

Влияние разных доз 5-этинил-2'-дезоксинуридина на нейрогенез в гиппокампе взрослых мышей

Научный руководитель – Лазуткин Александр Алексеевич

Ермолаева Е.В.¹, Астахова О.Г.², Иванова А.А.³

1 - Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия, *E-mail: eliza.ermolaeva@gmail.com*; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биотехнологический факультет, Москва, Россия, *E-mail: olga020302@gmail.com*; 3 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра высшей нервной деятельности, Москва, Россия, *E-mail: anivis33@gmail.com*

Синтетические аналоги нуклеотидов широко применяются в клинической медицине и научных исследованиях для изучения пролиферации клеток, их миграции и дифференцировки.

5-этинил-2'-дезоксинуридин (EdU) - недавно разработанный синтетический аналог тимидина, имеющий ряд преимуществ перед традиционно используемым тимидиновым аналогом - 5-бром-2'-дезоксинуридином (BrdU).

Как для EdU, так и для BrdU показаны антипролиферативные эффекты на клеточных линиях [1,2], однако данные о влиянии на пролиферацию *in vivo* на сегодняшний момент остаются противоречивыми [2,3].

Целью данной работы было исследование кратковременных и долговременных эффектов разных доз EdU на пролиферативную активность клеток гранулярного слоя зубчатой извилины гиппокампа; а также сопоставление действия эквивалентных доз EdU и BrdU на отставленных сроках после введения.

В работе использовали мышей линии C57Bl/6 в возрасте 3 месяцев на начало эксперимента. Для оценки краткосрочного влияния EdU на последующие клеточные деления мышам внутрибрюшинно вводили EdU (40 и 123 мг/кг) или ф.р., через 46 ч - BrdU (150 мг/кг), спустя 2 ч проводили перфузию. Для оценки отставленного воздействия мышам вводили EdU (40 или 123 мг/кг) или BrdU (50 или 150 мг/кг) и через 6 недель проводили перфузию. Проллиферативную активность оценивали по числу меченых клеток в гранулярном слое зубчатой извилины гиппокампа.

Было показано, что EdU в дозе 123 мг/кг приводит как к снижению числа выживших меченых клеток через 48 ч после инъекции, так и к снижению числа пролиферирующих клеток в последующих делениях. Введение низкой дозы EdU (40 мг/кг) не оказало значимого влияния на клеточные деления в гиппокампе. Через 6 недель после инъекции не было выявлено дозозависимого влияния на число делящихся клеток ни для EdU, ни для BrdU.

Таким образом, было показано отсутствие токсических эффектов EdU в дозе 40 мг/кг, как на коротких, так и отставленных сроках, что демонстрирует возможность использования данного тимидинового аналога в этой дозе в качестве альтернативы BrdU.

Исследование выполнено при поддержке Междисциплинарной научно-образовательной школы Московского университета «Мозг, когнитивные системы, искусственный интеллект» и гранта РФФИ 19-29-04173.

Литература:

1. Cappella, P., Gasparri, F., Pulici, M., Moll, J..Cell Proliferation Method: Click Chemistry Based on BrdU Coupling for Multiplex Antibody Staining//Curr Protoc Cytom.— 2015—P.7.34.1—7.34.17.

2. Diermeier, S., Schmidt-Bruecken, E., Kubbies, M., Kunz-Schughart, L.A., Brockhoff, G.. Exposure to continuous bromodeoxyuridine (BrdU) differentially affects cell cycle progression of human breast and bladder cancer cell lines//Cell Prolif.—2004—P.195—206.

3. Ross, H.H., Rahman, M., Levkoff, L.H., Millette, S., Martin-Carreras, T., Dunbar, E.M., Reynolds, B.A., Laywell, E.D.. Ethynyldeoxyuridine (EdU) suppresses in vitro population expansion and in vivo tumor progression of human glioblastoma cells//J Neurooncol—2011—P.485—498.