

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-164

**ПОВРЕЖДЕНИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ГЕНОМА  
В МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТКАХ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ  
РЕНТГЕНОВСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В МАЛОЙ И СРЕДНЕЙ ДОЗАХ \***

**MITOCHONDRIAL GENOME DAMAGE IN MESENCHYMAL STEM CELLS  
AFTER LOW- AND MEDIUM-DOSE X-RAY EXPOSURE**

М. В. Душенко<sup>1</sup>, С. А. Абдуллаев<sup>1,2</sup>, А. Н. Осипов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Институт химической физики им. Н. Н. Семенова РАН, Москва*

<sup>2</sup>*Государственный научный центр — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна ФМБА России, Москва*

M. V. Dushenko<sup>1</sup>, S. A. Abdullaev<sup>1,2</sup>, A. N. Osipov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Semenov Institute of Chemical Physics RAS, Moscow*

<sup>2</sup>*State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, FMBA of Russia, Moscow*

✉ margd@list.ru

**Аннотация**

Проведено исследование воздействия рентгеновского излучения на функционирование митохондрий в мезенхимальных стволовых клетках (МСК). Через 24 ч после облучения в дозе 2 Гр мы регистрировали повреждения в мтДНК и яДНК, а также инициацию репликативного синтеза мтДНК с вовлечением поврежденных молекул. Повышенный уровень гетероплазии мтДНК после облучения в дозе 2 Гр сопровождался снижением экспрессии генов, регулирующих динамику митохондрий.

**Abstract**

A comparative study of the effects of X-rays on mitochondrial function in mesenchymal stem cells (MSCs) was conducted. After 24 hours irradiation at a dose of 2 Gy, damage to mtDNA and nDNA was recorded, as well as the initiation of replicative mtDNA synthesis involving damaged molecules. An increased level of mtDNA heteroplasmy after irradiation at a dose of 2 Gy was accompanied by a decrease in the expression of genes regulating mitochondrial dynamics.

Сейчас наиболее исследованным типом клеток, используемым в регенеративной медицине, являются мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки (МСК). Способность дифференцироваться в разные типы клеток, сильные иммуномодулирующие свойства, а также секреция противовоспалительных веществ делают МСК эффективным инструментом для лечения различных патологий, в том числе для устранения негативных последствий лучевой терапии. Так была показана эффективность МСК в лечении радиационно-индуцированных повреждений сердца [1], кишечника [2] и легких [3]. Тем не менее, несмотря на положительные стороны использования МСК, существует ряд малоизученных аспектов, требующих дополнительных исследований. Одними из наиболее важных являются возможные негативные эффекты воздействия ионизирующего излучения в малых дозах при проведении часто сопутствующих клеточной терапии диагностических радиологических процедур, в частности КТ.

Существуют работы, свидетельствующие об увеличении рисков возникновения злокачественных новообразований у детей и подростков после проведения КТ [4–6]. С другой стороны, есть данные, свидетельствующие о положительных эффектах КТ-диагностики: уменьшение смертности от рака у людей [7–9] и экспериментальных животных [10].

Накопленные за последние годы сведения указывают на то, что важнейшей мишенью радиационного поражения, наряду с ядром, являются митохондрии. Известно, что структурные и функциональные нарушения, индуцируемые радиацией в этих органеллах, оказывают влияние на пострадиационное развитие целого комплекса эффектов на уровне клеток и целого организма животных и человека [11, 12].

В настоящее время считается, что митохондриальная ДНК (мтДНК) — более уязвимая мишень клетки, чем ядерная ДНК (яДНК), для эндогенных и экзогенных повреждающих агентов [13–15].

Цель настоящей работы — исследовать повреждения и восстановление мтДНК наряду с яДНК, определить уровень мутантных копий мтДНК, а также экспрессии генов, участвующих в окислительном фосфорилировании,

\* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23-14-00078).

© М. В. Душенко, С. А. Абдуллаев, А. Н. Осипов, 2025

регуляции биогенеза и динамики митохондрий в культивируемых МСК человека через 24 ч после воздействия рентгеновского излучения в дозах 80 мГр и 2 Гр. Доза 80 мГр соответствует максимальной дозе, используемой при проведении КТ [16].

Оценивали наличие повреждений яДНК и мтДНК в МСК через 24 ч после облучения в дозах 80 мГр и 2 Гр. Установлено, что через 24 ч после облучения в дозе 80 мГр повреждений в яДНК и мтДНК не регистрировалось. Однако после облучения МСК в дозе 2 Гр уровень синтезируемых продуктов ПЦР-ПФ яДНК и мтДНК существенно снижался по сравнению с контролем (необлученные клетки), что указывало на наличие в них повреждений, способных блокировать ПЦР-ПФ.

Известно, что в митохондриях млекопитающих, в том числе человека, эффективно функционирует только экспозиционная репарация оснований ДНК [18]. Более того, двунитевые разрывы (ДР) мтДНК не репарируются [19], и мтДНК с возникновением ДР может подвергаться деградации [20]. Поэтому можно предположить, что если восстановление яДНК в пострадиационный период в клетках происходит за счет репарационных систем, то стабильность мтДНК, скорее всего, обеспечивается за счет биогенеза митохондрий с синтезом новых копий мтДНК. Через 24 ч после облучения клеток в дозе 2 Гр наблюдалось увеличение количества копий мтДНК примерно на 50 % относительно контроля. После облучения в дозе 80 мГр количество копий мтДНК значимо не изменялось.

Полученные результаты свидетельствуют, что через 24 ч после облучения клеток в дозе 2 Гр происходит повышение уровня мутантных копий мтДНК примерно на 15 % относительно контроля. Однако после облучения в дозе 80 мГр мутантных копий мтДНК не регистрировалось. Появление новых мутантных копий мтДНК может привести к митохондриальной дисфункции с повышением окислительного стресса [11].

Анализ экспрессии генов, участвующих в окислительном фосфорилировании, показал, что через 24 ч после облучения клеток в дозе 2 Гр регистрировалось значимое снижение экспрессии всех этих генов. Что касается генов, контролирующих слияние и деление митохондрий, то их активность снижалась. При облучении в дозе 80 мГр экспрессия всех исследуемых нами генов мтДНК значимо не изменялась.

Таким образом, однократное воздействие рентгеновского излучения в дозе 80 мГр по всем анализируемым параметрам не приводило к митохондриальным нарушениям в МСК. Однако через 24 ч после облучения в дозе 2 Гр регистрировались повреждения в мтДНК и яДНК. В то же время наблюдалась активация синтеза мтДНК с повышенным уровнем гетероплазмии. Значит, увеличение количества копий мтДНК является результатом активации ядерных генов, контролирующих биогенез митохондрий.

## Литература

1. Ullah I., Subbarao R. B., Rho G. J. Human mesenchymal stem cells — current trends and future prospective // Biosci. Rep. 2015. Vol. 35, No. 2. P. e00191. DOI: 10.1042/BSR20150025.
2. Konno M., Hamazaki T. S., Fukuda S. et al. Efficiently differentiating vascular endothelial cells from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in serum-free culture // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2010. Vol. 400, No. 4. P. 461–465. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.08.029.
3. Wang Y., Yu X., Chen E., Li L. Liver-derived human mesenchymal stem cells: a novel therapeutic source for liver diseases // Stem. Cell. Res. Ther. 2016. Vol. 7, No. 1. P. 71. DOI: 10.1186/s13287-016-0330-3.
4. Morikawa S., Mabuchi Y., Niibe K. et al. Development of mesenchymal stem cells partially originate from the neural crest // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2009. Vol. 379, No. 4. P. 1114–1119. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.01.031.
5. Gao S., Zhao Z., Wu R. et al. Bone marrow mesenchymal stem cell transplantation improves radiation-induced heart injury through DNA damage repair in rat model // Radiat. Environ. Biophys. 2017. Vol. 56, No. 1. P. 63–77. DOI: 10.1007/s00411-016-0675-0.
6. Gong W., Guo M., Han Z. et al. Mesenchymal stem cells stimulate intestinal stem cells to repair radiation-induced intestinal injury // Cell. Death Dis. 2016. Vol. 7, No. 9. P. e2387. DOI: 10.1038/cddis.2016.276.
7. Perez J. R., Ybarra N., Chagnon F. et al. Tracking of mesenchymal stem cells with fluorescence endomicroscopy imaging in radiotherapy-induced lung injury // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. P. 40748. DOI: 10.1038/srep40748.
8. Han M. A., Kim J. H. Diagnostic x-ray exposure and thyroid cancer risk: systematic review and meta-analysis // Thyroid. 2018. Vol. 28, No. 2. P. 220–228. DOI: 10.1089/thy.2017.0159.
9. Huang W. Y., Muo C. H., Lin C. Y. et al. Paediatric head CT scan and subsequent risk of malignancy and benign brain tumour: a nation-wide population-based cohort study // Br. J. Cancer. 2014. Vol. 110, No. 9. P. 2354–2360. DOI: 10.1038/bjc.2014.103.
10. Krille L., Dreger S., Schindel R. et al. Risk of cancer incidence before the age of 15 years after exposure to ionising radiation from computed tomography: results from a German cohort study // Radiat. Environ. Biophys. 2015. Vol. 54, No. 1. P. 1–12. DOI: 10.1007/s00411-014-0580-3.
11. Mathews J. D., Forsythe A. V., Brady Z. et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians // BMJ. 2013. Vol. 346. P. f2360. DOI: 10.1136/bmj.f2360.
12. Nawa T. Low-dose CT screening for lung cancer reduced lung cancer mortality in Hitachi City // Int. J. Radiat. Biol. 2019. Vol. 95, No. 10. P. 1441–1446. DOI: 10.1080/09553002.2018.1511930.
13. Ostrowski M., Marjanski T., Rzyman W. Low-dose computed tomography screening reduces lung cancer mortality // Adv. Med. Sci. 2018. Vol. 63, No. 2. P. 230–236. DOI: 10.1016/j.advms.2017.12.002.
14. Rampinelli C., De Marco P., Origgli D. et al. Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer: secondary analysis of trial data and risk-benefit analysis // BMJ. 2017. Vol. 8, No. 356. P. j347. DOI: 10.1136/bmj.j347.

15. Lemon J.A., Phan N., Boreham D.R. Multiple CT scans extend lifespan by delaying cancer progression in cancer-prone mice // Radiat Res. 2017. Vol. 188. P. 495–504. DOI: 10.1667/RR14575.1.
16. Lemon J.A., Phan N., Boreham D.R. Single CT scan prolongs survival by extending cancer latency in Trp53 heterozygous mice // Radiat. Res. 2017. Vol. 188. P. 505–511. DOI: 10.1667/RR14576.1.
17. Abdullaev S., Gubina N., Bulanova T., Gaziev A. Assessment of nuclear and mitochondrial DNA, expression of mitochondria-related genes in different brain regions in rats after whole-body X-ray irradiation // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol. 21. P. 1196. DOI: 10.3390/ijms21041196.
18. Abdullaev S., Bulanova T., Timoshenko G., Gaziev A. I. Increase of mtDNA number and its mutant copies in rat brain after exposure to 150 MeV protons // Mol. Biol. Rep. 2020. Vol. 47, No. 6. P. 4815–4820. DOI: 10.1007/s11033-020-05491-7.
19. Abdullaev S.A., Minkabirova G.M., Bezlepkin V.G., Gaziev A.I. Cell-free DNA in the urine of rats exposed to ionizing radiation // Radiat. Environ. Biophys. 2015. Vol. 54, No. 3. P. 297–304. DOI: 10.1007/s00411-015-0599-0.
20. Kam W. W-Y., Banati R. B. Effects of ionizing radiation on mitochondria // Free Radic Biol. Med. 2013. Vol. 65. P. 607–619. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.024.