

Назаретян А.Ш., Конькова М.С., Филев А.Д., Каменева Л.В., Ершова Е.С., Шмарина Г.В.
ОКИСЛЕННАЯ ВНЕКЛЕТОЧНАЯ ДНК ИНДУЦИРУЕТ СИНТЕЗ СВОБОДНЫХ
РАДИКАЛОВ В КЛЕТКАХ АСТРОЦИТОМЫ ЧЕЛОВЕКА БЛАГОДАРЯ
АКТИВАЦИИ ГЕНА *NOX4* НА УРОВНЕ ТРАНСКРИПЦИИ И ТРАНСЛЯЦИИ.
Научный руководитель Малиновская Е. М., Вейко Н. Н., Костюк С. В.
ФГБНУ «МГНЦ», г. Москва, Россия

Астроцитомы являются глиальной опухолью головного мозга, возникающая из астроцитов и их предшественников, и является одной из самых разрушительных и смертельных форм рака человека. И хотя основой лечения астроцитом является хирургическое вмешательство, лучевая терапия также применяется в качестве дополнительного (адьювантного) метода лечения, несмотря на относительную радиорезистентность опухоли и высокую частоту рецидивов - не менее 60-80% после стандартного курса лучевого лечения. Ионизирующее излучение индуцирует образование двунитевых разрывов ДНК (DSB) в ядрах клеток глиомы. В результате гибели части клеток, в межклеточном пространстве образуются фрагменты окисленной внеклеточной ДНК (вкДНК). В предыдущих работах мы показали, что окисленная вкДНК может оказывать влияние на окружающие клетки. В данной работе мы исследовали действие окисленной вкДНК на культивируемые клетки астроцитомы человека в течение 15 – 180 минут после воздействия. При действии окисленной вкДНК в концентрации 50-100 нг/мл через 15-60 минут в 2-3 раза возрастает уровень свободных радикалов в клетках ($p < 0,01$). Мы предположили, что увеличение количества активных форм кислорода (АФК) связано с возрастанием активности фермента *NOX4*, который является постоянно активным ферментом, участвующим в производстве АФК. И действительно, методом ПЦР в реальном времени показали увеличение уровня экспрессии гена *NOX4* в 3-5 раз ($p < 0,01$) в течение 20 минут после добавления 50-100 нг/мл окисленной вкДНК в среду культивирования астроцитомы, уровень транскрипционной активности гена *NOX4* остается повышенным в 2-3 раза на протяжении до 3 часов. Методом проточной цитофлуориметрии с использованием флуоресцентно-меченых антител показали, что возрастает уровень экспрессии белка *NOX4* в 3 – 6 раза через 30 – 60 минут после воздействия 50-100 нг/мл окисленной вкДНК.

Таким образом, мы показали, что в раннее время после воздействия окисленных фрагментов вкДНК на культивируемые клетки астроцитомы человека 1321NI происходит увеличение уровня АФК, а также уровня экспрессии гена и фермента *NOX4*, участвующего в производстве АФК.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России при поддержке РФФИ (проект № 17-29-06017офи_м).