

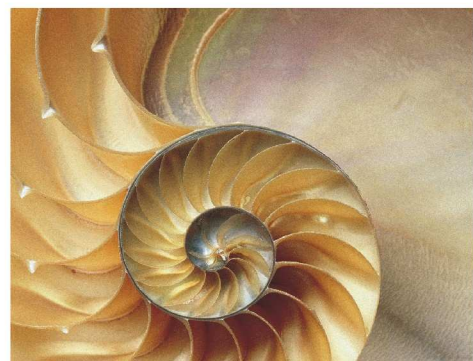
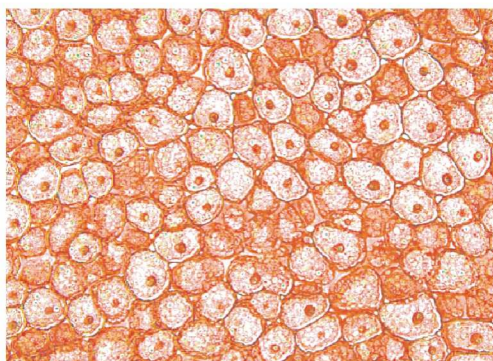
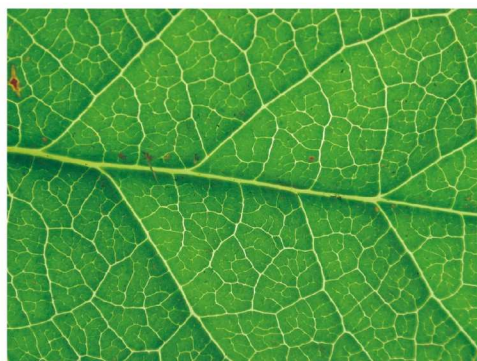


БИОЛОГИЯ НАУКА XXI ВЕКА

СБОРНИК ТЕЗИСОВ

18

Международная
Пушинская
школа-конференция
молодых ученых



2014

**БЛОКАДА «ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО АНИОННОГО ПУНКТА»
АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ ПРОИЗВОДНЫМИ 6-МЕТИЛУРАЦИЛА
КАК СПОСОБ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

**Зуева И.В.^{1,2}, Петухова Е.А.³, Петров К.А.^{1,2}, Мухамедьяров М.А.⁴, Зобов В.В.²,
Семенов В.Э.², Никольский Е.Е.^{1,2}, Резник В.С.²**

¹ФГБУН Казанский институт биохимии и биофизики КазНЦ РАН; ²ФГБУН Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН; ³ФГАОУ ВПО Казанский (Приволжский) федеральный университет; ⁴ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

zueva.irina.vladimirovna@gmail.com

Основой терапии болезни Альцгеймера (БА) в настоящее время являются ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ). Но применение существующих препаратов не влияет на патогенез болезни, а оказывает лишь симптоматическое действие. Известно, что ингибиторы, связывающиеся в районе так называемого «периферического анионного пункта» АХЭ способны уменьшить агрегацию бета-амилоида. Однако данное утверждение справедливо только для условий *in vitro* ввиду неспособности известных блокаторов ПАП преодолевать гематоэнцефалический барьер, либо их крайней токсичности *in vivo*. Согласно ранее полученным данным, представители нового класса ингибиторов АХЭ – алкиламмониевые производные 6-метилурацила способны уменьшать активность ацетилхолинэстеразы за счет связывания с ПАП. Целью работы являлась оценка эффективности блокаторов ПАП АХЭ на основе соединения № 35 (производного 6-метилурацила) для терапии болезни Альцгеймера. Оценка способности соединения № 35 улучшать рабочую память проведена в условиях фармакологической (скополаминовой) модели БА в Т-лабиринте. Оценивались дозы 1 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг и 15 мг/кг при внутривенном введении. В условиях данной модели эффективная для коррекции нарушений памяти доза соединения № 35 составила 5 мг/кг. Дальнейшее исследование влияния полученной дозы на параметры пространственной памяти, количество и площадь амилоидных бляшек в головном мозге произведено на трансгенных мышах с генетической моделью БА. Параллельно проведены эксперименты с традиционным для терапии БА ингибитором АХЭ – донепезилом. При введении соединения № 35 (5 мг/кг, в/б) восстанавливается рабочая память трансгенных мышей до уровня животных дикого типа, что сопоставимо с эффектом донепезила (0.75 мг/кг, в/б). Окрашивание гиппокампа и коры головного мозга на амилоидные бляшки показало достоверное снижение их количества и площади в зубчатой извилине (DG), зоне СА3 гиппокампа и коре головного мозга. Таким образом, под влиянием соединения № 35 в дозе 5 мг/кг (в/б) улучшается рабочая память трансгенных мышей в Т-лабиринте; снижается количество и площадь амилоидных бляшек в головном мозге.

**ПИЛОТНАЯ ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ КОМПОНЕНТОВ NFE2L-КАСКАДА В
ЛЕЙКОЦИТАХ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ГЕСТОЗЕ**

**Золотухин П.В., Лебедева Ю.А., Кузьминова О.Н., Беланова А.А.,
Коринфская С.А., Чмыхало В.К.**

ФГАОУ ВПО Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

p.zolotukhin@gmail.com

Тяжелый гестоз - одно из самых частых и опасных осложнений беременности, развивающееся с частотой от 0.4 до 2.8% в развитых странах и до 10% в развивающихся (Borekx et al., 2006). В России частота развития тяжелого гестоза в 2012 году составила 17.5% (Росстат). Несмотря на огромные усилия по всему миру, направленные на изучение и лечение этой патологии, она по-прежнему является основной причиной материнской и детской смертности (Tranquilli, Landi, 2010). Более полувека назад было показано, что тяжелый гестоз сопровождается окислительным стрессом, но до сих пор регуляторная основа наблюдаемых метаболомных сдвигов остается неизвестной. Благодаря интерактоме окислительного статуса сегодня становится возможной адресная проверка наиболее информативных и эффективных

маркеров, которые потенциально могут помочь в определении клеточной патофизиологии тяжелого гестоза.

Целью настоящего исследования стало изучение экспрессии генов каскада NFE2L-факторов в лейкоцитах периферической крови женщин с тяжелым гестозом.

В настоящем пилотном исследовании приняли участие 5 женщин с беременностью, осложненной тяжелым гестозом, и 5 женщин с физиологическим течением беременности на сроке 38-40 недель гестации. Исследование выполнено с соблюдением норм биоэтики. У всех женщин кровь забиралась перед операцией кесарева сечения. Методом полуколичественной ОТ-ПЦР в образцах крови изучалась экспрессия NFE2L2, NFE2L1, PRDX6, NQO1, SOD3 с нормализацией по GAPDH.

В группе женщин с тяжелым гестозом экспрессия NFE2L1, и NFE2L2 была снижена, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). При этом гены-мишени NFE2L2/NFE2L1 или экспрессировались очень слабо (настолько, что они были неприменимы из-за ошибки типа «низкого транскрипционного сигнала»), или не отличались по уровню экспрессии, как в случае PRDX6. При этом соотношение PRDX6/NFE2L2 было в 2.8 раз выше у женщин с тяжелым гестозом, что указывает на возможную активацию каскада NFE2L2 при тяжелом гестозе, т.е. на наличие инициаторного сигнала - гиперпродукции активных форм кислорода.

Таким образом, несмотря на ограничения настоящего пилотного исследования, связанное с отсутствием множественной конкурентности между NFE2L2-зависимыми факторами из-за низкого уровня сигнала от большинства мишеней каскада NFE2L-факторов и малым количеством образцов, нами выявлено значительное снижение экспрессии сразу двух чрезвычайно важных антиоксидантных транскрипционных факторов - NFE2L2 и NFE2L1. Нарушение экспрессии этих факторов при тяжелом гестозе требует более масштабной проверки и дальнейшего изучения.

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА β -КАТЕНИНА (CTNNB) В ЖИДКОСТНЫХ ОБРАЗЦАХ ДИФФЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Зима А.П.¹, Исаева А.В.¹, Саприна Т.В.¹, Березкина И.С.¹, Латыпова В.Н.¹,
Касоян К.Т.², Рязанцева Н.В.¹**

¹ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, Томск; ²ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

seneann@mail.ru

Wnt/ β -катенин сигнальный путь является одним из фундаментальных механизмов, который отвечает за клеточную пролиферацию, клеточную дифференцировку и тканевой гомеостаз, и его дезрегуляция может лежать в основе опухолевой трансформации клеток. Активация осуществляется белками семейства Wnt. Связывание Wnt белка с мембранными рецепторами Fzd и LRP5/6 и белком Dvl, высвобождает β -катенин из белкового комплекса. Итогом является активация транскрипции генов-мишеней β -катенина, усиливающие пролиферацию клеток. Экспрессия гена β -катенина (CTNNB) увеличена при многих злокачественных новообразованиях и возможно имеет прогностическое значение.

Цель данного исследования состояла в изучении экспрессии гена β -катенина (CTNNB) при дифференцированном раке щитовидной железы (папиллярный рак, фолликулярный рак).

Материалы и методы: Материалом исследования служили аспираты, полученные путем тонкоигольной аспирационной биопсии ткани щитовидной железы под контролем УЗИ от 17 пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы. Часть материала была использована для приготовления традиционных цитологических мазков, остатки материала из иглы были помещены в жидкий стабилизирующий раствор «CYTO-FAST Solution». Для количественного определения уровня мРНК гена β -катенина (CTNNB) использовали метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Результаты выражали в условных единицах (отношение числа циклов амплификации исследуемого гена к количеству циклов амплификации гена «домашнего хозяйства»). Полученные результаты были соотнесены с заключениями традиционного цитологического анализа, жидкостной цитологии и гистологического заключения.