

✿ Изучали влияние хемосигналов, выделяемых интактными или стрессированными донорами на количество антителообразующих клеток селезенки и на процесс митотических делений в клетках костного мозга у самцов мышей инбредных линий CBA, BALB/c и C57BL/6. Показано, что летучие выделения снижают количество антителообразующих клеток селезенки и повышают уровень нарушений в делящихся клетках костного мозга у мышей-реципиентов. Выявлена зависимость феромонального воздействия от генотипа используемых животных и их физиологического состояния. Впервые описан эффект действия феромона самок мышей 2,5-диметилпиразина на анализируемые показатели. Обсуждается биологическая значимость выявленных эффектов.

✿ **Ключевые слова:** хемосигналы, феромоны, 2,5-диметилпиразин, стресс, мышь, чистые линии, антителообразующие клетки селезенки, костный мозг, митотические нарушения

ВЛИЯНИЕ ПОСТСТРЕССОРНЫХ ХЕМОСИГНАЛОВ НА КЛЕТКИ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ ОРГАНОВ У ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ ТРЕХ ИНБРЕДНЫХ ЛИНИЙ

ВВЕДЕНИЕ

Влияние разнообразных стрессоров на поведение, иммунный и репродуктивный статус и общую приспособленность отдельного организма отражается на структуре и численности популяций (Hendrichs, 1992). Сами животные, являясь активными членами природных сообществ, способны выступать в роли стрессора по отношению к другим особям как в пределах своего вида, так и в межвидовых контактах. Роль социальных стрессов у млекопитающих была изучена на некоторых видах грызунов. В 50-х годах прошлого века была выдвинута гипотеза плотностнозависимой регуляции структуры и численности популяций грызунов (Christian, 1950; 1961; 1971). В рамках этой гипотезы Кристиан рассматривал стресс, возникающий вследствие возрастающей плотности популяции, как фактор угнетения репродукции и ограничения роста численности популяции. Читти добавил к этой гипотезе генетическую компоненту, утверждая, что отбор должен элиминировать генетически невыгодные варианты, тем самым, меняя генетическую структуру популяции (Chitty, 1960; 1967).

В своем обзоре Ли и МакДональд обобщили данные о физиологических эффектах зоосоциального стресса в условиях повышенной плотности популяций мелких млекопитающих (Lee et al., 1985). При этом авторы не говорили о каких-либо генетических эффектах, стандартно отмечая необходимость дальнейшего изучения проблемы. Все исследователи придавали большую роль агрессивному поведению в индукции стресс-реакции на популяционном уровне (Уждавини, 1980).

Изучение механизмов индукции агрессивного поведения показало, что последнее может быть вызвано или подавлено определенными феромонами животных-доноров. Феромоны несут информацию о половой принадлежности, социальном статусе, физиологическом состоянии и других характеристиках донора. Их появление в окружающей среде вызывает разнонаправленные ответные реакции у реципиента (Grown, 1985). Некоторые из хемосигналов могут индуцировать стресс-реакцию, которая развивается даже без непосредственного контакта донора с реципиентом. В ответ на действие таких хемосигналов, экскретируемых донорской особью, у реципиентов возникают характерные гормональные, поведенческие, морфологические, цитогенетические и другие изменения, особенно в репродуктивной и иммунной системах животных (Даев, 1983; 1994; 2006; Новиков, 1988). При этом важную роль играет пол, возраст и генотип, как донора, так и реципиента. Таким образом, некоторые феромоны, по крайней мере, у домово́й мыши, могут рассматриваться как стресс-факторы естественного происхождения, сила действия которых зависит от популяционной плотности.

Ещё в 40-х годах XX века развитие генетики привело исследователей к пониманию роли внутриклеточного гомеостаза в становлении мутаций

(Керкис, 1940; Лобашев, 1947; 1976; Сапунов, 1980; Хромов-Борисов, 1976). Исследования в этом направлении позволили получить данные о влиянии нервной системы и ее высших отделов на работу генов, пролиферативную активность и стабильность хромосомного аппарата клеток-мишеней (Камышев и др., 1981; Лобашев и др., 1973; Лопатина и др., 1975; Пономаренко, 1976; Цапыгина, 1974).

В дальнейшем было обнаружено, что на состояние нейро-эндокринной системы у домового мыши влияют феромоны, содержащиеся в моче. Исследователи показали, что у лабораторных мышей (в системе «самец-самец») воздействие таких хемосигналов увеличивает частоту хромосомных нарушений в сперматоцитах I (Даев, 1982; 1983). Сходный эффект был обнаружен в клетках костного мозга молодых самцов (Даев и др., 1995). Эти результаты подтвердили предположение о нарушении феромонами внутриклеточного гомеостаза половых и соматических клеток у мышей. Было также показано, что феромоны самок (но не самцов) индуцируют митотические нарушения в клетках костного мозга самок (Даев и др., 1996). Влияние феромонов самок на цитогенетические характеристики клеток костного мозга самцов оставались неисследованными. В то же время в литературе известны данные о появлении в моче половозрелых самок феромона 2,5-диметилпиразина (ДМП): он начинает экскретироваться при стрессе, вызванном высокой плотностью содержания животных (Jemiole et al., 1994). ДМП тормозит половое созревание как самцов, так и самок и, следовательно, может являться неспецифическим в отношении пола стресс-фактором.

Так как при стрессе ингибируется работа иммунной системы организма (Moshkin et al., 2001), нам показалось интересным проверить действие ДМП на иммунный статус мышей-реципиентов. Известны работы по влиянию неидентифицированных хемосигналов на продукцию интерлейкинов и интенсивность антителообразования у мышей (Cocke et al., 1993; Kapr et al., 1994; Moynihan et al., 1994). При стрессе, вызванном плаванием, у грызунов не только угнетается функция иммунной системы организма, но и продуцируются с мочой иммуносупрессивные хемосигналы (Суринов и др., 1998; 2004). Показано, что в моче самок мышей содержатся летучие хемосигналы, обладающие иммуносупрессивным действием на самцов (Суринов и др., 2001; Moshkin et al., 2001).

В связи с вышесказанным цель настоящей работы состояла: 1) в проверке действия летучих выделений самцов домового мыши (интактных и после стрессирования) на процесс формирования антителообразующих клеток (АОК) в селезенке особей-реципиентов; 2) в оценке влияния феромона 2,5-диметилпиразина на митотически делящиеся клетки костного мозга у самцов-реципиентов трех инбредных линий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом для исследований служили самцы лабораторных мышей высокоинбредных линий СВА, BALB/с и С57BL/6 (в дальнейшем **В6**), полученные из питомника АМН РФ «Рапполово» и «Столбовая».

Группы половозрелых самцов-реципиентов линий СВА и В6 подвергали воздействию летучих компонентов мочи (**ЛКМ**) для оценки их иммуномодулирующего влияния. ЛКМ собирали от интактных или стрессированных син- или аллогенных самцов-доноров. Животных стрессировали плаванием (60 минут, $t = 30^\circ\text{C}$) с последующей сушкой вблизи бытового инфракрасного обогревателя (50 минут, $t = 25-28^\circ\text{C}$). Затем их выделения собирали на бумажную подстилку — листы фильтровальной бумаги, помещаемые на 24 часа под сетчатое дно клеток (Суринов и др., 2004). Поддоны с фильтровальной бумагой, содержащие выделения интактных или стрессированных самцов размещали под идентичными клетками с самцами-реципиентами на последующие 24 часа. Расстояние между сетчатым дном клетки и бумажной подстилкой в поддоне составляло не менее 0,5 см. Таким образом, реципиенты подвергали воздействию только летучих экскреторных компонентов. Контролем служили животные, подвергнутые действию ЛКМ интактных доноров своего генотипа. Для оценки влияния 2,5-диметилпиразина (Aldrich, 98 %) на количество АОК у самцов исследуемых линий в поддоны с фильтровальной бумагой наносили по 1,5 мл 0,01%-го водного раствора феромона.

Оценку иммуномодулирующего действия летучих хемосигналов на животных-реципиентов проводили методом Каннингема (Cunningham, 1965). Для этого их иммунизировали внутрибрюшинно эритроцитами барана (1×10^8). Через 4 сут животных забивали декапитацией под эфирным наркозом, выделяли селезенку, гомогенизировали ее в культуральной среде 199 и определяли содержание АОК. В каждом варианте опыта было исследовано по 6 особей-реципиентов.

Цитогенетический эффект ДМП в клетках костного мозга самцов линий СВА, BALB/с и В6 проверяли через 24 часа после начала феромонального воздействия. С этой целью 1,5 мл 0,01%-го водного раствора ДМП наносили на ватные тампоны, которые затем размещали на решетчатых крышках клеток с животными в специальных перфорированных капсулах. Через сутки фиксировали материал для последующего приготовления давленных препаратов костного мозга. В митотически делящихся клетках ана-телофазным методом учитывали хромосомные нарушения различных типов (Даев и др., 1995).

Достоверность различий в экспериментах по изучению иммуномодулирующего действия ДМП определяли с помощью критерия Стьюдента. При анализе нарушений митоза в клетках костного мозга проверку гомогенности материала и достоверность различий между вариантами оценивали методом многопольного χ^2 (Готов и др., 1982).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты экспериментов по изучению модифицирующего влияния летучих компонентов мочи на антителопродукцию у половозрелых самцов линий СВА и В6 показали, что: 1) действие ЛКМ «нестрессированных» самцов-доноров линии СВА достоверно снижает количество АОК в селезенке самцов-реципиентов линии В6 в 1,7 раза по сравнению с действием аналогичных выделений сингенных доноров; 2) при действии ЛКМ «нестрессированных» самцов-доноров линии В6 на реципиентов линии СВА достоверных изменений не выявлено; 3) действие ЛКМ «стрессированных» самцов-доноров как генотипа СВА, так и В6, вызывает достоверное снижение АОК (в 1,3–2 раза) у реципиентов обеих линий (табл. 1).

Наблюдается тенденция к более выраженному действию ЛКМ стрессированных животных-доноров линии СВА на животных-реципиентов линий СВА и В6. Возможно, что линия В6, по анализируемому показателю, более чувствительна к хемосигналам самцов обеих линий (и/или более стрессреактивна), так как максимальное снижение количества АОК в ней достигает 51–60 %. В то же время максимальное снижение этого показателя у реципиентов генотипа СВА составляет только 69 % от контрольной величины (табл. 1).

Большую проблему при изучении конкретных феромональных эффектов по-прежнему представляет идентификация действующего хемосигнала(ов). Одним из идентифицированных феромонов у домового мыши является ДМП (Jemiolo V. et al., 1994). Продемонстрирован ряд иммуномодулирующих свойств этого феромона: у самцов

мышей меняется подвижность нейтрофилов и фагоцитирующая активность лейкоцитов периферической крови (Даев и др., 2000; 2001).

В этой работе впервые показано, что ДМП снижает количество АОК у самцов линии СВА (табл. 2), т.е. оказывает ингибирующий эффект, аналогичный таковому при действии хемосигналов интактных самцов-доноров СВА и стрессированных самцов-доноров обеих линий (табл. 1). При этом сходная тенденция выявляется и на самцах-реципиентах другой линии. Однако достоверных различий в этом случае не выявлено.

Учитывая выявленные здесь и ранее иммуномодуляторные эффекты феромонов домового мыши, мы исследовали способность последних индуцировать цитогенетические повреждения в делящихся клетках костного мозга. Показано, что ДМП индуцирует нарушения в структуре хромосом и в процессе их расхождения, которые выявляются в виде мостов, фрагментов, отставших хромосом и других типов перестроек на стадии ана-телофазы у самцов-реципиентов (табл. 3 и 4).

Сравнение действия ДМП в линиях BALB/c, СВА и В6 показывает, что животные всех используемых линий отвечают на феромон самок сходным образом: у самцов происходит индукция митотических нарушений в клетках костного мозга (табл. 3). Эффект ДМП выражен сильнее в линии В6, где общая частота нарушений митоза возрастает в 3,3 раза. Соответствующее увеличение у самцов линий BALB/c и СВА составляет 3,1 и 2,3 раза (табл. 3). Следует отметить, что у животных всех линий возрастает частота всех типов учитываемых нарушений.

Анализ спектров митотических нарушений, обнаруживаемых на стадии ана-телофазы в клетках костного

Таблица 1

Количество антителообразующих клеток в селезенке мышей-реципиентов разных линий через 24 часа после начала воздействия ЛКМ интактных или стрессированных плаванием самцов-доноров (%)

Вариант воздействия	Н животных-реципиентов каждой линии	АОК _{СВА}	АОК _{В6}
ЛКМ _{СВА(интактные)}	6	100 – 5,4	60 ± 6,7 *
ЛКМ _{СВА(после плавания)}	6	69 ± 5,4 *	51 ± 4,4 *
ЛКМ _{В6(после плавания)}	6	77 ± 4,9 *	60 ± 2,3 *
ЛКМ _{В6(интактные)}	6	91 ± 6,9	100 – 4,6

Примечание: количество АОК дается в процентах от соответствующего контроля (интактного);

* — отличие от контроля достоверно (критерий Стьюдента, $p < 0,05$).

Таблица 2

Количество АОК в селезенке самцов линий СВА и В6 через 24 часа после начала воздействия ДМП (%)

Вариант воздействия	Н животных	АОК _{СВА}	АОК _{В6}
Контроль (H ₂ O)	6	100 – 4,0	100 – 6,2
ДМП	6	55 ± 5,3 *	86 ± 8,0

Примечание: * — отличие от контроля достоверно (критерий Стьюдента, $p < 0,05$).

Таблица 3

Общая частота нарушений митоза в клетках костного мозга самцов мышей линий BALB/c, CBA и B6 через 24 часа после начала воздействия ДМП (%)

Линия	Вариант *	
	Контроль	ДМП
BALB/c	1,1	3,4 ^a
CBA	1,7	3,9 ^a
B6	1,6	5,3 ^a

Примечание: * — в каждом варианте опыта проанализировано не менее 6 животных, у каждого животного проанализировано не менее 200 делящихся клеток;

^a — различия между контрольным и опытным вариантами достоверны (критерий многопольного χ^2 , $p < 0,05$).

Таблица 4

Спектр нарушений митоза в клетках костного мозга самцов мышей через 24 часа после начала воздействия ДМП (%)

Вариант	Число клеток с нарушениями (всего)	Частота клеток с нарушениями типа:			
		«Мост»	«Фр»	«ОХ»	«МнП»
Контроль	60	53,3	25,0	8,3	13,4
ДМП	275	40,0*	25,8	20,4*	13,8

Примечание: * — отличие от контроля достоверно (критерий многопольного χ^2 , $p < 0,05$).

«Мост», «Фр», «ОХ» и «МнП» — нарушения типа «мост», «фрагмент», «отставшая хромосома» и «множественные перестройки», соответственно.

мозга, не выявил межлинейных различий, вероятно, из-за малого числа клеток с нарушениями некоторых типов (особенно у животных контрольного варианта). Однако объединение данных по всем трём используемым линиям в пределах соответствующих вариантов показало, что феромональное воздействие приводит к достоверному увеличению доли «отставших хромосом» при одновременном снижении доли «мостов» (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

На основе анализа данных литературы мы предположили, что: 1) применяемые нами феромональные воздействия являются стресс-факторами, и что 2) одним из звеньев развития стресс-реакции является дестабилизация работы хромосомного аппарата клеток-мишеней в различных иммунокомпетентных органах. Так как костный мозг и селезенка функционально взаимосвязаны между собой, мы сопоставили цитогенетические показатели в клетках костного мозга с количеством АОК в селезенке подопытных животных. Показанное влияние хемосигналов самцов CBA на количество АОК в селезенке реципиентов B6 (табл. 1), свидетельствует о стрессорном действии феромонов, ведущем к иммуносупрессии. В то же время отсутствие эффекта летучих выделений самцов линии B6 на животных-реципиентов линии CBA говорит о генотипспецифичности экскреции и/или рецепции феромонов (табл. 1). Но особый интерес вызывает то, что стрессированная (плаванием) особь вырабатывает лету-

чие хемосигналы, вызывающие аналогичное состояние у животных-реципиентов своего вида. Причем это происходит генотипспецифично.

Сопоставление данных по АОК (табл. 1) с результатами цитогенетического анализа (табл. 3) указывает на то, что самцы-реципиенты генотипа B6, являясь высокореактивными по отношению к феромонам самцов (по показателю АОК и частоте митотических нарушений), оказываются менее чувствительны к используемому феромону самок (по показателю АОК, табл. 2). Таким образом, полученные данные указывают на существование межлинейных различий по специфической чувствительности к физическому стрессу (плаванию) и к используемым хемосигналам. Последнее подтверждается ранее полученными данными на половых клетках мышей (Даев, 1994). Кроме того, сравнивая влияние ДМП на продукцию АОК и частоту нарушений митоза в клетках костного мозга самцов линии B6 можно отметить определенную тканеспецифичность действия феромона: по количеству АОК в селезенке животных-реципиентов (табл. 2) различия не выявлены (хотя и заметна тенденция к снижению), в то время как уровень хромосомных нарушений в клетках костного мозга достоверно повышен (табл. 3). Такие результаты могут объясняться разной реакцией анализируемых клеток на возникающие в организме стрессовые изменения или особенностями используемых тестов.

Выявленные количественные изменения в спектре анализируемых цитогенетических перестроек (табл. 4) позволяют рассматривать отставшие хромосомы как

более быстро и легко возникающий тип нарушений, который является индикатором относительно слабых внутриклеточных изменений. Эти изменения, в первую очередь, нарушают синхронность расхождения хромосом, что вероятно связано со свойствами цитоплазмы (вязкостью, например) и/или с работой веретена деления.

Тонкие генетические механизмы, контролирующие дифференциальную чувствительность к феромонам у мышей, возможную тканеспецифичность действия ДМП, а также механизмы феромональной дестабилизации генома клеток костного мозга, остаются до конца не ясными. Однако, учитывая жизненно важную роль костного мозга в организме млекопитающих, можно предполагать, что подобные феромональные воздействия у домовых мышей будут приводить к повышенной смертности клеток, к нарушениям в процессах иммуно- и гематопоеза, а также, возможно, индуцировать онкогенез. Поэтому эффекты хемокоммуникационных сигналов — посредников при взаимодействии особей разных видов животных (не исключая и человека), нуждаются в дальнейшем изучении.

Ранее было показано, что у стрессированных плаванием или облучением животных происходит снижение количества АОК в селезенке. Кроме того, воздействие ионизирующей радиации на самцов мышей, приводит к появлению в их моче летучих компонентов, которые действуют на «необлученных» самцов-реципиентов, вызывая аналогичные, но менее выраженные изменения (Суринов и др., 1998). Подобное влияние, вероятно, осуществляется на уровне регуляции стрессорами активности различных генов, контролирующих функционирование селезенки, пролиферацию антителообразующих клеток, синтез и экскрецию феромонов.

Все вышеописанные результаты позволяют предположить, что появление в окружающей среде стрессоров различной природы, действующих только на небольшую часть животных, может активировать хемокоммуникационный механизм, распространяющий стресс-реакцию в более широких пределах. По-видимому, любое стрессовое воздействие на организм животного-донора, будь то содержание по одиночке или переуплотнение (у самок), «хэндлинг», облучение, плавание и т. п., приводит к «специфическим» модификациям в составе летучих компонентов мочи этих животных. Эти изменения, в свою очередь, оказываются генотипспецифичными стрессорами для животных-реципиентов. Феромональные «bystander»-эффекты могут играть важную роль на популяционном уровне (Суринов и др., 2004; 2005). Подобно расходящимся кругам на воде от брошенного камня, стресс может быстро распространяться среди контактирующих друг с другом особей, таким образом влияя на приспособленность больших групп животных. Может, например, снижаться устойчивость к инфекциям, возникать по-

веденческие эффекты, ведущие к дифференцированному снижению репродуктивного потенциала особей (Moshkin et al., 2001). Значение такого механизма для микроэволюционных процессов, по-видимому, состоит в проявлении скрытой генетической гетерогенности популяций (Беляев, 1979; Маркель, 2000).

Впервые выявленные в данной работе иммуномодулирующие и цитогенетические эффекты ДМП указывают на то, что этот феромон может оказаться одним из тех стрессорных хемосигналов, которые при высоких популяционных плотностях выявляют генетическую гетерогенность у домовых мышей, что приводит к последующему отбору и изменению их (популяций) генетической структуры.

Выражаем нашу признательность Т. М. Марышевой за помощь в проведении экспериментов.

Статья поддержана грантами РФФИ № 06-04-48401 и ведущих научных школ НШ-7623.2006.4.

Литература

1. Беляев Д. К., 1979. Некоторые генетико-эволюционные проблемы стресса и стрессуемости // Вестник Акад. мед. наук СССР. №7. С. 9–14.
2. Готов Н. В., Животовский Л. А., Хованов Н. В., Хромов-Борисов Н. Н., 1982. Биометрия // Л.: Изд-во ЛГУ. 264 с.
3. Даев Е. В., 1982. Нарушения мейоза у молодых самцов домовых мышей при воздействии экзогенными метаболитами половозрелых животных // Зоол. журн. Т. 61. № 8. С. 1269–1271.
4. Даев Е. В., 1994. Феромональный контроль генетических процессов: исследования на домовых мышей (*Mus musculus* L.) // Генетика. Т. 30. С. 1105–1112.
5. Даев Е. В., Воробьев К. В., Шустова Т. И. и др., 2000. Генотипспецифические изменения некоторых функциональных показателей иммунокомпетентных клеток у самцов лабораторных мышей в условиях феромонального стресса // Генетика. Т. 36. № 8. С. 1055–1060.
6. Даев Е. В., Полухина Е. В., 1996. Цитогенетический эффект действия летучих компонентов мочи половозрелых животных на клетках костного мозга молодых самок у домовых мышей (*Mus musculus* L.) // Генетика. Т. 32. № 3. С. 411–414.
7. Даев Е. В., Свердлова О. Л., Мацкевич О. А., Антонюк Е. В., 1995. Цитогенетические эффекты феромонов в клетках костного мозга у самцов домовых мышей (*Mus musculus* L.) // Генетика. Т. 31. С. 632–636.
8. Даев Е. В., 1983. Действие экзогенных метаболитов на цитогенетические характеристики сперматогенеза и репродуктивную функцию самцов домовых мышей // Дисс. канд. биол. наук. Л.: ЛГУ. 125 с.

9. Давев Е. В., 2006. Генетические последствия ольфакторных стрессов у мышей // Дисс. докт. биол. наук. СПб: СПбГУ. 280 с.
10. Давев Е. В., Воробьев К. В., Зимица С. А., 2001. Ольфакторный стресс и модификация фагоцитоза в клетках периферической крови половозрелых самцов мышей // Цитология. Т. 43 (10). С. 954–960.
11. 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. 359 с.
12. Керкис Ю. Я., 1940. Физиологические изменения в клетке как причина мутационного процесса // Усп. совр. биол. № 1. С. 344–350.
13. Лобашев М. Е., 1947. Физиологическая (паранекротическая) гипотеза мутационного процесса // Вестн. Ленингр. ун-та. № 8. С. 10–29.
14. Лобашев М. Е., 1976. Физиологическая гипотеза мутационного процесса // Исследования по генетике. Л.: Изд-во ЛГУ. Вып. 6. С. 3–14.
15. 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. эвол. биохим. и физиол. Т. 9. № 4. С. 396–406.
16. Лопатина Н. Г., Пономаренко В. В., Смирнова Г. П., 1975. Гипотеза нервной регуляции процесса реализации наследственной информации // В сб.: Проблемы высшей нервной деятельности и нейрофизиологии. Л.: Наука. С. 107–121.
17. Маркель А. Л., 2000. Стресс и эволюция: концепция Д. К. Беляева и ее развитие // В сб.: Современные концепции эволюционной генетики. Новосибирск: ИЦиГ СО РАН. С. 103–114.
18. Новиков С. Н., 1988. Феромоны и размножение млекопитающих // Л.: Наука. 169 с.
19. Пономаренко В. В., 1976. Генетика поведения // В кн.: Физиологическая генетика. Л.: Медицина. С. 350–382.
20. Сапунов В. Б., 1980. О роли эндокринной системы в процессе возникновения мутаций // Журн. общей биол. Т. XLI. № 2. С. 192–198.
21. Суринов Б. П., Исаева В. Г., Духова Н. Н., 2004. Коммуникативное умножение вторичных нарушений показателей крови и иммунитета в группах интактных мышей, опосредованное летучими выделениями облученных особей // Радиц. биол. Радиоэкол. Т. 44. № 4. С. 387–391.
22. Суринов Б. П., Исаева В. Г., Духова Н. Н., 2005. Пострадиационные иммуносупрессирующие и аттрактивные летучие выделения: «эффект соседа (baystander effect)» или аллелопатия в группах животных // Доклады Академии наук. Т. 400. № 5. С. 711–713.
23. Суринов Б. П., Исаева В. Г., Токарев О. Ю., 2001. Аллелопатическая активность летучих выделений облученных животных // Радиц. биол. радиоэкол. Т. 41. № 6. С. 645–649.
24. Суринов Б. П., Карпова Н. А., Жовтун Л. П., 2004. Ольфакторный стресс: динамика иммуносупрессии у мышей с различным генотипом // Иммунология. № 3. С. 183–185.
25. Суринов Б. П., Карпова Н. А., Исаева В. Г., Кулиш Ю. С., 1998. Коммуникативные поведенческие эффекты и нарушения иммунитета // ЖВНД. Т. 48. Вып. 6. С. 1073–1079.
26. Уждавини Э. Р., 1980. Групповые отношения животных // Л.: Наука. 144 с.
27. Хромов-Борисов Н. Н., 1976. Физиологическая теория мутационного процесса четверть века спустя // Исследования по генетике. Л.: Изд-во ЛГУ. Вып. 6. С. 16–31.
28. Цапыгина Р. И., 1974. Изучение процесса возникновения индуцированных хромосомных аберраций в эпителии рога мышей в связи с функциональным состоянием коры головного мозга и суточным ритмом митоза // В сб.: Исследования по генетике. Вып. 5. Л.: Изд-во ЛГУ. С. 13–18.
29. Brown R. E., 1985. The rodents I: effects of odours on reproductive physiology (primer effects) // In: Social odours in mammals. Vol. 1. (eds. R. E. Brown, D. W. MacDonald). Oxford: Clarendon Press. P. 245–344.
30. Chitty D., 1960. Population processes in vole and their relevance to general theory // Can. J. Zool. Vol. 38. P. 99–113.
31. Chitty D., 1967. The natural selection of self-regulating behaviour in animal populations // Proc. Ecol. Soc. Aust. Vol. 2. P. 51–78.
32. Christian J. J., 1950. The adreno-pituitary system and population cycles in mammals // J. Mammal. Vol. 31. P. 24–259.
33. Christian J. J., 1961. Phenomena associated with population density // PNAS USA. Vol. 47. P. 428–449.
34. Christian J. J., 1971. Population density and reproductive efficiency // Biol. Reprod. Vol. 4. P. 248–294.
35. Cocks R., Moynihan J. A., Cohen N. et al., 1993. Exposure to conspecific alarm chemosignals alters immune responses in BALB/c mice // Brain Behav. Immun. Vol. 7. P. 36–46.
36. Cunningham A. J., 1965. A method of increased sensitivity for detecting single antibody-forming cells // Nature. Vol. 207. N 5001. P. 1106–1107.
37. Hendrichs H., 1992. On social stress in mammals // Bielefelder Ökologische Beiträge, Band 6. P. 105–110.
38. Jemiolo B., Novotny M., 1994. Inhibition of sexual maturation in juvenile female and male mice by

- chemosignal of female origin // *Physiol. & Behav.* Vol. 55. P. 519–522.
39. *Karp J. D., Cohen N., Moynihan J. A.*, 1994. Quantitative differences in interleukin-2 and interleukin-4 production by antigen-stimulated splenocytes from individually- and group-housed mice // *Life Sci.* Vol. 55. P. 789–795.
40. *Lee A. K., McDonald I. R.*, 1985. Stress and population regulation in small mammals // *Oxford Rev. Reprod. Biol.* Vol. 7. P. 261–304.
41. *Moshkin M. P., Kolosova I. E., Novikov Eu. A.* et al., 2001. Co-modulation of the immune function and the reproductive chemosignals // *Asian-Aust. J. Anim. Sci.* Vol. 14. Spec. Issue. P. 43–51.
42. *Moynihan J. A., Karp J. D., Cohen N., Cocks R.*, 1994. Alterations in interleukin-4 and antibody production following pheromone exposure: role of glucocorticoids // *J. Neuroimmunol.* Vol. 54. P. 51–58.
- Post-stress chemosignals affect cells from immunocompetent organs in laboratory mice of three inbred strains**
- E. V. Daev, B. P. Surinov, A. V. Dukelskaya*
- ✿ **SUMMARY:** Quantity of antibody producing cells and changes in bone marrow dividing cells of mouse males were studied after the exposure with chemosignals from intact or stressed donor mouse males. Inbred CBA, BALB/c and C57BL/6 strains were used. It is shown that excreted volatiles decrease quantity of antibody producing cells in spleen and at the same time raise the level of mitotic disturbances in bone marrow cells of recipient mice. Pheromone effect depends on genotype and physiological state of the recipients. For the first time we describe here the influence of mouse female pheromone 2,5-dimethylpyrazine on analyzed features. Biological meaning of the discovered effects is discussed.
- ✿ **KEY WORDS:** chemosignals, pheromones, 2,5-dimethylpyrazine, stress, mouse inbred strains, spleen antibody producing cells, bone marrow, mitotic disturbances