

ЗАЩИТНЫЕ СВОЙСТВА ФРАГМЕНТИРОВАННОЙ ЭКЗОГЕННОЙ ДНК

Внеклеточная ДНК принимает участие во многих физиологических и патофизиологических процессах в том числе индуцируемых радиационным воздействием (эффект свидетеля, воспаление, формирование внеклеточных ловушек нейтрофилов, канцерогенез и др.). Ранее было показано, что инъекции ксеногенной и сингенной ДНК способны защищать мышей от гибели после летального облучения гамма-лучами (Likhacheva A. S., 2007). Данных о воспроизводимости этого феномена у других видов нет. Также остаются неизвестными механизмы данного феномена. Целью настоящего исследования было оценить *in vivo* радиозащитный эффект применения препаратов ДНК с различной степенью фрагментации.

Все работы были выполнены в соответствии с этическими нормами обращения с животными, а также с правилами проведения работ с использованием лабораторных животных в научных исследованиях. В работе использовали самцов и самок белых крыс (12 мес.) стадного разведения (исходный генотип – линия Вистар). Животных содержали группами по 5–6 крыс в клетке 2 месяца до и после облучения в стандартных условиях вивария ГНУ ИРБ НАН Беларуси. После внешнего облучения на установке «ИГУР-1» (СССР) в дозе 9 Гр (0.64 Gy/min, ^{137}Cs) в течение 5 мин после воздействия крысам интраперитонеально вводили 1 мг ДНК низкой (3000–23000 п.о.) и высокой (500–3000 п.о.) степени фрагментации. Контрольные животные получали инъекции PBS. Для построения кривых выживания учитывали все события в течение 60 суток после облучения. Препарат ДНК ($\text{OD}_{260/280} = 1,62\text{--}1,92$) был получен из селезёнки крыс безфенольным методом (СТАВ), обработан ультразвуком, растворён в PBS (1 mg/ml) и стерилизован фильтрованием (0.2 μm). Степень фрагментации ДНК контролировали электрофоретически.

Облучение крыс в дозе 9 Гр приводило к гибели животных. Характер гибели зависел от пола. Первая фаза гибели по «кишечному сценарию» (4–13 дн.) была наиболее выражена у самок: медианная выживаемость (м.в.) у самцов составила 31 день, а у самок 10,5 дней, однако общий уровень выживаемости (о.в.) на 60 сутки был лучше у самок (5 из 30 по сравнению с 2 из 35 у самцов). Инъекции ДНК низкой степени фрагментации не влияли на первую фазу гибели животных, но увеличивали потери во время промежуточной и конечной фазы гибели по «костномозговому сценарию», как у самцов (м.в. 26 дн., о.в. 3 из 35), так и у самок (м.в. 11 дн., о.в. 2 из 33). В свою очередь инъекции ДНК высокой степени фрагментации увеличивали медианную выживаемость у самок до 16 дней (14,5 в контроле) а также общую выживаемость на 60 сутки 10 из 30 (8 из 30 в контроле).

Т.о. инъекции экзогенной ДНК могут улучшать показатели выживаемости у крыс подвергнутых летальному облучению. Полученные результаты свидетельствуют о том, что проявление радиозащитного эффекта зависит от степени фрагментации молекул ДНК в препарате. Наличие защитного эффекта совпадало с наличием стимулирующего эффекта на рост культур первичных фибробластов кожи человека, а также мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани крысы.

Petrenyov D. R., Bakshaeva M. A.

PROTECTIVE FEATURES OF FRAGMENTED EXOGENOUS DNA

We demonstrated that treatment with DNA of high degree of fragmentation could enhance survival in rats exposed to lethal dose of IR. In contrast, treatment with DNA of low fragmentation intensified losses in exposed male and female rats. These data demonstrate that radioprotective effect of exogenous DNA depends on degree of fragmentation.