Секция «Биофизика и бионанотехнологии»

Исследование содержания внеклеточной ДНК в моче крыс после рентгеновского облучения и введения химиотерапевтических препаратов ДНК-тропного воздействия

Минкабирова Г.М.[1], *Абдуллаев С.А.*[2]

1 - Пущинский государственный естественно-научный институт, Московская область, Россия, *E-mail: gulchachak.mink@gmail.com*; 2 - Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия, *E-mail: saabdullaev@gmail.com*

Клеточная гибель в тканях человека и животных представляет собой активный процесс, поддерживающий обновление клеточных популяций, функциональную целостность и гомеостаз тканей. С активностью клеточной гибели сопряжены уровни содержания фрагментов внеклеточной ДНК (вк-ДНК) в биологических жидкостях млекопитающих. Ранее в нашей лаборатории было показано значительное повышение содержания вк-ядерной ДНК (вк-яДНК) и митохондриальной ДНК (вк-мтДНК) в плазме/сыворотке мышей, подвергнутых воздействию ионизирующей радиации (ИР). В настоящее время качественные и количественные изменения вк-ДНК в кровотоке человека рассматриваются как биомаркер для быстрой оценки лучевой реакции и как диагностическая и прогностическая «жидкая биопсия» в процессе радио-, химиотерапии опухолей. Учитывая интерес к данной проблеме, мы исследовали возможность повышения экскреций вк-яДНК и вк-мтДНК с мочой крыс, облученных ИР, а также после введения химиотерапевтических препаратов ДНК-тропного воздействия - блеомицина и цисплатина. Анализ трансренальной вк-ДНК был интересен не только для тестирования ее содержания неинвазивным методом, но и для выяснения возможностей вк-ДНК преодолевать почечный барьер у крыс, после рентгеновского облучения и введения блеомицина и цисплатина. В экспериментах были использованы 3-х месячные самцы крыс линии Wistar. Облучение крыс проводили на рентгеновской установке в дозах 1, 3, 5 и 8 Гр. Блеомицин и цисплатин вводили внутрибрюшинно в концентрациях 3, 7, и 10 мг/кг. Методом ПЦР-РВ было исследовано количественное содержание внеклеточной яДНК и мтДНК в образцах мочи, изучена динамика изменения общего количества копий мтДНК относительно яДНК в разные сроки (от 6 часов до 30 дней) и дозы после облучения. Результаты анализов показали, что уровень общего количества мтДНК и яДНК в моче облученных крыс зависит как от пострадиационного времени, так и от дозы облучения. Показано, что содержание вк-яДНК и вк-мтДНК имеет линейную зависимость от дозы рентгеновского излучения. Так, максимальное количество копий мтДНК и яДНК регистрировалось на 6-12-24-е часы после их облучения. Количество продуктов ПЦР-амплификации вк-мтДНК в 2-3 раза выше, по сравнению таковым вк-яДНК. Данные анализов содержания вк-яДНК и вк-мтДНК в моче у крыс после введения блеомицина и цисплатина также показали повышенные их уровни по сравнению с контрольными животными. Показано, что содержание вк-яДНК и вк-мтДНК имеет линейную зависимость от дозы введения данных препаратов. Таким образом, результаты проведенного исследования показали возможность преодоления у животных вк-мтДНК и вк-яДНК трансренального (почечного) барьера и их перехода в мочу после рентгеновского облучения, а также после введения химиотерапевтических препаратов. Удалось выяснить дозовую зависимость этих процессов. Таким образом, повышенное содержание циркулирующей внеклеточной ДНК в моче можно рассматривать как потенциальный биомаркер для оценки уровня генотоксического груза при радиационном поражении организма, а также при воздействии других генотоксических агентов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов № 16-34-00832.