

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

ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ

КАФЕДРА ГЕНЕТИКИ

Направление: 06.03.01 (ОКСО 020400.62) – биология

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

Дипломная работа

**ГЛИАЛЬНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ  
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

Работа завершена:

" 4 " июня 2022 г.



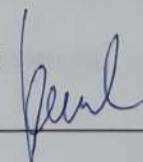
(М. А. Голубенко)

Работа допущена к защите:

Научный руководитель:

к.б.н., преподаватель кафедры генетики

" 4 " июня 2022 г.




(К. В. Китаева)

Заведующий кафедрой:

д.б.н., доцент

" 6 " июня 2022 г.



(А. Р. Каюмов)

Казань–2022

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	3
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	6
<b>1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	9
1.1 Боковой амиотрофический склероз как хроническое нейродегенеративное заболевание .....	9
1.1.1 Поражаемые при БАС структуры .....	9
1.1.2 Клиническая картина и диагностика БАС .....	9
1.1.3 Эпидемиология БАС.....	11
1.1.4 Патогенез БАС .....	11
1.1.5 Генетика и патофизиология БАС .....	13
1.1.6 Экспериментальные модели БАС .....	14
1.2 Роль глиальных клеток в патогенезе БАС.....	15
1.2.1 Роль микроглии в развитии БАС.....	16
1.2.2 Роль астроцитов в развитии БАС .....	19
1.2.3 Роль олигодендроцитов и NG2-глии при БАС .....	21
1.3 Роль иммунной системы в патогенезе БАС .....	22
1.3.1 Специфичность иммунной системы. Врождённый и адаптивный виды иммунитета .....	22
1.3.2 Вклад нейровоспаления в прогрессирование БАС.....	23
1.3.3 Периферические моноциты и макрофаги при БАС .....	23
1.3.4 Т- и В-лимфоциты при БАС .....	24
1.3.5 Антитела при БАС .....	27
1.3.5 Аутоиммунный компонент БАС .....	28

1.4	Терапевтические подходы в лечении БАС.....	29
1.4.1	Болезнь-модифицирующая терапия.....	29
1.4.2	Симптоматическая терапия .....	29
1.4.3	Регенерация нервной ткани и клеточная терапия .....	29
	<b>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ .....</b>	<b>31</b>
<b>2</b>	<b>МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....</b>	<b>31</b>
2.1	Объект исследования.....	31
2.2	Прижизненная фиксация нервных тканей.....	31
2.3	Изготовление срезов методом криотомии.....	32
2.4	Иммуногистохимия.....	32
2.5	Исследование препаратов методом иммунофлюоресцентной конфокальной микроскопии.....	33
2.6	Подсчет клеток.....	33
2.7	Статистический анализ.....	34
<b>3</b>	<b>РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....</b>	<b>35</b>
3.1	Результаты .....	35
3.1.1	Изменение экспрессии глиальных маркеров на разных стадиях прогрессирования БАС.....	35
3.1.2	Количественные изменения глиальных клеток по мере развития заболевания.....	39
3.2	Обсуждение .....	44
	<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>49</b>
	<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ .....</b>	<b>50</b>



## ВВЕДЕНИЕ

Боковой амиотрофический склероз – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, приводящее к мышечной атрофии, дыхательной недостаточности и, спустя непродолжительный период времени, к неизбежному летальному исходу.

Во всем мире ежегодно это заболевание диагностируется приблизительно у 2-3 человек на 100 000 населения, а распространенность составляет от 3 до 5 случаев на 100 000 [Al-Chalabi et al., 2019]. Несмотря на то, что в большинстве случаев средний возраст начала заболевания составляет 55-65 лет, этот показатель варьирует, и в некоторых случаях боковой амиотрофический склероз диагностируют уже в подростковом возрасте. У большинства пациентов когнитивные функции не страдают по мере развития заболевания, что приводит к моральным страданиям ввиду неизбежности физической деградации и летального исхода. Вследствие потери двигательных функций, пациентам необходим ежедневный уход, с экономической точки зрения обходящийся в десятки миллионов долларов во всем мире.

Ещё одной проблемой является постановка диагноза на ранних стадиях, когда клинические признаки заболевания сомнительны и слабо выражены. В среднем постановка правильного диагноза занимает 11-12 месяцев и более, что является фатальным с точки зрения развития заболевания. Единственный одобренный к применению препарат, - Рилузол, - позволяющий продлить жизнь пациентов на 2-3 месяца, необходимо начать принимать на ранних стадиях заболевания, что является проблематичным в связи с трудностями диагностики [Paganoni et al., 2014].

Потенциально перспективным методом лечения считается клеточная терапия, приводящая к регенерации нервной ткани. При этом терапевтическая стратегия должна включать в себя как восстановление

гибнущих при заболевании мотонейронов, так и поддерживающую терапию для глиальных клеток.

Проведенные за последние десятилетия исследования выявили, что боковой амиотрофический склероз не является заболеванием, специфичным по отношению исключительно к мотонейронам. Для дегенерации мотонейронов важное значение имеют процессы, протекающих в соседних с ними клетках. В патогенезе участвуют глиальные клетки, что делает их потенциально эффективными терапевтическими мишенями. Так, многообещающие результаты показали эксперименты по трансплантации астроцитов и микроглиальных клеток.

Известно, что микроглиальные клетки могут играть нейропротекторную роль на ранних стадиях заболевания, но на более поздних – способствовать его прогрессированию, таким образом проявляя как про-, так и противовоспалительные свойства [Lyon et al., 2018]. Нейровоспаление и участие в этом процессе микроглии, что говорит об иммунном ответе, также являются интересной гипотезой, объясняющей специфическую гибель мотонейронов. Экспрессия мутантных белков в астроцитах, как показали исследования, также является необходимой для дегенерации мотонейронов [Yamanaka et al., 2008]. Олигодендроциты и их прекурсоры – клетки нейроглии 2 типа (NG2-клетки), - способствуют демиелинизации нервных волокон и разрушению мотонейронов [Philips et al., 2013].

Однако в большинстве исследований внимание уделяется конечной стадии заболевания, когда выяснить влияние глиальных клеток на начало заболевания и дисфункцию мотонейронов не представляется возможным. Подробная характеристика патологических процессов, происходящих на разных стадиях в организмах пациентов с боковым амиотрофическим склерозом и животных моделях этого заболевания, отвечающая на вопросы, когда, где и в какой степени реакции глиальных клеток и иммунной системы

связаны с развитием заболевания, обеспечивает понимание механизмов развития заболевания и эффективных терапевтических мишеней.

**Целью** работы являлось проанализировать участие клеток астроглии, микроглии, олигодендроглии и NG2-глии в сером веществе спинного мозга в развитии и прогрессировании бокового амиотрофического склероза на SOD1 мышинной модели.

В связи с этим были поставленные следующие задачи **задачи**:

- 1) Произвести патоморфологический анализ глиальных клеток в сером веществе спинного мозга на доклинической, клинической, терминальной стадиях заболевания и интактного контроля с использованием маркеров астроглии (GFAP+), микроглии (Iba1+), олигодендроглии (Olig2+) и NG2-глии (NG2+) методом иммуногистохимического флюоресцентного окрашивания.
- 2) Проанализировать динамику количественных изменений изучаемых типов глии по мере прогрессирования заболевания.



## СПРАВКА

Казанский (Приволжский) федеральный университет

о результатах проверки текстового документа на наличие заимствований

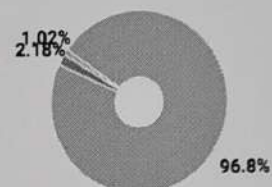
ПРОВЕРКА ВЫПОЛНЕНА В СИСТЕМЕ АНТИПЛАГИАТ.СТРУКТУРА

**Автор работы:** Голубенко Мария Алексеевна  
**Самоцитирование**  
**рассчитано для:** Голубенко Мария Алексеевна  
**Название работы:** ГЛИАЛЬНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ  
**Тип работы:** Дипломная работа  
**Подразделение:** Институт Фундаментальной Медицины и Биологии

### РЕЗУЛЬТАТЫ

ЗАИМСТВОВАНИЯ	2.18%
ОРИГИНАЛЬНОСТЬ	96.8%
ЦИТИРОВАНИЯ	1.02%
САМОЦИТИРОВАНИЯ	0%

ДАТА ПОСЛЕДНЕЙ ПРОВЕРКИ: 03.06.2022



**Модули поиска:** ИПС Адилет; Библиография; Сводная коллекция ЭБС; Интернет Плюс; Сводная коллекция РГБ; Цитирование; Переводные заимствования (RuEn); Переводные заимствования по eLIBRARY.RU (EnRu); Переводные заимствования по Интернету (EnRu); Переводные заимствования издательства Wiley (RuEn); eLIBRARY.RU; СПС ГАРАНТ; Модуль поиска "КПФУ"; Медицина; Диссертации НББ; Перефразирования по eLIBRARY.RU; Перефразирования по Интернету; Перефразирования по коллекции издательства Wiley; Патенты СССР, РФ, СНГ; СМИ России и СНГ; Шаблонные фразы; Кольцо вузов; Издательство Wiley; Переводные заимствования

**Работу проверил:** Бабынин Эдуард Викторович

ФИО проверяющего

**Дата подписи:** \_\_\_\_\_

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.