

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ
КАФЕДРА ЗООЛОГИИ И ОБЩЕЙ БИОЛОГИИ
Направление подготовки 06.03.01 Биология

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
КАЮМОВА РАМИЛЯ МАРАТОВНА

**БЛОКАТОРЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО АНИОННОГО САЙТА
АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ НА ОСНОВЕ ПИРИМИДИНА В
КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВА СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

Работа завершена:

« 28 » мая 2019 г.  (Р. М. Каюмова)

Работа допущена к защите:

Научный руководитель

Кандидат биологических наук, доцент

« 28 » мая 2019 г.  (К. А. Петров)

Заведующий кафедрой

Кандидат биологических наук, доцент

« 29 » мая 2019 г.  (Р. М. Сабиров)

Казань – 2019

РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа состоит из 56 страниц, включает 22 рисунка и 8 таблиц. Список литературы включает 32 источника, из которых 28 на иностранном языке.

Ключевые слова: ацетилхолинэстераза, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, болезнь Альцгеймера, амилоидные депозиты.

Объект исследования: производные пиримидинов, синтезированные в ИОФХ имени А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН.

Целью работ являлось: исследование эффективности соединений-лидеров в отношении терапии симптомов болезни Альцгеймера.

В результате выполнения данной квалификационной работы исследована эффективность трех новых соединений в отношении терапии симптомов болезни Альцгеймера. Исследуемые соединения с лабораторными шифрами С76, С82 и С117 показали способность угнетать активность ацетилхолинэстеразы в наномолярном диапазоне концентраций. Было показано, что токсичность данных соединений на два порядка ниже токсичности используемых в клинике антихолинэстеразных препаратов. Для С76 в дозе 5 мг/кг при внутривентральном способе введения показана способность купировать симптомы нарушения пространственной памяти в условиях скополаминовой модели болезни Альцгеймера, однако на генетической модели заболевания данное соединение оказалось не эффективно. С82 показало свою эффективность как в условиях фармакологической, так и генетической модели болезни в дозе 10 мг/кг. С117 в дозах 1 и 10 мг/кг способно восстанавливать нарушения пространственной памяти у трансгенных мышей с болезнью Альцгеймера, в отличие от донепезила, достоверно уменьшая количество бета-амилоидных отложений в головном мозге.

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | 5 |
| ВВЕДЕНИЕ | 6 |
| 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 8 |
| 1.1 Общие сведения о болезни Альцгеймера | 8 |
| 1.2 Клинические проявления | 9 |
| 1.3 Патогенез..... | 11 |
| 1.4 Лечение болезни Альцгеймера | 15 |
| 1.4.1 Ингибиторы ацетилхолинэстеразы | 15 |
| 1.4.2 Ингибиторы NMDA-рецепторов | 17 |
| 1.4.3 Нелекарственные методы лечения | 18 |
| 1.5 Моделирование болезни Альцгеймера на животных | 18 |
| 1.5.1 Фармакологическая модель болезни Альцгеймера | 19 |
| 1.5.2 Генетическая модель болезни Альцгеймера | 20 |
| ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ | 21 |
| 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ | 21 |
| 2.1 Используемые вещества | 21 |
| 2.2 Биохимическое исследование способности ингибировать активность холинэстераз | 21 |
| 2.3 Исследование влияния на пространственную память..... | 21 |
| 2.3.1 Экспериментальные животные и их содержание | 21 |
| 2.4 Определение острой токсичности | 25 |
| 2.5 Исследование пространственной памяти в Т-лабиринте..... | 26 |
| 2.6 Исследование влияния на выработку условного рефлекса пассивного избегания | 27 |

| | |
|---|-----------|
| 2.7 Оценка количества амилоидных отложений у мышей с генетической моделью болезни Альцгеймера | 29 |
| 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ | 31 |
| 3.1 Исследование антихолинэстеразной активности и токсичности соединений..... | 31 |
| 3.2 Изучение эффективности исследуемых соединений в условиях модели болезни Альцгеймера..... | 32 |
| 3.2.1 Исследование эффективности терапии С76 в условиях фармакологической модели на мышах | 32 |
| 3.2.2 Результаты исследования эффективности терапии С76 в условиях генетической модели на мышах | 36 |
| 3.2.3 Результаты исследования эффективности терапии С82 в условиях фармакологической модели на мышах | 39 |
| 3.2.4 Результаты исследование эффективности терапии С82 в условиях генетической модели на мышах | 42 |
| 3.2.5 Результаты исследование эффективности терапии С117 в условиях фармакологической модели на мышах | 45 |
| 3.2.6 Результаты исследование эффективности терапии С117 в условиях генетической модели на мышах | 46 |
| 3.2.7 Результаты исследование эффективности терапии С117 в условиях фармакологической модели на крысах | 48 |
| 3.3 Результаты исследования влияния С117 на количество амилоидных отложений у мышей с генетической моделью болезни Альцгеймера..... | 50 |
| ВЫВОДЫ..... | 52 |
| СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ | 53 |

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день в большинстве развитых стран мира наблюдается рост хронических нейродегенеративных заболеваний. Одним из наиболее часто встречающихся заболеваний центральной нервной системы у лиц пожилого возраста является болезнь Альцгеймера (БА). Пока не достигнуто полного понимания причин болезни Альцгеймера. Ведущая роль в патогенезе придается гиперпродукции токсического бета-амилоидного пептида (А β), который приводит к гибели нейронов головного мозга. Сокращение продукции А β и разрушение его высокотоксичных форм являются наиболее перспективными подходами в разработке новых средств для патогенетической терапии БА. Однако, к сожалению, в настоящее время такие лекарственные средства еще не обнаружены.

На данный момент наиболее эффективны подходы, основанные на терапии симптомов БА. Эти подходы направлены на компенсацию холинергического дефицита, который играет ведущую роль в патогенезе нарушений памяти и когнитивных функций при БА. Для этой цели используются ингибиторы фермента ацетилхолинэстеразы (АХЭ). В настоящее время существуют предпосылки считать, что ингибиторы фермента АХЭ способны оказывать влияние как на симптоматику, так и на патогенез заболевания, уменьшая агрегацию бета-амилоидного пептида.

В ИОФХ имени А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН среди библиотеки синтезированных производных пиримидинов было выбрано несколько соединений, способных ингибировать АХЭ в наномолярном диапазоне концентраций. Целью данной работы стало исследование эффективности соединений-лидеров в отношении терапии симптомов болезни Альцгеймера.

В соответствии с целью были поставлены следующие задачи:

1. Изучить способность исследуемых соединений ингибировать ацетил- и бутирилхолинэстеразу в условиях *in vitro*;

2. Исследовать острую токсичность выбранных соединений;
3. Исследовать эффективность симптоматической терапии болезни Альцгеймера в условиях фармакологической и генетической моделей данного заболевания на мышах и крысах;
4. Исследовать влияния соединений-лидеров на количество амилоидных депозитов в коре головного мозга животных с болезнью Альцгеймера.

ВЫВОДЫ

1. Исследуемые соединения с лабораторными С76, С82 и С117 показали способность угнетать активность ацетилхолинэстеразы в наномолярном диапазоне концентраций, в то время как, активность бутирилхолинэстеразы угнетается данными соединениями миллимолярном диапазоне концентраций;
2. Токсичность исследуемых соединений на два порядка ниже токсичности используемых в клинике антихолинэстеразных препаратов.
3. С76 в дозе 5 мг/кг при внутривенном способе введения купирует симптомы нарушения пространственной памяти в условиях скополаминовой модели болезни Альцгеймера, однако на генетической модели заболевания данное соединение оказалось не эффективно.
4. С82 показало свою эффективность как в условиях фармакологической, так и генетической модели болезни в дозе 10 мг/кг.
5. С117 в дозах 1 и 10 мг/кг восстанавливает нарушения пространственной памяти у трансгенных мышей с болезни Альцгеймера, достоверно уменьшая количество бета-амилоидных отложений в головном мозге.
6. При использовании дозы в 10 мг/кг С117 показало способность восстанавливать нарушения пространственной памяти в условиях фармакологической модели болезни на крысах в тесте УРПИ.