



УДК 575.117.5:577.25:615.076.9

ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ВПЛИВ ЦЕРЕБРАЛА ЗА УМОВ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦІЇ, ВИКЛИКАНОЇ ПОРУШЕННЯМ ФУНКЦІЇ ГЕНА *SWISS CHEESE* У *DROSOPHILA MELANOGASTER*

Н. П. Матійців¹, Х. А. Дронська¹, Н. М. Артимович¹, А. Н. Макаренко², Я. І. Черник¹

¹Львівський національний університет імені Івана Франка
вул. Грушевського, 4, Львів 79005, Україна

²Київський національний університет імені Т. Г. Шевченка
вул. Васильківська, 36, Київ 03022, Україна
e-mail: matiytsiv@yahoo.com

Встановлено, що лікарський засіб Церебрал (Ц) здійснює терапевтичний вплив при старінні особин *D. melanogaster* з нейродегенерацією, викликану порушенням функціонування гена *swiss cheese* (*sws*). Після застосування Ц покращилося виживання старих мутантів *sws^{offE}*. Порівняльний аналіз гістологічних зрізів тканини мозку старих 20-денних самців *sws^{offE}*, вирощених на стандартному живильному середовищі та на середовищі з додаванням Ц, встановив збереження мутантного фенотипу після застосування лікарського засобу. Проте пенетрантність нейродегенеративного фенотипу зменшилася на 10 %, і ця зміна корелює з підвищенням життєздатності старіючих особин. Для перевірки дії засобу в умовах функціональної нестачі *sws* у глії було створено функціональний нокаут гена *sws* у гліюцитах за допомогою *Gal4-UAS* системи. Генотип таких особин: *Repo-Gal4>UAS-sws-RNAi*. Аналіз цих особин виявив специфічний фенотип патології глії, а саме: значну вакуолізацію тканини мозку в ділянці переходу ламіни в ретину і медалу. Площа зон нейродегенерації особин з функціональним нокаутом гена *sws* у глії зменшилася на 34,5 % після лікування Ц і на 28,4 % після застосування його низькомолекулярної фракції (НМФЦ). Не виявлено суттєвих відмінностей у дії Ц і НМФЦ. Цей препарат може бути ефективним під час лікування патологій мозку з переважаючим пошкодженням гліальних клітин.

Ключові слова: нейродегенерація, *Drosophila melanogaster*, *swiss cheese*, *Gal4-UAS* функціональний нокаут, Церебрал.

ВСТУП

Кількість людей із нейродегенеративними захворюваннями зростає з кожним роком. За загальними оцінками, 44 млн осіб у всьому світі живуть із хворобою Альцгеймера. Оскільки для сучасної популяції характерне глобальне старіння, зберігається тенденція до збільшення числа хворих. За попередніми оцінками, до 2050 р. їхня кількість досягне 100 млн [1, 22]. Водночас розробляється недостатня кількість

препаратів для лікування нейродегенеративних захворювань, а 99,6 % ліків, випробуваних протягом 2002–2012 рр., виявилися неефективними [7]. Висока частота невдач диктує необхідність постійних нових розробок або ж повторних випробувань уже створених лікарських засобів, які можна трохи модифікувати й оцінити заново.

Ноотропи пептидної природи (такі як Церебралізін) виявляють позитивний терапевтичний ефект при нейродегенераціях різної природи – у клінічних випробуваннях при хворобі Альцгеймера [5], під час моделювання таупатій у мишей [20], при вивченні здатності до проліферації шваннівських клітин щурів [15] та ін. Це дає змогу припустити неспецифічний нейропротекторний вплив, який може застосовуватись у лікуванні нейродегенеративних розладів різного походження. Водночас молекулярні та клітинні механізми цього впливу залишаються невивченими, а розробка нових засобів, що імітують дію ендогенних нейротрофічних факторів, залишається актуальною.

Серед інших ноотропів є експериментальний лікарський засіб Церебрал (Ц). Це водорозчинна фракція пептидів (молекулярна маса до 7 000 Да), отримана з кори великих півкуль головного мозку ссавців після моделювання у них гострого аутогеморагічного інсульту [16]. Крім того, виділена низькомолекулярна фракція Церебралу (НМФЦ), яка містить пептиди з молекулярною масою 350–500 Да.

Безпеку й ефективність експериментальних лікарських засобів оцінюють з використанням модельних об'єктів. *Drosophila melanogaster* уже два десятиліття слугує для моделювання та вивчення багатьох захворювань людини, в тому числі нейродегенеративних [11, 13, 21]. Успішність і перспективність досліджень на дрозофілі пояснюється низкою переваг цього об'єкта, серед яких: високий ступінь гомології геномів людини і дрозофіли, консервативність клітинних механізмів і сигнальних шляхів, а також можливість оцінити вплив лікарських засобів як на клітинному, так і на організменому рівні.

Дедалі більшу увагу приділяють гліальним клітинам у вивченні механізмів нейродегенерації та у пошуку нейропротекторних терапевтичних підходів [6, 15]. Мозок мутантів *D. melanogaster* за геном *swiss cheese* (*sws*) характеризується гіперзакручуванням глії навколо нейронів, вакуолізацією і відмиранням нейронів шляхом апоптозу [12]. Нейродегенеративні зміни з'являються у мутантів у віці 3–4 днів зі значним прогресуванням дегенерації тканини мозку у процесі старіння особин. При цьому відмирають не тільки нейрони, але й гліальні клітини. Ген *sws* є не лише гомологом, але й функціональним ортологом гена нейропатії індукуючої естерази (NTE) ссавців, і функціонування його білкового продукту має клітинно-автономний ефект [12, 18, 19]. NTE ссавців є нейрональним, трансмембранним білком, який має серинестеразну активність [9]. Мутації в гені *PNPLA6*, який кодує NTE у людей, призводять до розвитку спастичної параплегії – спадкового захворювання, яке характеризується дегенерацією мотонейронів. Крім того, NTE ссавців є молекулярною мішенню органосфосфатів, які викликають повільну нейропатію у хребетних, котра морфологічно характеризується дегенерацією довгих аксонів центральної та периферичної нервової системи і клінічно проявляється у паралічі нижніх кінцівок [14]. NTE ссавців здатна деградувати EP-асоційований фосфатидилхолін до гліцерофосфохоліну в клітинах дріжджів і культурах клітин ссавців. Мутанти *sws* характеризуються підвищеним рівнем фосфатидилхоліну, а SWS, як і NTE ссавців, бере участь у регуляції гомеостазу ліпідів у мозку [19, 24]. Саме брак відповідної кількості білка в мембранах гліальних клітин може спричинити значні ушкодження тканин унаслідок порушення гомеостазу ліпідів.

Метою нашого дослідження було оцінити вплив лікарського засобу Церебрал на життєздатність і нейродегенеративні зміни в тканині мозку, зумовлені порушенням функції гена *swiss cheese* у старих особин *D. melanogaster*.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Нейродегенеративний мутант *sws^{offE}* і лінія дикого типу *Oregon-R* отримані з Bloomington Drosophila Stock Center (США). Для здійснення функціонального нокауту гена *sws* у гліальних клітинах за допомогою *Gal4-UAS* бінарної системи [2, 18] були використані такі лінії *D. melanogaster*: *w**, *P{UAS-swS-RNAi}* 3 (Vienna Drosophila RNAi Center) і драйверна *Repo-Gal4 / M3*, *Ser* (люб'язно надана Prof. Karl-Friedrich Fischbach).

Мух утримували в термостаті за температури 24–25 °С. Лікарські препарати вносили у стандартне живильне середовище для згодовування личинкам, концентрацію розраховували, виходячи з максимальної добової дози на одиницю ваги людини в перерахунку на 100 мл живильного середовища – 26 мкл / 100 мл.

Показники життєздатності визначали в серіях дослідів по 100 самців у кожному, оцінювали такі параметри: S75 – тривалість життя у днях, за яких залишалися живими 75 % особин; S50 – 50 %; S25 – 25 %; МТЖ – відповідає максимальній тривалості життя 90 % самців.

Гістологічні препарати головного мозку дрозофіли готували за стандартною методикою [10] й аналізували в ультрафіолетовому світлі на мікроскопі Loboval-3 Carl 2 Zeiss-Jena за збільшення 15×40. Пенетрантність фенотипу мутантів *sws^{offE}* визначали за відсотком особин, у яких виявлена вакуолізація тканини мозку; аналізували не менше 50 самців кожної групи. Вимірювання умовної площі вакуолей у тканині мозку трансгенних особин проводили за допомогою аналізу мікрофотографій у графічному редакторі Komras 13 portable-mini, який дає змогу обчислювати загальну кількість крапок виділеної ділянки на фотографії з подальшим автоматичним перекладом цього показника в міліметри, враховуючи розширення обробленого зображення. Аналізували не менше 10 особин кожної групи [4].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерної програми Excel (Microsoft, США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ І ЇХНЄ ОБГОВОРЕННЯ

Раніше, під час дослідження впливу експериментального лікарського препарату Мітохондрин-2, нами було з'ясовано, що терапевтичний ефект спостерігається тільки у разі застосування препарату для личинкового згодовування [4]. Тому, незважаючи на оцінку фенотипу в разі старіння, ми застосовували тільки такий метод згодовування препарату Ц.

Одним із проявів нейродегенеративного фенотипу в мутантів дрозофіли є значне зменшення життєздатності та тривалості життя. Так, для лінії *sws^{offE}* є характерним відмирання особин із перших днів після вильоту імаго, а до 4-го дня гине вже 25 % мутантів (S75), тоді як для лінії дикого типу *Oregon-R* притаманне плавне відмирання і більш тривалий період життєздатності (рис. 1). Після застосування Ц показники виживання лінії дикого типу істотно не змінилися, що свідчить про відсутність токсичного ефекту лікарського засобу. У той же час Ц значно поліпшив виживання старіючих особин *sws^{offE}*, не вплинувши на молодих мутантів (рис. 1). Наприклад, 75 % (S25) мутантів зазвичай гинуть до 7-го дня, а 90 % (МТЖ) до 15-го дня, однак після вживання Ц S25 становив 16 днів, а МТЖ збільшилася до 23.

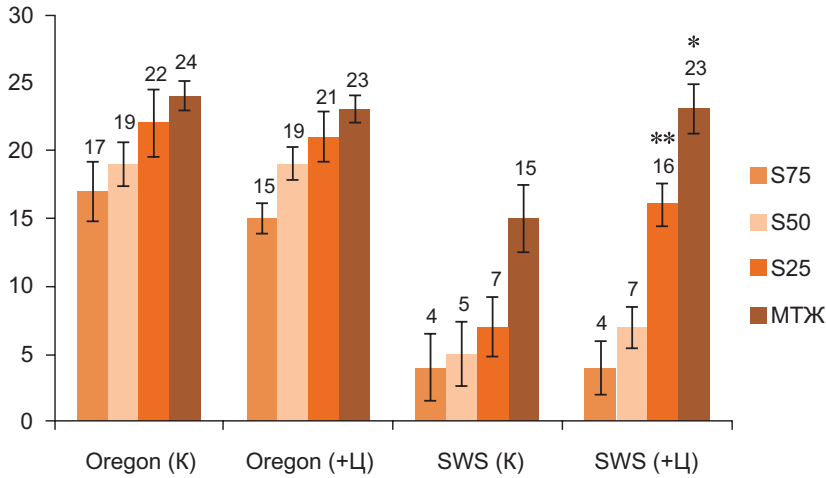


Рис. 1. Життєздатність (дні) мутантних особин *sws^{offE}* і лінії дикого типу *Oregon-R*, вирощених на стандартному живильному середовищі (K) і на середовищі з додаванням Церебралу (+Ц): S75 – тривалість життя 75 %; S50 – 50 %; S25 – 25 %; MTЖ – тривалість життя 90 % самців

Fig. 1. Viability (days) of *sws^{offE}* mutants and wild type individuals *Oregon-R* grown on a standard nutrient medium (K) and the medium with Cerebral addition (+Ц): S75 – life span 75%; S50 – 50%; S25 – 25%; MTЖ – life span 90% of males

За спадкової нейродегенерації і для людини, і для дрозофіли характерна неповна пенетрантність фенотипу [3, 17, 21]. Вивчення механізмів, задіяних у регуляції пенетрантності прояву таких патологій, може стати важливим внеском у пошук як терапевтичних, так і профілактичних засобів. Нейродегенеративний фенотип мутантів *sws^{offE}* проявляється у вакуолізації по всій тканині мозку, яка прогресує з віком (рис. 2, Б). Ми провели порівняльний аналіз гістологічних зрізів тканини мозку старих 20-денних самців *sws^{offE}*, вирощених на стандартному живильному середовищі й на середовищі з додаванням Ц. Прояв мутантного фенотипу не змінився після застосування лікарського засобу. Однак вихідна пенетрантність у мутантів *sws^{offE}* становила 79 %, а у пролікованих – 69 %. Зменшення пенетрантності фенотипу у старих особин на 10 % є значущою ($P(T \leq t) 0,05$) зміною і корелює з підвищенням життєздатності старіючих особин, які отримали Ц.

Відомо, що для гена *sws* характерна клітинно-специфічна експресія [18, 19]. Серед клітин мозку саме для гліоцитів функціонування *sws* є найбільш вагомим. У точкових мутантів за геном *sws* у всіх клітинах утворюється продукт із порушеною функцією, а в мозку відмирають як нейрони, так і гліоцити. Використання *Gal4-UAS* системи дає змогу створювати функціональне інгібування трансляції гена у певних тканинах або клітинах. Ми створили функціональний нокаут гена *sws* у гліоцитах для перевірки дії засобу Ц за умови функціональної нестачі *sws* виключно у глії. Мух необхідного генотипу (*Repo-Gal4>UAS-sws-RNAi*) отримували в першому поколінні після схрещування двох ліній: в одній під контролем UAS промотора містився конструкт сенс- і антисенс-кодуючої послідовності гена *sws* (*UAS-sws-RNAi*), а драйверна *Gal4* лінія (*Repo-Gal4*) забезпечувала активацію цього конструкту в гліоцитах. Контролем були особини F1 від схрещування драйверної лінії з диким типом (*Repo-Gal4/+*). Під час аналізу фенотипу тканини мозку мух *Repo-Gal4>UAS-sws-RNAi* з функціональним нокаутом гена *sws* у гліоцитах було виявлено специфічний фенотип патології

глії. А саме, в ділянці, яка відповідає переходу ламіни в ретину і медалу, де найбільша концентрація гліоцитів, виявлено значну вакуолізацію тканини мозку (рис. 2, *В*). У контрольних особин із генотипом *Repo-Gal4/+* спостерігали суцільну структуру тканини в цій ділянці мозку, як і у фенотипі дикого типу. Після застосування Ц у мух *Repo-Gal4> UAS-sws-RNAi* зберігалися специфічні нейродегенеративні утворення. Ми здійснили порівняльний аналіз площі зон дегенерації у тканині мозку 20-денних мух, утримуваних на стандартному середовищі (контроль), що вживали Ц і НМФЦ. Підрахували умовну площу вакуолей, аналізуючи мікрофотографії за допомогою графічного редактора Kompas 13 portable-mini, і виявили, що під впливом Ц і НМФЦ вона зменшилася на 34,5 і 28,4 % відповідно (рис. 3). Порівнявши вплив Ц і його НМФ, виявили, що різниця є статистично незначущою, тому можна стверджувати про однаковий ефект від Ц і НМФЦ.

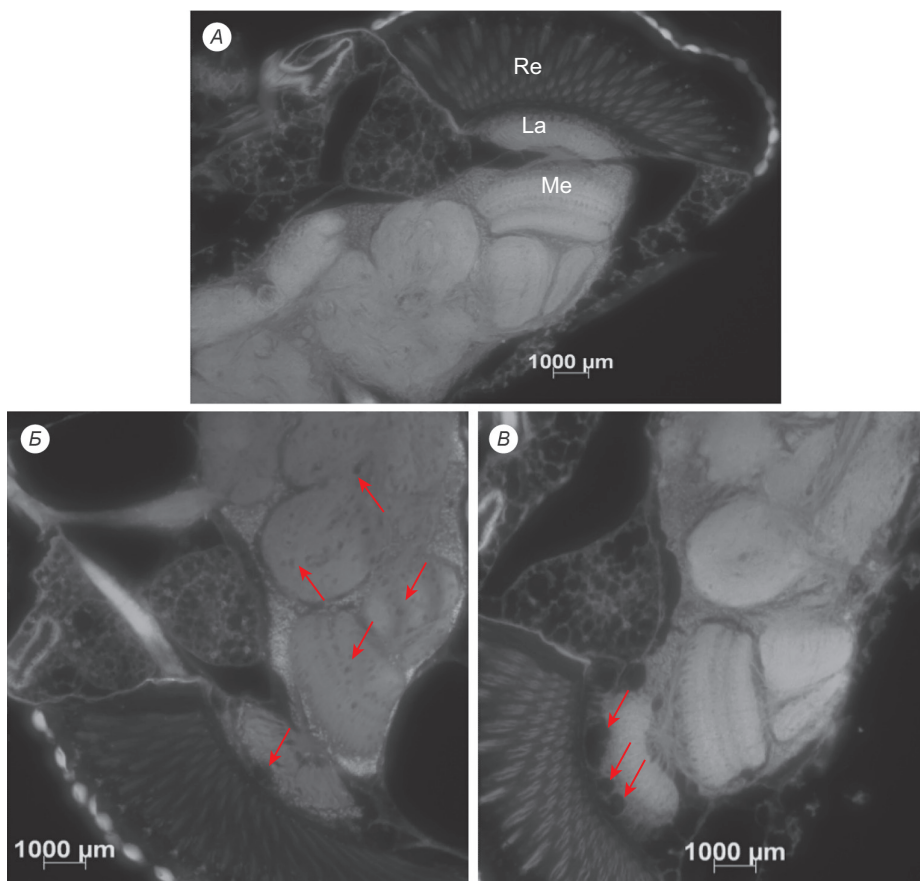


Рис. 2. Фенотип тканини мозку 20-денних особин *D. melanogaster*. *A* – дикого типу *Oregon-R*; *Б* – мутантної лінії *sws^{offE}*; *В* – особини з функціональним нокаутом гена *sws* у глії *Repo-Gal4> UAS-sws-RNAi*. *Re* – ретина, *La* – ламіна, *Me* – медала. Стрілки вказують на специфічні для кожного генотипу нейродегенеративні утворення (вакуолізація) тканини мозку

Fig. 2. Phenotype of brain tissue of 20 days old males *D. melanogaster*: *A* – wild type strain *Oregon-R*; *Б* – mutants *sws^{offE}*; *В* – flies with functional knockout of *sws* gene in glial cells *Repo-Gal4> UAS-sws-RNAi*. *Re* – retina, *La* – lamina, *Me* – medulla. The arrows indicate specific for each genotype neurodegenerative formation (vacuolization) of brain tissue

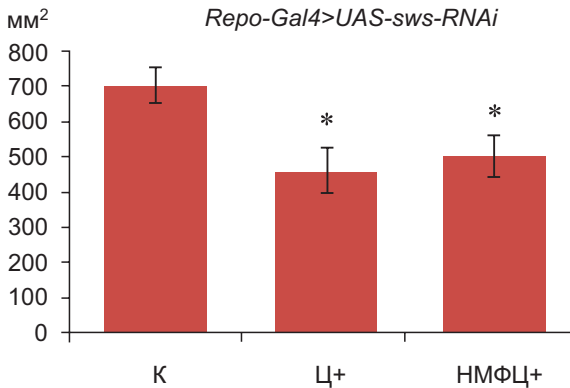


Рис. 3. Умовна площа зон дегенерації у тканині мозку особин *D. melanogaster* з функціональною інактивацією гена *sws* у гліальних клітинах у контролі (К), після згодування Церебралу (Ц+) і низькомолекулярної фракції Церебралу (НМФЦ+)

Fig. 3. Total areas of degeneration zones in brain tissue in individuals of *D. melanogaster* with functional knockout of *sws* gene in glial cells in control (K) and after feeding with Cerebral (Ц+) and low molecular fraction Cerebral (НМФЦ+) (arbitrary estimates, mm²)

Отже, Церебрал підвищує життєздатність старіючих мутантів *sws^{offE}*, зменшує у них пенетрантність нейродегенеративного фенотипу та сприяє зменшенню зон дегенерації у тканині мозку особин із функціональним нокаутом *sws* у глії. На підставі отриманих результатів можна припустити, що активною складовою Церебралу є його НМФ і що цей засіб чинить нейропротекторний ефект через підтримку гомеостазу гліальних клітин мозку.

Автори повідомляють, що конфлікту інтересів немає.

1. *Alzheimer's Association*. Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimers Dement**, 2012; 8: 131–168.
2. *Brand A. H., Perimon N.* Targeted Gene Expression as a Means of Altering Cell Fates and Generating Dominant Phenotypes. **Development**, 1993; 118: 401–415.
3. *Cauchi R. J., van den Heuvel M.* The fly as a model for neurodegenerative diseases: is it worth the jump? **Neurodegener Dis**, 2006; 6: 338–356.
4. *Chad M., Artymovych N., Makarenko O., Matiytsiv N.* Effects of Mitochondrin-2 on the Dynamics of Degeneration of Brain Tissues in *Drosophila* with an Altered Function of the *swiss cheese* Gene. **Neurophysiology**, 2014; 6: 455–460.
5. *Chen N., Yang M., Guo J.* et al. Cerebrolysin for vascular dementia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2013; 1: doi:10.1002/14651858.CD008900.pub2.
6. *Cicchetti F., Barker R.A.* The glial response to intracerebrally delivered therapies for neurodegenerative disorders: is this a critical issue? **Frontiers in Pharmacology**, 2014; 5: doi:10.3389/fphar.2014.00139.
7. *Cummings J., Morstorf T., Zhong K.* **Alzheimer's Research & Therapy**, 2014; 6(37)10. Available at: <http://alzres.com/content/6/4/37> (Accessed 3 July 2014).
8. *Glynn P.* Axonal degeneration and neuropathy target esterasen. **Arh. Hig. Rada. Toksikol.** 2007; 58: 355–358.
9. *Glynn P., Holton J., Nolan C.* et al. Neuropathy target esterase: immunolocalization to neuronal cell bodies and axons. **Neurosci**, 1998; 83: 295–302.
10. *Heisenberg M., Bohl K.* Isolation of anatomical brain mutants of *Drosophila* by histological means. **Naturforsch**, 1979; 34: 143–147.
11. *Kasai Y., Cagan R.* *Drosophila* as a tool for personalized medicine: a primer. **Per Med**, 2010; 7: 621–632.
12. *Kretschmar D., Hasan G., Sharma S.* et al. The *swiss cheese* mutant cause glial hyperwrapping and brain degeneration in *Drosophila*. **J. Neurosci**, 1997; 17: 7425–7432.
13. *Lee S., Bang J., Lee W., Cho K.* **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**. 2014; Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/967462> (Accessed 26 March 2014).

14. Lotti M. The pathogenesis of organophosphate polyneuropathy. **Crit. Rev. Toxicol**, 1992; 21: 465–487.
15. Lucas B., Pinkernelle J., Fansa H., Keilhoff G. Effects of cerebrolysin on rat Schwann cells *in vitro*. **Acta Histochem**, 2014; 116: 820–830.
16. Makarenko A.N., Vasil'eva I.G. Neuroactivating mechanism of action of the new trophicotropic drug cerebral. **Експериментальна і Клінічна Фармакологія**. 2004; 67: 12–15.
17. Matiytsiv N., Chad M., Trush O. et al. Influence of the Mitochondrin-2 preparation on neurodegenerative phenotype *swiss cheese Drosophila melanogaster* mutants. **Clinical & Experimental Pathology**, 2011; 37: 158–161.
18. Mohylyak I., Matiytsiv N., Chernyk Ya. The influence of tissue specific inhibition of *sws* gene expression on *Drosophila melanogaster* compound eye formation. **Visnyk of the Lviv Univer. Ser. Biol**, 2013; 62: 117–125.
19. Mühlig-Versen M., da Cruz A. B., Tschäpe J. et al. Loss of Swiss cheese / neuropathy target esterase activity causes disruption of phosphatidylcholine homeostasis and neuronal and glial death in adult *Drosophila*. **J. Neurosci**, 2005; 25: 2865–2873.
20. Rockenstein E., Ubhi K., Trejo M. et al. Cerebrolysin™ efficacy in a transgenic model of tauopathy: role in regulation of mitochondrial structure. **BMC Neuroscience**, 2014; 15: 90: doi:10.1186/1471-2202-15-90.
21. Shcherbata G.R., Matiytsiv N.P., Chernik Ya.I., Maksymiv D.V. Chemically induced mutagenesis in *Drosophila melanogaster* with the purpose of mutants with brain changes obtaining. **Genetica**, 2004; 40: 1280–1285.
22. Thies W., Bleiler L. Alzheimer's Association: 2013 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimers Dement**, 2013; 9: 208–245.
23. Verkhatsky A., Parpura V., Pekna M. et al. Glia in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. **Biochem. Soc. Trans**, 2014; 42: 1291–1301.
24. Zaccheo O., Dinsdale D., Meacock P., Glynn P. Neuropathy target esterase and its yeast homologue degrade phosphatidylcholine to glycerophosphocholine in living cells. **J. Biol. Chem**, 2004; 279: 24024–24033.

THERAPEUTIC EFFECT OF CEREBRAL ON NEURODEGENERATION CAUSED BY ALTERED FUNCTIONING OF SWISS CHEESE GENE IN *DROSOPHILA MELANOGASTER*

N. P. Matiytsiv¹, K. A. Dronska¹, N. M. Artymovych¹,
A. M. Makarenko², Ya. I. Chernik¹

¹Ivan Franko National University of Lviv, 4, Hrushevskiyi St., Lviv 79005, Ukraine

²Taras Shevchenko National University of Kyiv, 36 Vasylykivska St., Kyiv 03022, Ukraine
e-mail: matiytsiv@yahoo.com

It was found that Cerebral medicine has a therapeutic effect on aging of *D. melanogaster* individuals with neurodegeneration caused by altered functioning of *swiss cheese* gene (*sws*). After Cerebral treatment survival of old mutants *sws*^{offE} was improved. Comparison of brain tissue histological sections of twenty days old males grown on standard nutrient medium and the medium with C. still showed manifestation of the mutant phenotype after application of the drug. However, penetrance of the neurodegenerative phenotype decreased by 10 % and this change correlated with an increase in the viability of aging individuals. We have created a functional knockout of *sws* gene in glial cells using Gal4-UAS system to test the effect of the drug in the conditions of shortage *sws* in glial cells. Genotype of such individual was *Repo-Gal4>UAS-sws-RNAi*. After analysis of these flies, we found specific pathology of glial phenotype,

namely: considerable vacuolization in brain tissue in the region of the transition lamina to retina and medulla. In individuals with functional knockout of *sws* in glia, size of neurodegeneration area decreased by 34.5 % after Cerebral treatment, and 28.4 % in case of using its low molecular weight fraction. No significant differences in the effects of Cerebral and its low molecular weight fraction were found. Our results allow to conclude that the active component of C is its low molecular weight fraction. This drug may be effective in treatment of brain pathologies with a primary damage of glial cells.

Keywords: neurodegeneration, *Drosophila melanogaster*, *swiss cheese*, *Gal4-UAS* functional inactivation, Cerebral.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ ЦЕРЕБРАЛА ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ ВЫЗВАННОЙ НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ГЕНА *SWISS CHEESE* У *DROSOPHILA MELANOGASTER*

Н. П. Матійців¹, Х. А. Дронская¹, Н. М. Артимович¹,
А. Н. Макаренко², Я. И. Черник¹

¹Львовский национальный университет имени Ивана Франко
ул. Грушевского, 4, Львов 79005, Украина

²Киевский национальный университет имени Т. Г. Шевченко
ул. Васильковская, 36, Киев 03022, Украина
e-mail: matiytsiv@yahoo.com

Установлено, что лекарственное средство Церебрал (Ц) оказывает терапевтическое влияние при старении особей *D. melanogaster* с нейродегенерацией, вызванной нарушением функционирования гена *swiss cheese* (*sws*). После применения Ц улучшилось выживание старых мутантов *sws^{offE}*. Сравнительный анализ гистологических срезов ткани мозга старых 20-дневных самцов *sws^{offE}*, выращенных на стандартной питательной среде и на среде с добавлением Ц, показал сохранение мутантного фенотипа после применения лекарственного средства. Однако пенетрантность нейродегенеративного фенотипа уменьшилась на 10 %, и это изменение коррелирует с повышением жизнеспособности стареющих особей. Для проверки действия средства в условиях функционального недостатка *sws* в глии был создан функциональный нокаут гена *sws* в глиоцитах с помощью *Gal4-UAS* системы. Генотип таких особей: *Repo-Gal4>UAS-sws-RNAi*. При анализе данных особей был обнаружен специфический фенотип патологии глии, а именно: значительная вакуолизация ткани мозга в области перехода ламины в ретину и медиалу. Площадь зон нейродегенерации особей с функциональным нокаутом гена *sws* в глии уменьшилась на 34,5 % после лечения Ц и на 28,4 % после применения его низкомолекулярной фракции (НМФЦ). Не обнаружены существенные отличия в воздействии Ц и НМФЦ. Этот препарат может быть эффективным при лечении патологий мозга с преимущественным повреждением глиальных клеток.

Ключевые слова: нейродегенерация, *Drosophila melanogaster*, *swiss cheese*, *Gal4-UAS* функциональный нокаут, Церебрал.

Одержано: 19.02.2015