

регионах России. В данной работе изучена динамика микроэлементов в органах и тканях перепелов в условиях аридной зоны Нижнего Поволжья. Описан их микроэлементный статус. Низкий уровень селена и йода в почвах и растениях Астраханской области хорошо коррелируется со слабой обеспеченностью органов и тканей этими элементами и оказывает негативное влияние на обеспеченность органов и тканей перепелов микроэлементами (Se, J, Co), а низкий уровень селена и йода в организме перепелов относительно аналогичных данных по перепелам из «эталонного» региона может служить одним из диагностических показателей дефицита этих микроэлементов в организме и является постоянно действующим стресс-фактором, способным вызывать скрытую форму комбинированного (Se, J) гипомикроэлементоза.

## DIAGNOSTICS OF THE HIDDEN FORM OF HIPOMICROELEMENT OF THE QUAILS

Polkovnichenko P.A., Polkovnichenko A.P., Vorobyov D.V., Vorobyov V.I.  
Summary

Today, the breeding of poultry, particularly quail, is of great importance for most regions of the Russian Federation, which are characterized by rapid growth, development and their productive qualities. And since this bird species has a high level of metabolism, the quail is very sensitive to a deficiency of physiologically important trace elements, especially during acclimatization in various biogeochemical regions of Russia. In this paper, the dynamics of microelements in organs and tissues of quails in the conditions of the arid zone of the Lower Volga region has been studied. Their micronutrient status is described. The low level of selenium and iodine in the soils and plants of the Astrakhan region correlates well with the poor supply of organs and tissues with these elements and has a negative impact on the availability of microelements (Se, J, Co) for organs and tissues of quails, and the low level of selenium and iodine in the quails similar data on quails from the "reference" region can serve as one of the diagnostic indicators of deficiency of these microelements in the body and is a constantly acting stress factor capable of causing a closed form of combined (Se, J) hypomicroelementosis.

DOI 10.31588/2413-4201-1883-236-4-159-164

УДК 615.277.3; 615.9

## ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОРАКОВОГО ДЕЙСТВИЯ СИНТЕТИЧЕСКОГО АНТИОКСИДАНТА НА КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ MCF-7

\*Сабитов М.Р. – млад. науч. сотр., \*Ахмадуллин Р.М. – к.х.н.,  
Мухаммадиев Р.С. - к.б.н., Идиятов И.И. - к.б.н., Валиуллин Л.Р. – к.б.н.

\*ИП «Ахмадуллина А.Г»

ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности»

**Ключевые слова:** цитология, клеточные линии, цитотоксичность, противоопухолевые препараты, антиоксиданты

**Keywords:** cytology, cell lines, cytotoxicity, cancer drug, antioxidants

Согласно данным «Всемирного фонда исследований рака» (World Cancer Research Fund), МАИР (Международного Агентства по Изучению Рака) и ВОЗ (Всемирной Организации Здравоохранения) в

мире ежегодно отмечается более 14 миллионов новых случаев рака [1]. В России ежегодно от злокачественных новообразований погибают более 300 тысяч человек. Несмотря на то, что к настоящему времени

достигнуты значительные успехи в области разработки лекарственных средств, поиск новых, инновационных биологически активных соединений противоопухолевого действия остается актуальной задачей фармакологии. Одним из основных показателей противоопухолевых препаратов является их цитотоксическая активность. Получаемые новые лекарственные средства должны проходить многочисленные доклинические исследования, в том числе и на цитотоксичность, до разрешения их к широкому применению [2]. При поиске противоопухолевых препаратов для оценки цитотоксичности и жизнеспособности, главным образом, применяется культура клеток. В настоящее время определение токсического действия на клеточном уровне не вызывает сомнения. Необходимость использования систем *in vitro*, прежде всего, обусловлена экономическими соображениями, поскольку такие системы оказываются дешевле систем *in vivo* в связи с тем, что они легко могут быть количественно охарактеризованы и воспроизводимы. В пользу систем *in vitro* является изучение механизма действия препарата и ограниченность применения результатов, полученных на животных, к человеку из-за существенных отличий в метаболизме. И, наконец, системы *in vitro* привлекательны с моральной точки зрения, так как они уменьшают число экспериментальных исследований на животных [2, 3].

Серьезным недостатком используемых в настоящее время противоопухолевых препаратов, в число которых входит доксорубин, является их высокая общая токсичность. Химиотерапия онкологических заболеваний существующими сильнодействующими препаратами сопровождается выраженной интоксикацией организма больного и побочными эффектами, что существенно ограничивает возможности применения и использования в полной мере цитостатического и цитотоксического потенциала современных противоопухолевых средств. Возникновение токсических и побочных эффектов при проведении химиотерапии онкологических больных

связано с низкой избирательностью существующих лекарств, необходимостью длительно поддерживать достаточно высокую терапевтическую дозу, что приводит к сильному отрицательному воздействию на здоровые органы и ткани.

Среди лекарственных средств с низкой токсичностью, применяемых для лечения онкологических заболеваний, используются различные препараты, в том числе полученные на основе антиоксидантов природного [4] или синтетического происхождения.

Алкилированные фенолы, образующие в окисляющей среде стабильные феноксильные радикалы, являются высокоэффективными антиоксидантами. Благодаря низкой токсичности они широко применяются в полимерных материалах, в том числе контактирующих с человеком (пищевая упаковка, детские игрушки, медицинские инструменты и т.д.). Однако в медицинской практике данные соединения представлены весьма ограниченным кругом лекарственных препаратов. Препарат дибунол (2,6-дитретбутил-4-метилфенол) применяется для лечения рака и папилломатоза мочевого пузыря, циститов, ожогов, трофических и лучевых язв [5].

Интерес к разработке таких агентов возрос в связи с необходимостью их включения в комплексную химиотерапию опухолей для повышения противоопухолевой резистентности организма и снижения побочных эффектов цитостатической химиотерапии. Ассортимент подобных препаратов-корректоров химиотерапевтических средств в настоящее время ограничен.

Целью настоящего исследования явилось выявление цитотоксических и химиотерапевтических свойств синтетических антиоксидантов с пространственно затрудненными фенольными фрагментами на перевиваемых культурах клеток рака молочной железы линии MCF-7.

**Материал и методы исследования.** В качестве тест-объекта использовали клетки эпителия легкого эмбриона крупного рогатого скота (ЛЭК) и опухолевые клетки рака молочной железы (MCF-7).

Клетки культивировали в среде DMEM с добавлением 10% фетальной телячьей сыворотки при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>. Препараты растворяли в смеси ДМСО и 96% спирта в соотношении (1:1). Исследуемые вещества добавляли в среду для культивирования клеток. Суспензии клеток ЛЭК плотностью 2,5×10<sup>5</sup> клеток/мл, в питательной среде и клеток MCF-7 плотностью 1×10<sup>5</sup> клеток/мл разливали в лунки стерильного культурального планшета по 200 мкл в каждую; В качестве препаратов для сравнения были использованы: (препарат 1) доксорубин, который вводили в дозах 1,5; 3,0; 6,0; 12,5; 25; 50; 100 и 200 мг/л; (препарат 2) 2,6-дитретбутил-4-метилфенол (20; 200; 2000 мг/л). Влияние исследуемых соединений на культурально-морфологические свойства клеток определяли с учетом следующих параметров: коэффициент жизнеспособности – отношение живых клеток к общему их количеству, выраженное в %; индекс цитотоксичности – отношение живых клеток,

оставшихся после экспозиции с соединением к числу живых клеток в контроле [10]. Статистическую обработку полученного цифрового материала осуществляли методом вариационной статистики с применением критерия достоверности по Стьюденту программы Microsoft Excel.

**Результаты исследований.** Оценка культурально - морфологических параметров клеток является необходимым условием при исследовании воздействия на клеточные популяции различных веществ. Микрофотографии перевиваемых культур клеток при воздействии на них различных доз исследуемых веществ, представлены на рисунках. Полноценный монослой клеток при воздействии препарата **1** отмечен в дозах ниже 40 мг/л, клеточные контакты слабы при воздействии доз 60-100 мг/л, в дозах, превышающих 200 мг/л монослой клеток не образуется. Жизнеспособность и цитотоксичность клеток MCF-7 при воздействии на них препарата **1** представлена на рис.1.

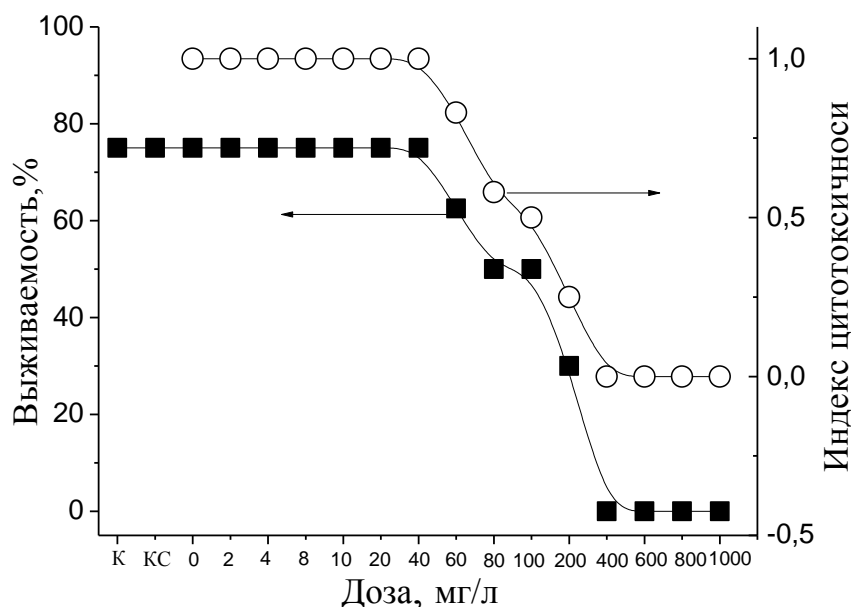


Рисунок 1 - Жизнеспособность и цитотоксичность клеток линии MCF-7 в среде DMEM в присутствии препарата **1** в различных дозах

По результатам выживаемости и индексу цитотоксичности максимально переносимая доза препарата **1** для линии клеток MCF-7 составила 40 мг/л, средняя летальная доза (IC50) – 100 мг/л, летальная доза (IC100) – 400 мг/л.

Полноценный монослой клеток при воздействии вещества отмечен в дозах ниже 20 мг/л, клеточные контакты слабы при воздействии доз 60 мг/л, в дозах, превышающих 100 мг/л монослой клеток не образуется.

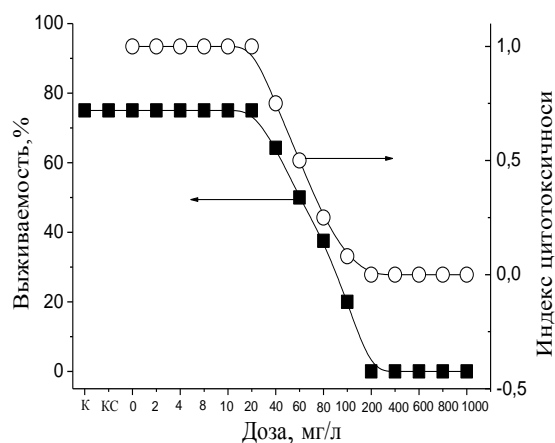


Рисунок 2 - Жизнеспособность и цитотоксичность клеток линии ЛЭК в среде DMEM

По результатам выживаемости и индексу цитотоксичности предельно переносимая доза препарата 1 для линии клеток ЛЭК составила 20 мг/л, среднелетальная доза (IC50) – 60 мг/л, летальная

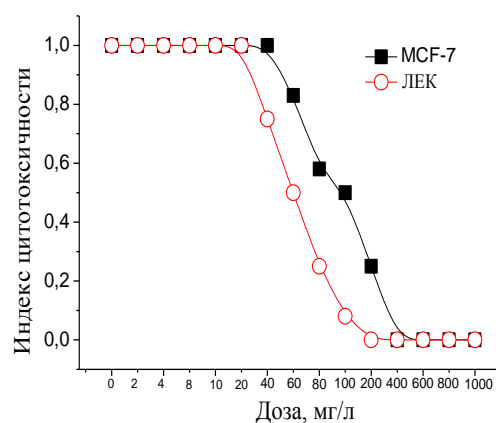


Рисунок 3 - Цитотоксичность препарата 1 для клеток MCF-7 и ЛЭК

(IC100) – в интервале 100-200 мг/л. Сравнение цитотоксичности препарата 1 для исследуемых клеток отражено на рис. 3.

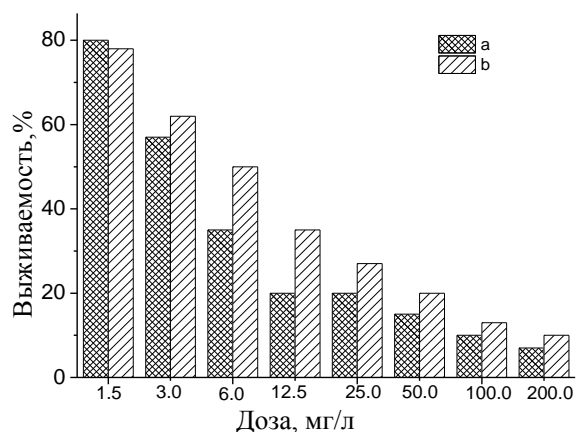


Рисунок 4 - Жизнеспособность клеток линии MCF-7 (a) и ЛЭК (b) при культивировании в течение 24 ч в среде DMEM в присутствии доксорубицина в различных дозах

Проведённые исследования показывают, что препарат 1 обладает большей токсичностью на «нормальную» эпителиальную клетку (IC100 более 100 мг/л), чем на клетку опухолевой природы (IC 400 мг/л). При культивировании клеток линии MCF-7 в присутствии препарата 2 в исследуемых

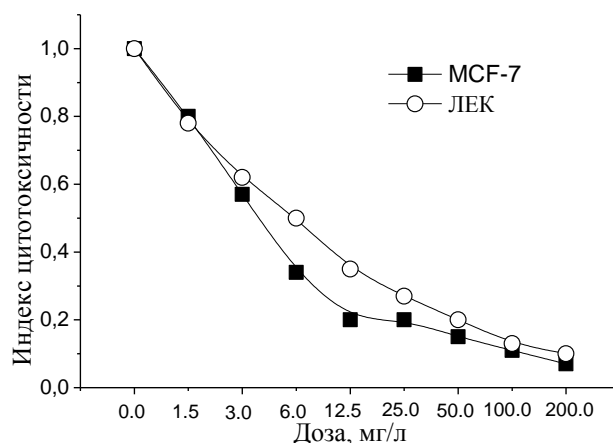


Рисунок 5 - Цитотоксичность доксорубицина для клеток линии MCF-7 и ЛЭК

дозах жизнеспособность клеток рассчитать не удалось. Жизнеспособность клеток ЛЭК при воздействии препарата 2 в дозе 2000 мг/л составила 30%, в дозе 200 мг/л – 33%, 20 мг/л – 40%. Из рисунка 4 видно, что инкубирование опухолевых клеток линии MCF-7 с препаратом

доксорубицином в концентрации 3,7 мг/л приводило к гибели 50% клеток, в то же время процент погибших нормальных клеток ЛЭК при такой же дозе вещества составил 42% (рис. 5).

Таким образом, можно сказать о дозозависимом цитотоксическом действии препарата доксорубицина не только для раковых, но и для нормальных клеток.

**Заключение.** Установлено, что препарат 1 обладает большей токсичностью на «нормальную» эпителиальную клетку (IC<sub>100</sub> более 100 мг/л), чем на клетку опухолевой природы (IC<sub>100</sub> 400мг/л); максимально переносимые дозы для этих клеток – 20 и 40 мг/л, соответственно.

Результаты исследования препарата 2 показали его схожую токсичность для клеток линий ЛЭК и MCF-7, летальная доза для клеток обеих культур составила 400 мг/л.

Общепринятый химиотерапевтический препарат доксорубицин оказал слабое терапевтическое действие в дозах от 3,0 до 25,0 мг/л.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Беспалов, В.Г. Антиканцерогенный эффект фенольного антиоксиданта фенозана (4-гидрокси 3,5-дитретбутилфенилпропионовой кислоты) на спонтанный канцерогенез у крыс и мышей / В.Г. Беспалов, В.А. Александров, Д.Б. Корман // Сиб. онкол. журнал. – 2012. - №2. – С.52-56.

2. Машковский, М.Д. Лекарственные средства. - 1998. - Т.2. - 55 с.

3. Мерабишвили, В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии) / В.М. Мерабишвили // Руководство для врачей. – 2015. - Ч. I. - 223 с.

4. Фрешни, Р.Я. Культура животных клеток / Р.Я. Фрешни // Практическое руководство. Пер. 5-го англ. изд. БИНОМ. Лаборатория знаний, Москва, 2017. 691 с.

5. A.A. Nabatov & I.S. Raginov. The DC-SIGN-CD56 interaction inhibits the anti-dendritic cell cytotoxicity of CD56 expressing cells // Infectious Agents and Cancer, 2015;10:49 (2015).

6. U. Pastorino et al., Journal of Clinical Oncology, 11, 1216-1222 (1993).

7. D.R. Yance et al., Antiangiogenic nutrients such as flavonoidids, particulary anticyanins (found in foods with purple or blue pigments such as cherries, grapes, and plums), Herbal Medicine, Healing & Cancer, peg. 1999, 34.

8. G. Sencambia et al., Quercetin Potentiates the Effect of Adriamycin in a Muilydru-resistant MCF7 Human Breast Cancer Celline, Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 34 (6), 459-464 (1994).

9. L.C. Clark et al., Effects of Selenium Supplementation for Cancer Prevention in Patients with Carcinoma of the Skin, Journal of the American Medical Association, 276 (24), 1957-1963 (1996).

## ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОРАКОВОГО ДЕЙСТВИЯ СИНТЕТИЧЕСКОГО АНТИОКСИДАНТА НА КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ MCF-7

Сабитов М.Р., Ахмадуллин Р.М., Мухаммадиев Р.С., Идиятов И.И., Валиуллин Л.Р.

### Резюме

Синтетические антиоксиданты, применяемые для лечения онкологических заболеваний, являются перспективными в связи с их низкой токсичностью. В исследовании проведено сравнение *in vitro* цитотоксических и химиотерапевтических свойств синтетических антиоксидантов и известного препарата доксорубицина на перевиваемых культурах клеток рака молочной железы линии MCF-7 и клеток эпителия эмбриона крупного рогатого скота. Инкубирование опухолевых клеток линии MCF-7 с препаратом доксорубицином в концентрации 3,7 мг/л приводило к гибели 50% клеток, в то же время процент погибших нормальных клеток ЛЭК при такой же дозе вещества составил 42 %. Установлено, что препарат 1 обладает большей токсичностью на «нормальную»

эпителиальную клетку (IC<sub>100</sub> более 100 мг/л), чем на клетку опухолевой природы (IC<sub>100</sub> 400мг/л); максимально переносимые дозы для этих клеток – 20 и 40 мг/л, соответственно. Результаты исследования препарата 2 показали его схожую токсичность для клеток линий ЛЭК и MCF-7, летальная доза для клеток обеих культур составила 400 мг/л. Общепринятый химиотерапевтический препарат доксорубин оказал слабое терапевтическое действие в дозах от 3,0 до 25,0 мг/л. Таким образом, можно сказать о дозозависимом цитотоксическом действии препарата доксорубин не только для раковых, но и для нормальных клеток.

## STUDY OF ANTI-CANCER ACTION OF SYNTHETIC ANTIOXIDANT ON THE CELL LINE OF BREAST CANCER MCF-7

Sabitov M.R., Akhmadullin R.M., Muchammadiev R.S., Idiyatov I.I., Valiullin L.R.  
Summary

Synthetic antioxidants used to treat cancer are promising due to their low toxicity. The study compares in vitro cytotoxic and chemotherapeutic properties of synthetic antioxidants and the known drug doxorubicin in transferable cultures of breast cancer cells MCF-7 and epithelial cells of the embryo of cattle. Incubation of tumor cell line MCF-7 with the drug doxorubicin in a concentration of 3.7 mg/l led to the death of 50% of the cells at the same time, the percentage of normal cells LEC at the same dose of the substance amounted to 42 %. It was found that the drug 1 has a higher toxicity to the "normal" epithelial cell (IC<sub>100</sub> more than 100 mg/l) than the tumor cell (IC<sub>100</sub> 400 mg/l); the maximum dose for these cells – 20 and 40 mg/l, respectively. The results of the study of drug 2 showed its similar toxicity to the cells of the LEK and MCF-7 lines, the lethal dose for the cells of both cultures was 400 mg/l. the generally Accepted chemotherapy drug doxorubicin had a weak therapeutic effect in doses from 3.0 to 25.0 mg/l. thus, we can say about the dose-dependent cytotoxic effect of the drug doxorubicin not only for cancer, but also for normal cells.

DOI 10.31588/2413-4201-1883-236-4-164-169

УДК 636.082.2:636.034

## ХАРАКТЕРИСТИКА МОЛОЧНОЙ ПРОДУКТИВНОСТИ И КАЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА МОЛОКА ГОЛШТИНСКОГО СКОТА С РАЗНЫМИ ГЕНОТИПАМИ ГЕНА ЛАКТОФЕРРИН (LTF)

**Сафина Н.Ю.** – аспирант, **Юльметьева Ю.Р.** – к.б.н., **Зиннатова Ф.Ф.** – к.б.н.,  
**Шакиров Ш.К.** – д.с/х.н., профессор, **\*Ахметов Т.М.** – д.б.н., профессор,  
**\*Гайнутдинова Э.Р.** – м.н.с.

ТНИИСХ–обособленное структурное подразделение ФИЦ «Казанский исследовательский центр Российской академии наук»

\*ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана»

**Ключевые слова:** ген, аллель, полиморфизм, ПЦР-ПДРФ, лактоферрин, LTF, крупный рогатый скот, мастит, соматические клетки, удой, жир, белок

**Key words:** gen, allele, polymorphism, PCR-RLFP, lactoferrin, LTF, cattle, mastitis, somatic cells, yield, fat, protein

Разработки в области ДНК-технологий позволили выявить большое количество генетических полиморфизмов на

уровне последовательности ДНК и использовать их в качестве маркеров для оценки наблюдаемой генетической и фенотипиче-