

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КУЛЬТИВИРУЕМЫХ НЕЙРАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК МЫШИ К ДЕЙСТВИЮ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

© 2019 г. Г. А. Посыпанова¹, М. Г. Ратушняк¹, Ю. П. Семочкина¹,
А. А. Абишева¹, Е. Ю. Москалева¹, *

¹НИИЦ “Курчатовский институт”, Москва, 123182 Россия

*E-mail: Moskaleva_EY@nrcki.ru

Поступила в редакцию 08.05.2019 г.

После доработки 19.06.2019 г.

Принята к публикации 21.06.2019 г.

Из головного мозга мышей получена культура нейральных стволовых нейральных/прогениторных клеток (НСК/НПК). Гамма-облучение НСК/НПК в дозе 0.1 Гр не вызывало изменений ни клеточного цикла, ни уровня апоптоза, ни выживаемости клеток. Снижение клоногенной активности НСК/НПК на 50% наблюдали после облучения в дозе 1.2 Гр. Облучение НСК/НПК в дозе 1–4 Гр через 6 ч блокировало клеточный цикл на границе фаз G₂/M, а через 24 ч вызывало уже длительный (до 72 ч) блок на границе G₀/G₁ и длительное повышение уровня апоптоза. Обнаружено пропорциональное дозе образование двуниевых разрывов (ДР) ДНК, регистрируемых по уровню гистона γH2AX через 1 ч после облучения в дозе 0.1–4 Гр и их медленная репарация после облучения в диапазоне малых (0.1 Гр) и низких (1 Гр) доз, которая завершалась только через 48 ч после облучения. После облучения в дозах 1 и 2 Гр выжившие НСК/НПК сохраняли способность к дифференцировке в нейроны и астроциты. Образование нейронов снижалось на 70%, а астроцитов – на 48% после облучения НСК/НПК в дозе 4 Гр, что свидетельствует о более высокой радиочувствительности нейрогенеза по сравнению с образованием астроцитов. Одной из причин высокой радиочувствительности НСК/НПК мыши может быть медленная репарация ДР-ДНК.

Ключевые слова: нейральные стволовые клетки, нейральные прогениторные клетки, радиочувствительность, двуниевые разрывы ДНК, репарация ДНК, фокусы γH2AX, дифференцировка, нейроны, астроциты, клеточный цикл, гамма-излучение

DOI: 10.1134/S0041377119100067

Нейральные стволовые клетки (НСК) – самоподдерживающаяся популяция клеток, которые при дифференцировке способны давать нейроны, астроциты и олигодендроциты в развивающемся и взрослом мозге, а также в культуре клеток. В переднем мозге млекопитающих активный нейрогенез идет в субвентрикулярной зоне, примыкающей к боковым желудочкам, и в субгранулярной зоне зубчатой извилины в гиппокампе. В этих участках мозга обнаружены мультипотентные НСК и коммитированные к дифференцировке быстро пролиферирующие нейральные прогениторные клетки (НПК), которые постепенно мигрируют и дифференцируются в нейроны и клетки глии – астроциты и олигодендроциты (Gonçalves et al., 2016).

Чувствительность НСК и НПК к разным токсическим воздействиям стала объектом пристального изучения в связи с их важной ролью в процессах регенерации мозга. Показано, что повреждение этих

клеток при лучевой и химиотерапии опухолей является одной из причин развития когнитивных нарушений у больных в отдаленный период после этих воздействий. В экспериментальных исследованиях, посвященных изучению закономерностей развития отдаленных последствий повреждений мозга, общепризнанными модельными объектами стали мыши и крысы (Yang et al., 2017), а также клеточные модели с использованием культур, полученных из головного мозга этих животных (Fike et al., 2009). Такие культуры содержат как относительно медленно пролиферирующие самообновляющиеся собственно НСК, так и ранние быстро пролиферирующие НПК, поэтому их обозначают как культуры НСК/НПК.

Результаты, полученные в радиобиологических исследованиях конца 1990-х – начала двухтысячных гг., позволили сформулировать основные представления о высокой радиочувствительности нейрогенеза (Fike et al., 2009). Однако хотя культивируемые НСК/НПК, полученные из головного мозга мыши, являются одной из активно используемых моделей в исследовании механизмов повреждающего действия излучения на ЦНС, подробная характеристика ра-

Принятые сокращения: ДР-ДНК – двуниевые разрывы ДНК, НПК – нейральные прогениторные клетки, НСК – нейральные стволовые клетки.