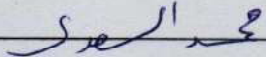


Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ  
КАФЕДРА МИКРОБИОЛОГИИ

Направление подготовки: 06.04.01– Биология

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ  
ВЛИЯНИЕ ХЛОРАМФЕНИКОЛА И ДОКСИЦИЛИНА НА  
АКТИВНОСТЬ NLRP3 ИНФЛАММАСОМЫ НА МОДЕЛИ РАКА  
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Студент 2 курса


" 6 " мая 2020 г.  (М. Алсаади)

Научные руководители

к.б.н., с.н.с.


" 8 " мая 2020 г.  (Г. Тезджан)

д.б.н., профессор

" 8 " мая 2020 г.  (А.А. Ризванов)

Заведующий кафедрой

д.б.н., профессор

" 8 " мая 2020 г.  (В.М. Чернов)

Казань–2020

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	4
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	6
<b>1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	8
1.1 Рак предстательной железы .....	8
1.1.1 Симптомы .....	8
1.1.2 Диагностика.....	9
1.1.3 Лечение .....	10
1.1.4 Молекулярные пути развития рака предстательной железы .....	11
1.1.5 Роль сигнального пути NFκB в развитии рака предстательной железы.....	11
1.2 Инфламмасома.....	14
1.2.1 Инфламмасы семейства NLR .....	15
1.2.2 NLRP3- инфламмасома .....	16
1.2.3 Роль инфламмасы NLRP3 в развитии рака предстательной железы .....	17
1.3 Антибиотики.....	18
1.3.1 Антибиотикотерапия рака предстательной железы .....	20
1.3.2 Доксициклин.....	21
1.3.3 Хлорамфеникол .....	22
<b>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ</b> .....	25
<b>2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ</b> .....	25
2.1 Клеточные линии, условия культивирования.....	25
2.2 Обработка клеток .....	25
2.3 Анализ пролиферации клеток в реальном времени.....	26
2.4 Анализ жизнеспособности клеток с помощью окрашивания Annexin V ..	26
2.5 Выделение РНК .....	27

2.6 Реакция обратной транскрипции .....	28
2.7 ПЦР в реальном времени .....	29
2.8 Вестерн-блоттинг .....	30
2.9 Иммуноферментный анализ .....	32
2.10 Анализ секреции цитокинов и хемокинов .....	33
2.11 Статистический анализ .....	33
<b>3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ .....</b>	<b>34</b>
3.1 Влияние антибиотиков на пролиферацию клеток .....	34
3.2 Влияние антибиотиков на жизнеспособность клеток .....	36
3.3 Влияние антибиотиков на уровни экспрессии NLRP3 инфламмасома-ассоциированных генов .....	37
3.4 Влияние доксицилина и хлорамфеникола на секрецию цитокинов .....	41
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>49</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>50</b>

## ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенной формой рака у мужчин и второй по значимости причиной смерти. Хроническое воспаление играет важную роль в развитии РПЖ. Некоторые стимулы, такие как рефлюкс мочи, бактериальные или грибковые инфекции, активируют провоспалительные цитокины, опосредованные инфламмосомами, и способствуют развитию хронического воспаления и

NLRP3-инфламмосома представляет собой белковый комплекс, который является одним из основных компонентов функций иммунной системы, активирующих синтез воспалительных цитокинов, IL-1 $\beta$  и IL-18, в Известно, что повышенные уровни IL-1 $\beta$  способствуют прогрессированию РПЖ и способствуют метастазированию [Dinarello, 2009]; [Apte, Voronov, 2017]; [Voronov *et al.*, 2013]. Кроме того, было показано, что гипоксия может способствовать развитию РПЖ путем прайминга праймирования NLRP3 – инфламмосомы [Panchanathan *et al.*, 2016].

Недавние исследования показали, что некоторые антибиотики могут модулировать активность NLRP3 – инфламмосомы опосредованно через Доксициклин и хлорамфеникол являются антибиотиками, которые используются во время лечения РПЖ для предотвращения инфекций. Доксициклин используется для снижения уровней простат-специфического антигена (ПСА) в восприимчивых к РПЖ случаях, чтобы отличить их от простатита. Кроме того, хлорамфеникол является антибиотиком, широко используемым для лечения ряда бактериальных инфекций. Однако влияние доксициклина и хлорамфеникола на активацию NLRP3-инфламмосомы при РПЖ в основном остается неизвестным. Поэтому в этом исследовании мы исследовали влияние доксициклина и хлорамфеникола *in vitro* на регуляцию NLRP3 в клетках PC3.

**Цель** настоящей работы заключается в исследовании влияния доксициклина и хлорамфеникола *in vitro* на регуляцию NLRP3 в РПЖ.

**Задачи** работы :

1. Выявить влияние доксициклина и хлорамфеникола на пролифрацию клеток в реальном времени с использованием биосенсорной системы анализа клеток xCELLigence (ACEA Biosciences, США);
2. Выявить влияние доксициклина и хлорамфеникола на жизнеспособность клеток методом проточной цитометрии с помощью окрашиванием аннексином V;
3. Анализ экспрессии мРНК NLRP3, pro-CASP1, Pro-IL1 $\beta$  и Pro-IL18 обработанных доксициклином и хлорамфениколом клетках методом ПЦР-РВ;
4. Анализ экспрессии белка NLRP3 в обработанных клетках РС3 методом иммуноблоттинга;
5. Выявить влияние доксициклина и хлорамфеникола на секрецию IL-1 $\beta$  и IL-18 методом ИФА;
6. Выявить влияние доксициклина и хлорамфеникола на секрецию цитокинов и хемокинов методом мультиплексного анализа.





## СПРАВКА

### о результатах проверки текстового документа на наличие заимствований

#### Проверка выполнена в системе Антиплагиат.Структура

Автор работы	Алсаади Мохаммад
Подразделение	
Тип работы	Выпускная квалификационная работа
Название работы	Влияние хлорамфеникола и доксицилина на активность NLRP3 инфламмосомы на модели рака предстательной железы.pdf
Название файла	мохаммад Диссертация.pdf
Процент заимствования	15.86 %
Процент самоцитирования	0.00 %
Процент цитирования	0.75 %
Процент оригинальности	83.39 %
Дата проверки	16:41:00 25 мая 2020г.
Модули поиска	Модуль поиска ИПС "Адилет"; Модуль выделения библиографических записей; Сводная коллекция ЭБС; Коллекция РГБ; Цитирование; Модуль поиска переводных заимствований; Модуль поиска переводных заимствований по elibrary (EnRu); Модуль поиска переводных заимствований по интернет (EnRu); Модуль поиска переводных заимствований по Wiley (RuEn); Коллекция eLIBRARY.RU; Коллекция ГАРАНТ; Модуль поиска Интернет; Модуль поиска "КПФУ"; Коллекция Медицина; Модуль поиска перефразирований eLIBRARY.RU; Модуль поиска перефразирований Интернет; Коллекция Патенты; Модуль поиска общеупотребительных выражений; Кольцо вузов; Коллекция Wiley
Работу проверил	Бабынин Эдуард Викторович ФИО проверяющего
Дата подписи	25.05.2020 Подпись проверяющего

Чтобы убедиться  
в подлинности справки,  
используйте QR-код, который  
содержит ссылку на отчет.



Ответ на вопрос, является ли обнаруженное заимствование  
корректным, система оставляет на усмотрение проверяющего.  
Предоставленная информация не подлежит использованию  
в коммерческих целях.