

УДК 577.113

ВНЕКЛЕТОЧНАЯ ДНК В КРОВОТОКЕ ЧЕЛОВЕКА. II. БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ДНК

Н.О. Туаева, З.И. Абрамова, Д.М. Мустафина

Аннотация

В обзоре представлены возможные функции внеклеточной ДНК плазмы крови человека в норме и патогенетические эффекты низкомолекулярной ДНК при некоторых заболеваниях (онкологических, неврологических, аутоиммунных). Обсуждается возможность участия ДНК плазмы в межклеточных взаимодействиях. Представлено мнение о роли нарушения метаболизма нуклеиновых кислот в патологии иммунной системы и в возникновении аутоиммунной патологии.

Ключевые слова: внеклеточные ДНК, плазма крови, метаболизм нуклеиновых кислот, аутоиммунные патологии.

*Светлой памяти
научного руководителя,
профессора
Виктора Георгиевича Винтера
посвящается*

К настоящему времени в литературе накопился значительный объем информации относительно возможности применения внеклеточной ДНК (вкДНК) плазмы крови в диагностике и прогностике широкого спектра заболеваний человека. Но, помимо практического значения вкДНК, актуальными представляются фундаментальные вопросы, среди которых передача генетической информации между клетками и механизмы реализации этой информации. Интерес представляет также общебиологический эффект фрагментов вкДНК в организме человека. Понимание этих аспектов позволит в дальнейшем не только объяснить патогенез различных заболеваний, но и даст возможность увеличить эффективность их лечения. На сегодняшний день информация о биологических функциях вкДНК разрознена, часто носит характер предположений, но именно эти предположения и представляют интерес для данного исследования.

1. Участие вкДНК в межклеточных взаимодействиях

Учитывая возможность происхождения вкДНК из экстрахромосомных ДНК, можно спроецировать функции такой ДНК в клетке на вкДНК. По всей вероятности, представление о том, что экстрахромосомная ДНК – это промежуточная стадия или побочный продукт процессов, происходящих в геноме, не вполне соответствует действительности. Во-первых, малые гетерогенные кольцевые

ДНК (мгкДНК) – один из типов экстрахромосомной ДНК – способны сохраняться в клетке в течение длительного времени. Во-вторых, они содержат уникальные последовательности, определяющие некоторые черты клеточного фенотипа [1]. Так, было показано, что цитоплазма нормальных клеток содержит детерминанты, подавляющие опухолевые свойства гибридом. Такая супрессия была продемонстрирована при слиянии кариопластов туморогенных и цитопластов нетуморогенных клеток крысиной печени [2] и при слиянии кариопластов клеток NIH 3T3, трансформированных бензопиреном, с цитопластами нетуморогенных мышинных клеток B10mtJ [3]. Описано подавление туморогенных свойств клеток HeLa на ранних пассажах после слияния с цитопластами, полученными из нормальных фибробластов человека. На более поздних пассажах гибриды вновь приобретают опухолевые свойства в присутствии митохондриальной ДНК фибробластного происхождения, что свидетельствует о непричастности митохондриальной ДНК к супрессирующему эффекту [4]. Возможно, данное свойство обеспечивается присутствием в экстрахромосомной ДНК последовательностей генов-супрессоров. В таком случае циркуляция этих последовательностей в кровотоке [5, 6] может быть одним из механизмов противоопухолевой защиты организма.

Не исключено, что высокомолекулярная вкДНК может являться активатором процесса размножения и дифференцировки клеток в различных локусах организма [1, 7]. Косвенно об этом может свидетельствовать работа Ф. Анкер с соавторами [8], где в результате непрерывного восьмичасового культивирования лимфоцитов выделилось значительно меньшее количество ДНК, чем при четырех пассажах по 2 ч с заменой среды. Кроме предположения о накоплении в среде метаболитов, блокирующих выход ДНК из клеток [9], складывается впечатление, что определенное количество вкДНК в среде необходимо для какого-то взаимодействия лимфоцитов. Представляется также неслучайным наличие на поверхности клеток белой крови рецепторов для ДНК [10].

Еще в 1970-е годы В.Г. Винтером [11–13] был проведен ряд экспериментов, доказывающих, что при развитии опухоли нуклеиновые кислоты (РНК), выделяемые клетками карциномы Эрлиха, принимают участие в создании оптимальной для развития опухоли микросреды и, таким образом, влияют на приживаемость опухоли у мышей. Можно предположить, что эффекты низкомолекулярной вкДНК имеют некоторое сходство с эффектами низкомолекулярной внеклеточной РНК.

Предположение о регуляторной функции вкДНК ставит вопрос о последовательностях, через которые эти функции реализуются. Нуклеотидный состав таких регуляторных участков пока до конца не известен. Логично было бы предположить, что для каждого случая существуют специфические регуляторные последовательности, хотя возможно и существование универсальных. Первыми претендентами на роль универсальных регуляторных последовательностей являются мобильные генетические элементы (МГЭ). Существует ряд работ, в которых регуляторные функции отводятся МГЭ. Так, например, Дж. Юрка показал, что некоторые МГЭ участвуют в рекомбинации в иммунных клетках [14], а Alu-повторы, обнаруженные в плазме крови [15], способны регулировать транскрипцию гена-репортера [16]. На сегодняшний день сообщено об интересней-

шем феномене, который назван «A-to-I (adenosine-to-inosin)-editing» («А-И-редактирование»). Он состоит в изменении нуклеотидной последовательности РНК в строго определенном сайте. У человека такое «редактирование» РНК-транскриптов происходит в 100 раз чаще, чем думали раньше, и почти всегда в Alu-повторах, находящихся в некодирующих последовательностях. Особенно активно процесс протекает в клетках головного мозга, а если в нем возникает сбой, то могут появиться патологии – эпилепсия и депрессия [17]. Известно, что Alu-элементы изменяют распределение метилирования и, возможно, транскрипцию генов во всем геноме. Заболевания человека, вызываемые инсерциями Alu, включают неврофиброматоз, гемофилию, семейную гиперхолестеринемию, рак молочной железы, инсулиннезависимый диабет II типа и саркому Ивенга [18]. Предположение о регуляторной роли Alu-повторов, обнаруженных в плазме крови, высказано в работе по изучению вкДНК в крови беременных женщин. Было показано, что состав вкДНК неоднороден на разных сроках беременности. Так, на матрице вкДНК, выделенной из плазмы крови женщин первого триместра беременности, амплифицировался участок ДНК, содержащий инвертированные Alu-повторы. Во втором и третьем триместрах беременности, а также на матрице вкДНК здоровых доноров этот фрагмент не амплифицировался. Это свидетельствует о том, что обнаруженные интер-Alu-повторы могут выполнять некую регуляторную функцию на ранних сроках беременности [19].

Кроме Alu-элементов, в плазме крови содержатся элементы, которые кодируют эндонуклеазу и обратную транскриптазу, необходимые для репликации. Такие элементы называются автономными и являются длинными неконцевыми повторами (non-LTR), относящимися к ретротранспозонам человека, принадлежащим к LINE1-семейству (long interspersed nuclear element – длинные вкрапленные ядерные элементы). Это семейство занимает более 20% ДНК человека. Длина LINE составляет 2–4 т.п.н. Их перемещение в геноме происходит за счет ретропозиции [20–23]. Открытие LINE-элементов в плазме крови показывает возможность их ретропозиций в геном других клеток с активацией некоторых процессов, например программированной клеточной гибели [9]. В экстремальных условиях активация транскрипции полных LINE-элементов и последующая экспрессия закодированной в них обратной транскриптазы могут приводить к синтезу и накоплению экстрахромосомных копий LINE-ДНК, которые в дальнейшем способны встраиваться в геном и выщепляться из него, создавая состояние генетической нестабильности [24]. Например, было показано, что в результате ретропозиции LINE1-элементов могут возникать инсерционные мутации в зародышевых линиях и в соматических клетках человека [25], мышей [26] и собак [27]. К нарушению стабильности генома может приводить и неравная рекомбинация между двумя элементами. Укороченные с 5'-конца копии LINE-ДНК, как и их полные формы, способны перемещаться при неблагоприятных воздействиях, но уже посредством рекомбинационных процессов, подвергаться деградации и, кроме того, выходить за пределы клеток и попадать в периферическую кровь. Делеция или дупликация, возникающие за счет выщепления или инсерции LINE, могут вызывать появление заболеваний, обусловленных нарушением структуры функциональных генов. Так, например, было показано, что рекомбинация между двумя соседними LINE1-элементами чело-

веческого гена, кодирующего β единицу фосфорилазы, приводит к делеции 7574 нуклеотидов. Такое изменение структуры гена является причиной возникновения болезни повышенного запаса гликогена [28]. При изучении влияния гамма-, магнитных излучений [29] и алкилирующих агентов [30] на изменение качественного и количественного содержания ретротранспозоноподобных элементов в плазме крови было сделано предположение о том, что изменение уровня содержания LINE-ДНК в плазме крови отражает универсальную молекулярно-генетическую реакцию на экстремальное воздействие и может быть использовано в диагностических целях.

Захват регуляторной вкДНК клетками-мишенями может осуществляться по принципу рецепторно-опосредованного эндоцитоза, возможность которого была показана в работах И.Е. Власовой с соавторами [31] и С.Л. Лоук с соавторами [32]. В связи с этим особую значимость приобретает тот факт, что при некоторых аутоиммунных заболеваниях (в частности, при системной красной волчанке – СКВ) рецепторы к ДНК на поверхности моноцитов, Т- и В-лимфоцитов повреждены [10].

2. Роль внеклеточных НК в иммунитете и иммунопатологии

Роль вкДНК плазмы чаще всего обсуждается применительно к иммунной системе. А.С. Белохвостов с соавторами [33] предположили, что высокомолекулярная фракция вкДНК играет определенную роль в процессе передачи иммунной информации. Возможно, цитоплазматическая ДНК, способная выходить из клеток в окружающую среду, поглощается другими клетками, осуществляя таким образом горизонтальный перенос генетической информации и коррекцию клеточных функций путем внутригеномных перестроек в популяциях клеток при изменении условий их существования [1, 7]. Такая ДНК может быть продуктом рекомбинации иммуноглобулиновых генов или генов рецепторов. По предположению Ф. Анкер [34], Т-клетки секретируют ДНК, кодирующую гены иммуноглобулинов, которая затем поглощается В-клетками, и переданная информация реализуется в В-клетках в виде синтеза определенных антител. Позже В.И. Васюхиным с соавторами [35] было показано, что культивируемые лимфоциты человека способны высвобождать во внеклеточную среду дискретные по размеру молекулы ДНК, гомологичные С-участку иммуноглобулинового гена k (2.5 т.п.н.). Подобный процесс, по-видимому, происходит *in vivo*, поскольку аналогичные молекулы выявляются и в плазме крови. В своей работе В.И. Васюхин ссылается на одну из работ Ф. Анкер, в которой ДНК из среды, кондиционированной лимфоцитами человека в присутствии антигена, при инъекции мышам вызывала у них образование специфических антител. Интересным оказалось то, что образующиеся у мышей антитела имели человеческие аллотипические маркеры. Таким образом, не исключено, что иммуноглобулиновые гены, выявленные в вкДНК, содержат продуктивные перестройки и способны транскрибироваться при попадании в другие клетки.

Возможно, функции эндогенной высокомолекулярной вкДНК могут быть реализованы не только через генетические, но и метаболические эффекты. Интересные данные получены при изучении иммуотропных свойств высокомолекулярного полимера ДНК из молок осетровых рыб [36]. В эксперименте пре-

парат ДНК вводили мышам и морским свинкам и оценивали число антителообразующих клеток и активность фагоцитоза. Оказалось, что инъекция препарата высокомолекулярной ДНК, находящейся в комплексе с белками, активирует реакции гуморального и клеточного иммунитета, стимулирует фагоцитарную активность моноцитов крови по отношению как к грамположительным (*S. aureus*), так и к грамотрицательным (*Y. pseudotuberculosis*) микроорганизмам, увеличивая выживаемость мышей при введении смертельных доз возбудителя. Отмечается, что при введении ДНК интактным животным у них снижается уровень холестерина в сыворотке крови, повышается продукция простагландина Е, усиливаются репродуктивные функции. Авторы объясняют полученный результат тем, что «входящие в состав ДНК азотистые соединения (аденин и гуанин) являются структурной основой для низкомолекулярных биологически активных коферментов и кофакторов, лимитирующих биологические процессы во всех органах и тканях организма. В связи с этим они оказывают значительный и многосторонний эффект на клетки организма, увеличивая его метаболический пул без выраженного увеличения потребления кислорода» [36].

Р.М. Хаитов с сотрудниками [37], проанализировав работы за период 1976–1996 гг., сделали вывод о роли расстройств обмена нуклеиновых кислот в приобретенной иммунологической недостаточности. Например, у детей при увеличении количества вкДНК снижается количество внеклеточной РНК, дефицит которой, в свою очередь, тесно связан с подавлением местного иммунитета, с снижением количества и торможением функции цитотоксических Т-лимфоцитов, с дисбалансом В-звена иммунитета и гуморальных факторов антиинфекционной резистентности и с формированием аутоиммунных реакций против антигенов легочной ткани. В случаях хронической пневмонии с абсцедированием и при инфекционно-аллергической бронхиальной астме уровни ДНК и РНК плазмы оказывались коррелятивно связанными с величиной показателей СОЭ, С-реактивного белка, количеством лейкоцитов, данными рентгенологического обследования больных и т. д.

При определении концентрации вкДНК и вкРНК у больных острой специфической дизентерийной инфекцией, концентрация НК в плазме крови оказалась существенно повышенной по сравнению с контрольной группой. При этом частотный анализ показал снижение процента больных, имеющих нормальный уровень Т-супрессоров и Т-хелперов, что, в свою очередь, является одной из возможных причин расстройства В-звена иммунитета, выразившегося у 87% больных в уменьшении количества В-клеток и торможении образования специфических противодизентерийных АТ [37, 38].

Различные мононуклеотиды РНК и ДНК могут модифицировать экспрессию рецепторов на лимфоцитах: ЦМФ и УМФ повышают число антителообразующих клеток в 9–19 раз за счет активации Т-хелперных лимфоцитов и кооперации Т- и В-клеток в иммунном ответе. В то же время АМФ вызывает 10-кратное снижение количества антителообразующих клеток. Удивительно то, что этот рибонуклеотид подавляет активность антиген-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов [37].

Что касается патогенетической роли низкомолекулярной вкДНК, то при исследовании состояния иммунной системы при онкологии, А.С. Белохвостов с

соавторами [33] обнаружили в плазме крови онкологических больных 5S ДНК-содержащее вещество, названное нуклеиновым фактором. Данный фактор обладал выраженным иммунодепрессивным действием на цитотоксичность лимфоцитов *in vitro*. На основании этого было сделано предположение о том, что низкомолекулярная фракция ДНК, появляющаяся при злокачественных новообразованиях, нарушает процессы обмена иммунной информацией, подавляя трансплантационный иммунитет и вызывая иммунодепрессию при раке за счет ингибирования важнейшей реакции противоопухолевого иммунитета – цитотоксичности лимфоцитов [33].

Особый интерес представляет предполагаемое участие вкДНК в аутоиммунитете. До недавнего времени существовало представление о нуклеиновых кислотах как об иммунологически инертных молекулах. Было известно, что при введении животным геномной ДНК позвоночных специфические аутоантитела (ААТ) к нативной ДНК (нДНК) не индуцируются. Но, судя по работе Д.С. Писецки [39], такая ситуация имеет место только при условии нормально функционирующей системы фагоцитоза. В данной работе, вкДНК апоптотических клеток Jurkat вводили интактным мышам и мышам с «выключенными» (с помощью модифицированных липосом) макрофагами. Оказалось, что у интактных мышей избыточное введение вкДНК индуцировало апоптоз самих макрофагов и интенсивное вторичное повышение концентрации вкДНК в плазме крови (уже за счет умерших макрофагов), образуя «порочный круг». У мышей с функционально-неактивными макрофагами в ответ на введение ДНК умерших клеток развивалась воспалительная реакция с выработкой антинуклеарных АТ. В работах Г.-М. Лоренц и К. Викторович [40, 41] отмечена роль вкДНК в формировании аутоиммунных реакций у взрослых лиц: появление в кровотоке большого количества ДНК вызывало аутоиммунный ответ, реализуемый в виде выработки ААТ к ДНК, проявляющих каталитические и цитотоксические [42] свойства, и способных повреждать собственные ткани.

В обзоре Е.Ю. Рыковой с соавторами [43] упоминается о ранних докладах, в которых сообщалось о стимуляции образования специфических АТ *in vivo* в культуре клеток селезенки под действием РНК и ДНК, выделенных из эукариотических клеток. Такая стимуляция могла быть реализована за счет гексамерных палиндромов, содержащих центральный CpG-димер в составе определенной последовательности 5'-Pu-Pu-CpG-PyГ-PyГ-3' (Pu – пуриновые основания, PyГ – пиримидиновые основания). Иммуностимулирующий эффект таких гексануклеотидов аналогичен эффекту суммарной бактериальной ДНК. Идентифицированы также олигонуклеотиды, не содержащие CpG, но обладающие стимулирующей активностью. Данных о наличии таких последовательностей в составе вкДНК бесклеточных биологических жидкостей в норме и при патологии на сегодняшний день нет, однако при СКВ частота встречаемости CpG в составе вкДНК повышается более чем в 4.5 раза [15, 44–46], что провоцирует выработку ААТ к ДНК [43, 47, 48].

Можно предположить возможность влияния вкДНК в норме на выработку особого типа антител – регуляторных ААТ к ДНК, способных проникать в клетки, связываться с ДНК и РНК и регулировать синтез ДНК и пролиферацию клеток, то есть оказывать гормоноподобный эффект на обмен веществ человека

[49–52]. Но это предположение на данный момент не имеет экспериментальных доказательств.

3. Внеклеточные ДНК и биомеханические свойства кровотока

Исследуя гемодинамические эффекты ДНК плазмы крови, И.В. Ганнушкина с соавторами [53] показали, что у высокомолекулярной вкДНК следовало бы признать наличие функции, обеспечивающей фундаментальную характеристику кровотока – его биомеханические свойства и, следовательно, эффективность кровообращения в целом. Речь в данном случае идет о том, что высокомолекулярные фрагменты плазменной вкДНК встраиваются в поток крови, уменьшая его турбулизацию путем подавления микровихрей и снижения внутреннего трения его частиц, то есть обеспечивают эффект Томса. Необходимо подчеркнуть, что осуществление этого эффекта в нормальных условиях происходит при наличии в плазме крови молекул длиной в 20–23 т.п.н. и более. Появление более коротких фрагментов ДНК в плазме крови неврологических больных хоть и увеличивает ее общее количество, однако не только не обеспечивает эффект Томса, но и сопровождается достоверным увеличением турбулизации потока крови.

4. Молекулы фетальной вкДНК в кровотоке беременных женщин

Говоря о внеклеточных НК, нельзя не упомянуть еще один тип вкДНК – ДНК плода (фетальные молекулы вкДНК) в плазме крови беременных женщин. Несколькими группами авторов [54–57] независимо друг от друга показано, что такая ДНК появляется в плазме крови женщин за счет апоптоза трофобласта начиная с 3–5 недель гестации, причем количество ее линейно нарастает по ходу увеличения срока беременности. Учитывая возможность супрессорного влияния низкомолекулярной ДНК на иммунную систему, можно предположить, что она, наряду с другими факторами, обеспечивает толерантность иммунной системы матери по отношению к плоду. В то же время резкое нарастание количества внеклеточной фетальной ДНК ведет к повреждению эндотелия сосудов матери и является прогностическим признаком надвигающейся преэклампсии [58–61]. Максимальные концентрации внеклеточной фетальной ДНК наблюдаются перед родами, и зачастую резкий скачок концентрации вкДНК предвещает преждевременные роды [62, 63]. Не исключено, что наличие апоптотической ДНК может быть причиной появления абзимов в крови и молоке женщин, выявленных в период беременности и лактации [64–66].

Заключение

Представленные данные свидетельствуют, что вкДНК неоднородна и разнообразна на разных этапах жизни отдельных популяций клеток и организма. Появление вкДНК в плазме крови неслучайно, функции неоднозначны, а спектр изменений, происходящих при патологии, настолько широк, что позволяет использовать этот феномен для различных целей научной и практической медицины. Уникальные возможности, предоставляемые внеклеточными нуклеиновыми кислотами для диагностики и прогностики различных заболеваний, на

сегодняшний день представляются практически безграничными и требуют дальнейших исследований.

Summary

N.O. Tuayeva, Z.I. Abramova, D.M. Mustafina. The Extracellular DNA in a Human Bloodstream. II. The Biological Role of Extracellular DNA.

The article regards the possible functions of human plasma cell-free DNA in health and in cases of different pathologies (oncology, neurological syndrome and autoimmune diseases). The possibility of DNA participating in cell-cell interaction are discussed. The opinion about the role of nucleic acids change disruption in the origin of immune and autoimmune dysfunction is explained in detail.

Key words: extracellular DNAs, blood plasma, nucleic acids metabolism, autoimmune dysfunction.

Литература

1. Сальников К.В. Экстрахромосомная ДНК в клетках млекопитающих // Цитология. – 1990. – Т. 32, № 11. – С. 1061–1071.
2. Israel B., Shaeffer W.I. Cytoplasmic suppression of malignancy // In Vitro Cell. Dev. Biol. – Plant. – 1987. – V. 23, No 9. – P. 627–632.
3. Shay J.W., Yinoung L., Werbin H. Cytoplasmic suppression of tumor progression in reconstituted cells // Somat. Cell. Mol. Genet. – 1988. – V. 14. – P. 345–350.
4. Hayashi J.I., Werbin H., Shay J.W. Effects of normal human fibroblast mitochondrial DNA on segregation of HeLa TG mitochondrial DNA on tumorigenicity HeLa TG cells // Cancer Res. – 1986. – V. 46. – P. 4001–4006.
5. Gonzales R., Silva J.M., Sanchez A., Dominguez G., Garcia J.M., Chen X., Stroun M., Provencio M., Espana P., Anker P., Bonilla F. Microsatellite alterations and TP53 Mutations in Plasma DNA of Small-Cell Lung Cancer Patients: Follow-up study and Prognostic Significance // Ann. Oncol. – 2000. – V. 11. – P. 1097–1104.
6. Вдовиченко К.К., Маркова С.И., Цветкова И.А., Белохвостов А.С. Особенности выявления мутантной формы гена K-ras в плазме крови при некоторых типах онкологических заболеваний // Вопр. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 71–75.
7. Adams D. The problem of cytoplasmic DNA: its extrusion/uptake by cultured cells and its possible role in cell – cell information transfer // Int. J. Biochem. – 1985. – V. 17, No 11. – P. 1133–1142.
8. Anker P., Stroun M., Mourice P.A. Spontaneous release of DNA by human blood lymphocytes in the course of as shown in an in vitro system // Cancer Res. – 1975. – V. 35, No 9. – P. 2375–2382.
9. Владимиров В.Г., Васильева И.Н., Шарова Л.А. Внеклеточная ДНК и ее значение для современной медицины // Клин. мед. и патофизиол. – 1998. – № 1–2. – С. 112–119.
10. Bennet R.N., Kotsin B.L., Merritt M.J. DNA receptor dysfunction in systemic lupus erythematosus and kindred disorders // J. Exp. Medicine. – 1987. – V. 166. – P. 850–863.
11. Винтер В.Г. Выход рибонуклеиновой кислоты из клеток карциномы Эрлиха // Бюл. exper. биол. и мед. – 1968. – № 10. – С. 68–71.
12. Винтер В.Г. Действие РНК карциномы Эрлиха на перевиваемость и рост этой опухоли // Вопр. онкол. – 1967. – Т. 13, № 3. – С. 5–62.

13. Винтер В.Г., Алимова Ф.К., Зоткина Н.Л., Аглимуллина Д.Г. Нейтральная ДНКазы хроматина печени крыс при развитии опухоли у животных и участие РНК в регуляции ее активности // Экспер. онкол. – 1983. – Т. 5, № 3. – С. 29–32.
14. Jurka J. Evolutionary impact of human *Alu* repetitive elements // Current Opinion in Genetics and Development. – 2004. – V. 14, No 6. – P. 603–608.
15. Li J.Z., Steinman C.R. Plasma DNA in systemic lupus erythematosus // Arthritis and rheumatism. – 1989. – V. 32, No 6. – P. 726–733.
16. Бабуш В.С. Взаимодействие некоторых транскрипционных факторов РНК-полимеразы II с *Alu*-повторами и его биологическая роль: Дис. ... канд. биол. наук. – СПб.: Ин-т цитологии РАН, 2000. – 167 с.
17. Kim D.D.Y., Kim T.T.Y., Walsh T., Kobayashi Y., Matise T.C., Buyske S., Gabriel A. Widespread RNA Editing of Embedded *Alu* Elements in the Human Transcriptome // Genome Res. – 2004. – V. 14, No 9. – P. 1719–1725.
18. Batzer M.A., Deininger P.L. *Alu* repeats and human genomic diversity // Nat. Rev. Genet. – 2002. – V. 3. – P. 370–379.
19. Казаков В.И., Божков В.М., Линде В.А., Репина М.А., Михайлов В.М. Внеклеточная ДНК в крови беременных женщин // Цитология. – 1995. – Т. 37, № 3. – С. 232–235.
20. Mathias S.L., Scott A.F., Kazazian H.H., Boeke J.D., Gabriel A. Reverse transcriptase encoded by a human transposable element // Science. – 1991. – No 254. – P. 1808–1810.
21. Feng Q., Moran J.V., Kazazian H.H., Boeke J.D. Human L1 retrotransposon encodes a conserved endonuclease required for retrotransposition // Cell. – 1996. – No 87. – P. 905–916.
22. Kajikawa M., Okada N. LINEs mobilize SINEs in the eel through a shared 30 sequence // Cell. – 2002. – No 111. – P. 433–444.
23. Dewannieux M., Esnault C., Heidmann T. LINE-mediated retrotransposition of marked *Alu* sequences // Nat. Genet. – 2003. – V. 35, No 1. – P. 41–48.
24. Servomaa K., Rytomaa T. UV light and ionizing radiation cause programmed death of chloroleukaemia cells by inducing retropositions of a mobile DNA element (L1Rn) // Int. J. Radiat. Biol. – 1990. – V. 57, No 2. – P. 331–343.
25. Holmes S.E., Dombroski B.A., Krebs C.M., Boehm C.D., Kazazian H.H. A new retrotransposable human L1 element from the *LRE2* locus on chromosome 1q produces a chimeric insertion // Nat. Genet. – 1994. – V. 7, No 2. – P. 143–148.
26. Kingsmore S.F., Giros B., Suh D., Bieniarz M., Caron M.G., Seldin M.F. Glycine receptor β -subunit gene mutation in *spastic* mouse associated with LINE-1 element insertion // Nat. Genet. – 1994. – V. 7, No 2. – P. 136–142.
27. Katzir N., Rechavi G., Cohen J.B., Unger T., Simoni F., Segal S., Cohen D., Givol D. “Retroposon” insertion into the cellular oncogene *c-myc* in canine transmissible venereal tumor // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1985. – No 82. – P. 1054–1058.
28. Burwinkel B., Kilimann M.W. Unequal Homologous Recombination Between LINE-1 Elements as a Mutational Mechanism in Human Genetic Disease // J. Mol. Biol. – 1998. – No 277. – P. 513–517.
29. Шерлина С.С., Белохвостов А.С. Механизмы действия сверхмалых доз // Докл. Второго междунар. симп. – М., 1995. – С. 80.
30. Владимиров В.Г., Козяков В.П., Шерлина С.С. Индукция изменения содержания генетических LINE-элементов в плазме крови при воздействии на организм алкилирующих агентов // Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины: сб. науч. тр. / Под общ. ред. Н.Н. Плужникова. – СПб.: Изд-во С.-Петерб. ун-та, 2002. – С. 43–47.

31. Власова И.Е., Нечаева М.В., Власов В.В. Системы доставки нуклеиновых кислот в клетки млекопитающих // Усп. совр. биол. – 1994. – Т. 14, № 6. – С. 715–727.
32. Loke S.L., Stein C.A., Zhang X.H. Characterization of oligonucleotide transport into living cells // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1989. – Vol. 86, No 10. – P. 3474–3478.
33. Белохвостов А.С., Зеленкова Н.К. Устойчивость к панкреатической дезоксирибонуклеазе ДНК иммунодепрессивного фактора асцитной жидкости // Биохимия. – 1979. – Т. 44, Вып. 4. – С. 711–717.
34. Anker P., Jachertz D., Stroun M., Brogger K., Lederrey C., Henri J., Maurice P.A. The role of Extracellular DNA in the transfer of information from T to B human lymphocytes in the course of an immune response // J. Immunogenet. – 1980. – Vol. 7. – P. 475–481.
35. Васюхин В.И., Липская Л.А., Цветков А.Г., Подгорная О.И. ДНК, выходящая из лимфоцитов человека, содержит последовательности, гомологичные иммуноглобулиновому гену *k* // Молек. биол. – 1991. – Т. 25, Вып. 2. – С. 405–412.
36. Беседнова Н.Н., Касьяненко Ю.И., Эпштейн Л.М., Гажа А.К. Иммунотропные свойства дезоксирибонуклеиновой кислоты из молок лососевых рыб // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – № 10. – С. 13–15.
37. Хаитов Р.М., Земсков А.М., Земсков В.М. Диснуклеотидоз и иммунологические расстройства // Иммунология. – 1996. – № 3. – С. 7–10.
38. Шойнов М. Клиническая оценка изменений иммунокомпетентных клеток и иммунорегулирующая терапия при острой дизентерии у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Владивосток, 1973.
39. Pisetsky D.S. The immune response to cell death in SLE // Autoimmunity Rev. – 2004. – Vol. 3, No 7–8. – P. 500–504.
40. Lorenz H-M., Herrmann M., Winkler T. Role of apoptosis in autoimmunity // Apoptosis. – 2000. – Vol. 5, No 5. – P. 443–449.
41. Wiktorowich K., Szyfter K., Furmaniuk M., Gorny M., Morkowski J., Samborski W., Tabaczewski P., Mackiewicz S.S. Extracellular DNA and its Immunomodulatory Function in RA and SLE // Immunologia Polska. – 1987. – Vol. 12, No 1. – P. 33–43.
42. Леках И.В., Замулаева И.А., Саенко А.С., Поверенный А.М. Скрытые натуральные антитела вызывают апоптоз лимфоцитов // Иммунология. – 2000. – № 4. – С. 39–41.
43. Рыкова Е.Ю., Лактионов П.П., Власов В.В. Активирующее влияние ДНК на иммунную систему // Усп. совр. биол. – 2001. – Т. 121, № 2. – С. 160–171.
44. Васильева И.Н. Внеклеточная низкомолекулярная ДНК крови животных как прогностический признак облучения: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – СПб.: НИИ ВМ МО, 1994. – 20 с.
45. Van Helden P.D. Potential Z-DNA-forming elements in serum DNA from human systemic lupus erythematosus // J. Immunol. – 1985. – Vol. 134, No 1. – P. 177–179.
46. Herrmann M., Leitmann W., Krapf E.F., Kalden J.R. Molecular characteristics and in vitro effects of nucleic acids from plasma of patients with systemic lupus erythematosus // J. Cell Biochem. Suppl. Molecular and Cellular Mechanisms of Human Hypersensitivity and Autoimmunity. – 1989. – P. 147–157.
47. Pisetsky D.S., Wenk K.S., Reich C.F. The role of CpG sequences in the induction of anti-DNA antibodies // Clin. Immunol. – 2001. – Vol. 100, No 2. – P. 157–163.
48. Tran T.T., Reich C.F. III, Alam M., Pisetsky D.S. Specificity and immunochemical properties of anti-DNA antibodies induced in normal mice by immunization with mammalian DNA with a CpG oligonucleotide as adjuvant // Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 109, No 3. – P. 278–287.

49. Ашмарин И.П., Фрейдлин И.С. Гипотеза об антителах как новейших регуляторах физиологических функций, созданных эволюцией // Журн. эвол. биох. и физиол. – 1989. – Вып. 15. – С. 176–181.
50. Yanase K. Receptor-mediated cellular entry of nuclear localizing anti-DNA via myosin 1 // J. Clin. Invest. – 1994. – V. 100, No 1. – P. 52–60.
51. Reichlin M., Hahn B., Koren E. Characterisation of anti-dsDNA antibodies: cross-react with SnRnp polypeptides and cell-binding abilities // The Immunologist. – 1995. – V. 3, No 3. – P. 84–88.
52. Ишмухаметова Д.Г., Коликова Ю.О. Биологическая роль аутоантител в норме // Новая геометрия природы: Тр. объедин. междунар. науч. конф. Т. II. Биология. Медицина. – Казань: Казан. гос. ун-т, 2003. – С. 116–119.
53. Ганнушкина И.В., Фараго М.Л., Антелава И.Н., Баранчикова М.В., Вейко Н.Н. Гемодинамический эффект плазмы крови // Вестн. РАМН. – 1998. – № 15. – С. 16–22.
54. Lo Y.M.D., Tein M.S., Lau T.K., Haines C.J., Leung T.N., Poon P.M. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis // Am. J. Hum. Genet. – 1998. – V. 62. – P. 768–775.
55. Honda H., Miharuru N., Ohashy Y., Samura O., Kinutani M., Hara T. Fetal gender determination in early pregnancy through qualitative and quantitative analysis of fetal DNA in maternal serum // Hum. Genet. – 2002. – V. 110. – P. 75–79.
56. Chan L.Y., Leung T.N., Chang K.C., Tai H.-L., Lau T.K., Wong E.M. Serial analysis of fetal DNA concentrations in maternal plasma in late pregnancy // Clin. Chem. – 2003. – V. 49. – P. 678–680.
57. Guibert J., Benachi A., Grebille A.G., Ernault P., Zorn J.R., Costa J.M. Kinetic of SRY gene appearance in maternal serum: detection by real-time PCR in early pregnancy after assisted reproductive technique // Hum. Reprod. – 2003. – V. 18. – P. 1733–1736.
58. Lo Y.M.D., Tein M.S., Sargent I.L., Zhang J., Lau T.K. Quantitative abnormalities of fetal DNA in maternal serum in preeclampsia // Clin. Chem. – 1999. – V. 45. – P. 184–188.
59. Holzgreve W., Ghezzi F., DiNaro E., Ganshirt D., Maymon E., Hahn S. Disturbed fetomaternal cell traffic in preeclampsia // Obstet. Gynecol. – 1998. – V. 91. – P. 668–672.
60. Zhong X.Y., Laivuori J.C., Livingston O., Ylikorkala B.M., Sibai W., Holzgreve H. Elevation of both maternal and fetal Extracellular circulating deoxyribonucleic acid concentrations in the plasma of pregnant women with preeclampsia // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2001. – V. 184. – P. 414–419.
61. Hahn S., Holzgreve W. Fetal cells and cell-free DNA in maternal blood: new insight into pre-eclampsia // Hum. Reprod. Update. – 2002. – V. 8. – P. 501–508.
62. Leung T.N., Zhang J., Lau T.K., Njelm N.M., Lo Y.M.D. Maternal plasma fetal DNA as a marker for preterm labour // Lancet. – 1999. – V. 352. – P. 1904–1905.
63. Bianchi D.W. Circulating fetal DNA: its origin and diagnostic potential – a review // Placenta. – 2004. – V. 25, Suppl. A. Trophoblast Research. – V. 18. – P. 93–101.
64. Канышкова Т.Г., Семенов Д.В., Власов А.В., Хлиманков Д.Ю., Барановский А.Г., Щипицын М.В., Ямковой В.И., Бунева В.Н., Невинский Г.А. ДНК- и РНК-гидролизующие антитела из молока человека и их возможная биологическая роль // Молек. биол. – 1997. – Т. 31, № 6. – С. 1082–1091.
65. Кит Ю.Я., Семенов Д.В., Канышкова Т.Г., Кулигина Е.В., Романникова И.В., Морозова О.В., Рихтер В.А. Секреторные иммуноглобулины А молока человека обладают сродством к олигонуклеотидам и нуклеиновым кислотам // Биохимия. – 1999. – Т. 64, Вып. 1. – С. 52–59.
66. Бунева В.Н., Кудрявцева А.Н., Гальвита А.В., Дубровская В.В., Хохлова О.В., Калинина И.А., Галенок В.А., Невинский Г.А. Динамика уровня нуклеазной активности

антител крови женщины во время беременности и лактации // Биохимия. – 2003. – Т. 63, Вып. 8. – С. 1088–1100.

Поступила в редакцию
28.08.06

Туаева Наталья Олеговна – научный сотрудник лаборатории биохимии нуклеиновых кислот при кафедре биохимии Казанского государственного университета.

E-mail: *Natalya.Tuaeva@ksu.ru*

Абрамова Зинаида Ивановна – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией биохимии нуклеиновых кислот Казанского государственного университета.

E-mail: *Zinaida.Abramova@ksu.ru*

Мустафина Диана Маратовна – студент биолого-почвенного факультета Казанского государственного университета.

E-mail: *danjusha@bk.ru*