

## VALGETEL HIIRTEL BENSPÜREENI JA PÕLEVKIVIFENOOLIDEGA ESILE KUTSUTUD NAHA VARAJASTE MUUTUSTE HISTO- KEEMILINE ISELOOMUSTUS

H. TURU,  
meditsiinikandidaat

Paljude patoloogiliste, nende seas ka onkoloogiliste protsesside uurimisel on histokeemilised meetodid osutunud eriti vajalikuks. Nii näiteks on varajase kasvajalise protsessi puhul struktuurilised erinevused, võrreldes mittekasvajalise hüperplaasiaga, väga väikesed või puuduvad. Kasvajalise hüperplaasia funktsionaalseid iseärasusi aitavad selgitada bio- ja histokeemilised uurimised. Peamist tähtsust omavad siin histokeemilised meetodid, sest kasvajalisele protsessile iseloomulikud muutused võivad esineda osas rakkudes, millede lokalisatsiooni on võimalik sedastada ainult mikroskoopimisel.

Käesoleva töö ülesandeks oli histokeemiliste meetodite abil uurida benspüreeniga esilekutsutud epiteeli kasvajalise hüperplaasia puhul sünenenud muutusi ning võrrelda neid reaktiivse hüperplaasia puhul kujunevate muutustega, mis tekitati fenoolide manustamisega nahale. Samalaadset katsemudelit rakendasime ka varem, uurides tsütoloogilisi muutusi ja nukleiinhapete sisaldust. Defenoleeritud põlevkiviõli manustamisel kujunesid epiteelis muutused, mis olid võrreldavad puhaste kantserogeenide mõjul tekkinud muutustega, sest fenoolid kutsusid esile reaktiivse hüperplaasia. Fenoolide sisaldava kamberahjuõli puhul oli epidermise hüperplaasia, võrreldes defenoleeritud kamberahjuõliga, vähemal määral avaldunud [18]. Erinevusi kasvajalise ja mittekasvajalise epiteeli hüperplaasia vahel täheldati ka nukleiinhapete sisalduses [19].

Käesolevas töös rakendati histokeemilistest meetoditest peamiselt neid, mis iseloomustavad valkainevahetust ja oksüdatsiooniprotsesside intensiivsust. Valkude suhteline hulk rakkudes määrati tetrasoonireaktsiooniga valkudes sisalduvate amiinohapete — trüptofaani, türosiini ja histidiini — kindlakstegemise kaudu; viimaste leidumine annab positiivse reaktsiooni. Valkude funktsionaalsetest rühmadest määrati sulfhüdrüül- (SH), disulfiid- (SS) ja karboksüülrühma (COOH) sisaldus ning oksüdatsioonist fermentidest — suksiindehüdrogenaasi aktiivsus.

Valkude kontsentratsiooni hindamine epidermise rakkudes võimaldab otsustada nende rakkude diferentseerumise ja vananemisprotsessi intensiivsuse üle. Normaalse epidermise puhul tõuseb valkude kontsentratsioon pindmistes kihtides, olles kõige kõrgem sarvkis [13]. Võib arvata, et kasvajalise hüperplaasia puhul on madalama valkudesisaldusega rakkude arv suhteliselt suurem, sest kasvajalise protsessi korral on rakkude diferentseerumine pärsitud.

Valkude funktsionaalsetest gruppidest omab peamist tähtsust sulfhüdrüülrühm. Sulfhüdrüülrühmasid leidub nii amiinohapetes kui ka mitmetes fermentides. Osa fermentide puhul (suktsiindehüdrogenaasi, papaiini jt.) on tehtud kindlaks, et sulfhüdrüülrühmad omavad funktsionaalset tähendust [4]. SH-rühmade blokeerimine põhjustab ainevahetushäireid, mida on võimalik taastada SH-rühmi sisaldavate preparaatide manustamisega [25 jt.]. Mõjutades aktiivselt kudede oksüdatsiooni ja reduktsiooni

potentsiaale, omavad sulfhüdrüülrühmad osatähtsust rakkude kasvu- ja jagunemisprotsessis. Mitoosi ajal tiolide hulk rakus suureneb, SH blokeerimisel mitoos lakab [4]. Mõnede autorite järgi omavad SH-rühmad tähtsust ka valkude sünteesis [14 jt.]. Arvatakse, et epidermises leiduvad SH-rühmad võtavad osa nii rakkude proliferatsioonist kui ka disulfiidide moodustamisest sarvkihis. Mitmed autorid väidavad, et SH-rühmadel on teatav tähendus kantserogeneesiprotsessis. Nende uurimuste järgi reageerivad kantserogeenised süsivesinikud sulfhüdrüülrühmadega [6, 12, 16, 21 jt.].

Kasvajate puhul on SH-rühma sisalduse uurimine näidanud, et reaktsioon kasvajakudedes on positiivne, kusjuures pahaloomulistes kasvajates on reaktsioon intensiivsem kui healoomulistes [1]. SH-rühmade kõrgeenenud sisaldust on täheldatud ka regenereravas epiteelis [7].

Barnett'i ja Seligman'i [2, 3] kirjeldatud reaktsiooni puhul karboksüülrühmale reageerivad nende arvates ainult  $\alpha$ -asendis olevad COOH-rühmad. Seega on reaktsioon intensiivsem peamiselt väiksema molekuliga amiinohapete esinemisel. Võib oletada, et ainevahetuse normaalsest tüübist kõrvalekaldumisel muutuvad ka üksikute amiinohapete hulkade suhted.

Suktsiindehüdrogenaas on laialdaselt levinud ferment. Ta võtab osa Krebse sidrunhappetsüklist, mis moodustab ühe etapi bioloogilises oksüdatsioonis. Fermendi aktiivsuse määramine võimaldab otsustada kudede aeroobse ainevahetuse intensiivsuse üle. Suktsiindehüdrogenaasi aktiivsus ei ole kõigis kudedes ühesugune ning sõltub nende funktsionaalsest seisundist [22]. Kasvajate ainevahetuses on täheldatud peamiselt kvantitatiivset laadi kõrvalekaldumisi ainevahetuse normaalsest tüübist. Kuid vaatamata sellele, et kasvajates on glükolüüs kõrgeenenud, ei ole süsivesikute aeroobne ainevahetus pärsitud [20]. Histokeemiliste uurimiste alusel on leitud, et normaalses epidermises esineb suktsiindehüdrogenaasi aktiivsus peamiselt ainult basaalses kihis, kuna kartsinoomide puhul on fermendi aktiivsus sedastatav kõigis invasiivselt vohavates rakkudes, kusjuures see avaldub tugevamini kasvaja perifeersetes osades. Ka emakakaela metaplastilises epiteelis on leitud fermendi aktiivsust basaalse kihi rakkude kõrval ka teistes kihtides [8, 9, 10, 11].

### Metoodika

Katseid tehti 101 valge hiirega; nendest 16 olid kontrollloomad. Katseloomade nahka määrati kolme erineva lahusega: 1) 0,5%-lise 3,4-benspüreeni lahusega bensoolis, 2) põlevkivifenoolide lahjendiga bensoolis (1:1), 3) 0,5%-lise 3,4-benspüreeni lahusega põlevkivifenoolides, mida on lahjendatud bensooliga (1:1). Katseloomade nahale interskapulaarpiirkonda tilgutati kaks korda nädalas mikropipetiga 0,02 ml uuritavat ainet. Seda tehti 1, 3, 6, 12 või 20 korda. Viie päeva pärast viimast määrimist katseloomad dekapiteeriti. Määrimiskohalt võeti uurimiseks tükk nahka, mis fikseeriti Carnoy' vedelikus ning sisestati parafiini. Reaktsioonid SH- ja SS-rühmale teostati Jakovlevi ja Nistratova [27] ning Geršteini [23] poolt kirjeldatud meetodil. Tetrasoonireaktsioon teostati Jakovlevi [26] ning reaktsioon COOH-rühmale Barnett'i ja Seligman'i [2,3] meetodi järgi. Fikseerimata materjalil teostati reaktsioon suktsiindehüdrogenaasile Seligman'i ja Rutenburg'i [17] poolt kirjeldatud meetodil, kusjuures tetrasoolina rakendati Nachlas'i jt. [15] poolt kasutusele võetud nitro-BT. Krüostaadis lõigati 25  $\mu$  paksusega lõigud, mis inkubeeriti 20 min. jooksul 37° temperatuuril substraati ja tetrasooli sisaldavas puhverdatud keskkonnas. Lõigud dehüdreeriti, selgustati küsiloolis ning sulundati dammara vaiku.

## Katsete tulemused

Kontrollrühma histoloogilisel uurimisel selgus, et epidermis oli kõigil juhtudel tavaline, normaalse paksusega. Tetrasoonireaktsioon ja rekatsioonid COOH- ja SS-rühmale olid epidermiserakkudes enamasti keskmise intensiivsusega, sarvestunud kihis intensiivsed. Reaktsioon SH-rühmale avaldus nõrgalt. Tuumade kromatiinvõrgustik oli peamiselt keskmise tihedusega, andes positiivse reaktsiooni COOH-rühmale ja tetrasoonireaktsiooni; viimane oli suhteliselt intensiivsem. Reaktsioonid SH- ja SS-rühmale olid tuumades negatiivsed. Suktsiindehüdrogenaasi aktiivsus avaldus epidermises kõige tugevamini karvanääpsude ümbruses. Nendes osades peamiselt basaalsetes rakkudes oli reaktsioon enamasti keskmise intensiivsusega, üksikutes rakkudes intensiivne.

Kõigis kolmes katserühmas oli epidermis pikema vältusega katse korral vähe kuni keskmiselt paksenenud. Tuumakeste tunduvat suurenemist täheldati ainult benspüreeni manustamisel pikema vältusega katsetes. Teistes rühmades olid tuumakesed suurenenud vähemal määral.

Katsetes benspüreeniga esines enamiku katsevältuste puhul tetrasoonireaktsiooni nõrgenemist basaalsetes rakkudes, võrreldes kontrollkatsetega. Osas katserühmades (6- ja 12-kordsel benspüreeni manustamisel) oli reaktsioon intensiivistunud pindmistes ning basaalsete rakkude kohal asetsevates kihtides. Kõige pikema vältusega katsetes benspüreeniga oli reaktsioon nii basaalsetes kui ka nende kohal asetsevates rakkudes vähema intensiivsusega.

Benspüreeni ja fenoolide üheaegsel manustamisel oli mõnes katserühmas basaalsetes ja nende kohal asetsevates kihtides tetrasoonireaktsioon nõrgenenud. Pindmistes kihtides oli reaktsioon peaaegu kõigis katserühmades intensiivne.

Fenoolide manustamisel oli tetrasoonireaktsioon üldiselt keskmise intensiivsusega, pindmistes kihtides intensiivne. Ainult kahes kõige pikema vältusega katserühmas oli reaktsioon nõrgenenud basaalsetes rakkudes.

Võrreldes sulfhüdrüülrühmade sisaldust selgus, et kõigis kolmes katseerias oli reaktsioon enamikus rakkudes intensiivsem kui kontrollkatsetes. Benspüreeni ja fenoolide üheaegsel manustamisel oli SH-rühmade sisaldus rakkudes suhteliselt kõige madalam. Fenoolide puhul, võrreldes benspüreeniga, oli reaktsioon intensiivsem basaalsetes rakkudes; teistes kihtides avaldus reaktsioon enamasti võrdse tugevusega. Kõigi kolme katseeria puhul oli SH-reaktsioon suurenenud tuumakestes intensiivne.

SS-rühmade sisaldus epiteelirakkudes oli kõigis katserühmades enamasti võrdne nende hulgaga normaalse epidermise rakkudes. Benspüreeni manustamisel kahes lühemaajalises katserühmas täheldati basaalsetes rakkudes nõrgenenud reaktsiooni.

Reaktsioon COOH-rühmale, mis teostati ainult kõige pikema kestusega katsetes, oli lokaliseeritud ja intensiivsuse poolest sarnane tetrasoonireaktsiooniga.

Lühemaajalistes benspüreeniga katsetes oli suktsiindehüdrogenaasi lokaliseerimine sama, mis kontrollrühmas, kuid reaktsiooni intensiivsus oli langenud. Kõige pikema kestusega katsetes täheldati fermenti aktiivsust ka basaalsete rakkude kohal asetsevates rakkudes, kusjuures reaktsiooni intensiivsus oli rakus tõusnud, kuid osutus suhteliselt nõrgemaks kui normaalses epidermises.

Benspüreeni ja fenoolide üheaegsel manustamisel oli fermenti aktiivsus epidermises, võrreldes kontrolliga, lühemaajalistes katsetes tõusnud, kuna fermenti leidis ka basaalsete rakkude kohal asetsevates rakkudes.

Kõige pikema kestusega katsetes oli suktsiindehüdrogenaasi aktiivsus tunduvalt madalam, võrreldes katsetulemustega, mis saadi bentspüreeni manustamisel.

Fenoolide puhul täheldati suktsiindehüdrogenaasi aktiivsust basaalsest rakkude kõrval ka nende kohal asetsevates kihtides, seejuures aga fermendi aktiivsus raku kohta oli nõrgem kui katsetes bentspüreeniga.

Katsetulemustest nähtus, et tetrasoonireaktsiooni puhul katsevältuse pikenedes pindmiste intensiivse reaktsiooniga kihtide arv üldiselt suurenes, mis avaldus kõige selgemini fenoolide puhul. Intensiivne tetrasoonireaktsioon pindmistes kihtides on tingitud intensiivistuvast keratinisatsiooni-protsessist, mille puhul valkude kontsentratsioon rakkudes tõuseb. Teiselt poolt leidub kirjanduses andmeid [24], et teiste amiinohapete kõrval on kasvajates tetrasoonireaktsiooni puhul reageerivate amiinohapete hulk suurenenud. Võimalik, et osas bentspüreeniga katserühmades täheldatud amiinohapete kontsentratsiooni tõus sügavamates kihtides on seletatav kasvaja-eelse hüperplaasiaga. Basaalsetes ja nende kohal asetsevates rakkudes oli reaktsioon nõrgenenud kõige järjekindlamalt katsetes bentspüreeniga, mis viitab sellele, et epiteelirakkude diferentseerumine on pärsitud. Reaktsiooni nõrgenemine basaalsetes rakkudes võib olla osalt tingitud ka tunduvalt suurenenud bentspüreeni manustamise tagajärjel, mille tõttu valkude kontsentratsioon raku kohta suhteliselt langeb. Sama katseeria puhul olid ka teised reaktsioonid basaalsetes rakkudes nõrgenenud, eriti rühemaajalistes katsetes.

Seega bentspüreeniga esilekutsutud kasvajalise hüperplaasia puhul võis sedastada rakkude ainevahetuse intensiivistumist, eriti pikema väitusega katsetes, mis nähtus tugevamini avalduinud reaktsioonist SH-rühmale ja suktsiindehüdrogenaasi, võrreldes kontrolliga. Suktsiindehüdrogenaasi aktiivsuse tõus on seostatav vastavate kirjanduse andmetega, mille järgi kasvajate intensiivselt vahavates alades on fermendi aktiivsus kõrgenenud [7, 11] jt.). Ka katsetes fenoolidega oli SH-rühmade ning suktsiindehüdrogenaasi aktiivsus tõusnud, kuid fermendi aktiivsus avaldus nõrgemini kui katsetes bentspüreeniga. Kõrgenenud sulfhüdrüülrühmade sisaldust on kirjeldatud nii kasvajaile kui ka mittekasvajalise epiteeli hüperplaasia või regeneratsiooni puhul [7, 11]. Peale nende muutuste täheldati fenoolide puhul intensiivset rakkude vananemisprotsessi, mis on iseloomulik reaktiivsele hüperplaasiale. Bentspüreeni ja fenoolide üheaegsel manustamisel esines suhteliselt kõige madalam suktsiindehüdrogenaasi ning SH-rühmade aktiivsus. Meie varasemates katsetes leiti ribonukleinhappesisalduses analoogilist muutust selles katserühmas, kus kasvajaline hüperplaasia kutsuti esile fenooli sisaldava kamberahjutõrvaga [19]. Mõned autorid on täheldanud, et rakkudes toimuvad ribonukleiinid ja SH-rühmade tõus ja langus paralleelselt, mis näitab, et nimetatud ained võtavad osa valkude sünteesiprotsessist [7]. Tuleb arvestada, et fenoolide lisandamine kantserogeneensele ainele avaldab pärssivat mõju rakkude ainevahetusele, mis kasvajalise protsessi puhul on enamasti intensiivistunud. Ka kirjanduses leidub mõningaid andmeid fenoolide pärssiva toime kohta kantserogeneensile [5].

Sellest nähtub, et mitmete histokeemiliste näitajate samaaegne rakedamine ning tulemuste võrdlemine võimaldab saada teataval määral täielikumad ülevaaded rakkudes toimuvast ainevahetusest ning leida erinevusi üksikute patoloogiliste protsesside vahel.

## Järeldused

1. Töös paralleelselt rakendatud histokeemilised reaktsioonid SH-rühmale ja suksiindehüdrogenaasile ning tetrasoonireaktsioon võimaldasid sedastada ainevahetuse iseloomus erinevusi kasvajalise ja mittekasvajalise epidermise hüperplaasia puhul.

2. Katsetes bensepüreeniga täheldati kõige pikema katsevältuse puhul epiteelirakkude ainevahetuse intensiivistumist, kusjuures rakkude diferentseerumine oli aeglustunud.

3. Katsetest fenoolidega selgus, et samaaegselt rakkude intensiivse kasvuga toimub nende diferentseerumine, mis on iseloomulik reaktiivsele hüperplaasiale.

4. Bensepüreeni ja fenoolide üheaegsel manustamisel oli, võrreldes teiste katserühmadega, rakkude ainevahetuse intensiivsus madalam, mis on selektav fenoolide pärssiva toimega kasvajalise protsessi kujunemisse.

## KIRJANDUS

1. Bahr, G. F., Moberger, G., Histochemical Methods for the Demonstration of Sulfhydryl Groups in Normal Tissues and Malignant Tumors. *Acta pathol. et microbiol. Scand.*, 1958, vol. 42, fasc. 2, 109—132.
2. Barnett, R. J., Seligman, A. M., The Histochemical Demonstration of the Carboxyl-Groups of Protein. *J. Histochem. and Cytochem.*, 1956, vol. 4, No. 5, 411—412.
3. Barnett, J. R., Seligman, A. M., Histochemical Demonstration of Protein-Bound Alpha-Acylamido Carboxyl-Groups, *J. Biophys. and Biochem. Cytol.*, 1958, vol. 4, No. 2, 169—176.
4. Barron, G. E. S., Thiol Groups of Biological Importance. *Advances in Enzymology*. New York, 1951, vol. 11, 201—266.
5. Cabot, S., Shear, N., Shear, M. J., Studies in Carcinogenesis. XI Development of Skin Tumor in Mice Painted with 3:4-Benzopyrene and Creosote Oil Fractions. *Amer. J. Pathol.*, 1940, vol. 16, 301—312.
6. Crabtree, H. G., Anticancerogenesis. *Brit. Med. Bull.*, 1947, vol. 4, No. 5—6, 345—348.
7. Firket, H., Recherches sur la régénération de la peau de mammifère. Deuxième partie. Etude histochimique. *Arch. biol.*, 1951, vol. LXII, fasc. 3, 335—351.
8. Foraker, A. G., Histochemical Studies in Squamous Carcinoma. *Cancer*, 1956, vol. 9, No. 2, 367—373.
9. Foraker, A. G., Intraepithelial Carcinoma of the Uterine Cervix. A. Histochemical and Cytomorphological Approach. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1956, vol. 63, art. 6, 1107—1116.
10. Foraker, A. G., Denham, S. W., Celi, P. A., Localization of Sites of Dehydrogenase Activity in the Cervix Uteri: Normal, Metaplastic, and Neoplastic Epithelium and Cervicitis. *Cancer*, 1954, vol. 7, 311—317.
11. Foraker, A. G., Wingo, W. J., Succinic Dehydrogenase Activity, Protein Bound Sulfhydryl and Disulfide Groups in Squamous Cell Carcinoma of the Skin Surg. *Gynecol. and Obstetr.* (Chicago), 1955, vol. 101, No. 3, 346—352.
12. Mills, G. C., Wood, J. L., Effect of Light Activated Benzopyrene on Urease Activity. *Cancer Res.* 1953, vol. 13, No. 1, 69—72.
13. Moberger, G., Malignant Transformation of Squamous Epithelium. A Cytochemical Study with Special Reference to Cytoplasmic Nucleic Acids and Proteins. *Acta Radiol.* (Stockholm), 1954, Suppl. 112, 1—108.
14. Montagna, W., The Cytology of Mammalian Epidermis and Sebaceous Glands. *Internat. Rev. Cytology*, 1952, vol. 1, 265—304.
15. Nachlas, M. M., Tsou, K. C., Souza, E. de, Cheng, C. S., Seligman, A. M., Cytochemical Demonstration of Succinic Dehydrogenase by the Use of a New p-Nitrophenyl Substituted Ditetrazole. *J. Histochem. and Cytochem.*, 1957, vol. 5, No. 4, 420—436.
16. Rondoni, P., Barbieri, G. P., The Action of Some Carcinogenic Compounds on SH-Activated Enzymes. *Enzymologia*, 1950, vol. 14, 10—14.
17. Seligman, A. M., Rutenburg, A. M., The Histochemical Demonstration of Succinic Dehydrogenase. *Science*, 1951, vol. 113, nr. 2934, 317—320.

18. Turu, H., Põlevkivi fenoolide ja kamberahjutõrvaga esilekutsutud epidermise varajastest muutustest valgetel hiirtel. «Tõhügieeni küsimusi ENSV põlevkivitööstuses», ENSV TA Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituut, kogumik III. Tallinn, 1958, 165—171.
19. Turu, H., Histokeemiliselt sedastatud muutusi valgete hiirte nahas kamberahjutõrva ja põlevkivifenoolide toimetel. Tartu Riikliku Ülikooli toimetised, 1959, vihik 79, 106—115.
20. Weinhouse, S., Oxidative Metabolism of Neoplastic Tissues. *Advances Cancer Res.*, 1955, vol. 3, 269—325.
21. Бергольц В. М., О роли серосодержащих соединений в канцерогенезе. *Успехи современной биологии*, 1955, т. 39, вып. 1, 47—64.
22. Болдуин Э., *Основы динамической биохимии*. М., 1949.
23. Герштейн Л. М., К методике гистохимического выявления сульфидрильных и дисульфидных групп п-нитробромацетофеноном. *Гистохимические методы в нормальной и патологической морфологии*. М., 1958, 114—123.
24. Збарский И. Б., Аминокислотный состав белков опухолей человека. *Вопр. мед. химии*, 1952, т. 4, 53—69.
25. Коштоянц Х. С., *Белковые тела, обмен веществ и нервная регуляция*. М., 1951.
26. Яковлев В. А., Теоретические основы гистохимических методов исследования ферментов и белков. *Гистохимические методы в нормальной и патологической морфологии*. М., 1958, 5—27.
27. Яковлев В. А., Нистратова С. Н., О методах гистохимического выявления тканевых сульфидрильных групп. *Гистохимические методы в нормальной и патологической морфологии*. М., 1958, 106—113.

*Eesti NSV Teaduste Akadeemia  
Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituut*

Saabus toimetusse  
15. XII 1960

### ГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАННИХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ БЕЛЫХ МЫШЕЙ, ВЫЗВАННЫХ БЕНЗПИРЕНОМ И СЛАНЦЕВЫМИ ФЕНОЛАМИ

**Х. Туру,**

кандидат медицинских наук

*Резюме*

Работа посвящена исследованию распределения и активности сукциндегидразы, сульфгидрильных, дисульфидных и карбоксильных групп белков, а также изучению тетразониевой реакции при опухолевой и реактивной гиперплазии эпидермиса. Опыты производились в трех сериях: в первой серии применяли 0,5% - ный раствор 3,4-бензпирена в бензоле, во второй — 0,5% - ный раствор 3,4-бензпирена в смеси с бензолом и сланцевыми фенолами (1 : 1) и в третьей — смесь бензола и сланцевых фенолов (1 : 1). Мышей смазывали два раза в неделю от одного до двадцати раз и забивали на 5-й день после последнего смазывания.

Как 3,4-бензпирен, так и сланцевые фенолы вызвали усиление обменных процессов в клетках эпидермиса, что было видно по возросшей активности сукциндегидразы и сульфгидрильных групп. При воздействии 3,4-бензпирена обменные процессы носили более интенсивный характер. Изменения эпидермиса, вызванные фенолами, характеризовались, судя по интенсивной тетразониевой реакции в поверхностных слоях, еще и четко выраженным созреванием клеток. В опытах с одновременным воздействием 3,4-бензпирена и фенолов активность сукциндегидразы и сульфгидрильных групп была наименьшей, что вызвано, очевидно, тормозящим влиянием фенолов на опухолевый процесс.

*Институт экспериментальной  
и клинической медицины  
Академии наук Эстонской ССР*

Поступила в редакцию  
15. XII 1960

**HISTOCHEMICAL CHARACTERIZATION OF THE EARLY CHANGES IN MOUSE SKIN, INDUCED BY BENZOPYRENE AND OIL-SHALE PHENOLS****H. Turu***Summary*

The present study was undertaken to determine the site and activity of the succinic dehydrogenase, sulfhydryl, disulfide, carboxyl and tetrazonium reactions with relationship to neoplastic and reactive hyperplastic changes in the epidermis. The experiments were carried out in three series: in the first series a 0.5 per cent 3,4-benzopyrene solution in benzene was used, in the second series — 0.5 per cent of 3,4-benzopyrene dissolved in a mixture (1:1) of benzene and oil-shale phenols, and in the third series — a mixture (1:1) of benzene and oil-shale phenols. The mice were treated twice a week, from one to twenty times, and killed on the fifth day after the last treatment.

The 3,4-benzopyrene and oil-shale phenols, as well, caused an intensification of metabolic processes in the epidermic cells, which was expressed in a growth of the activity of the succinic dehydrogenase and sulfhydryl reaction. The 3,4-benzopyrene effected a more intensive metabolic activity. Besides that, the epidermic changes caused by oil-shale phenols were characterized by a marked maturation of the epithelial cells with regard to the intensive tetrazonium reaction in the uppermost layers. In the series of simultaneous treatment of 3,4-benzopyrene and oil-shale phenols the activity of the succinic dehydrogenase and sulfhydryl reactions was noticed in the weakest degree, which may be related to the inhibiting influence of the phenols to the tumor growth.

*Academy of Sciences of the Estonian S. S. R.,  
Institute of Experimental and Clinical Medicine*

Received  
December 15th, 1960