

Литература. 1. Качество, менеджмент и инновации – основа устойчивого развития : материалы Международной научно-практической конференции 26-27 мая 2010 г. / Государственный комитет по стандартизации Республики Беларусь (ГОССТАНДАРТ), Научно-производственное республиканское унитарное предприятие «Белорусский государственный институт стандартизации и сертификации» (БелГИСС) ; под общ. ред. В. Н. Корешкова. – Минск : БелГИСС, 2010. – 268 с. 2. Костенко, Ю. Г. Руководство по санитарно-микробиологическим основам и предупреждению рисков при производстве и хранении мясной продукции / Ю. Г. Костенко. – Москва : Техносфера, 2015. – 636 с. 3. Мелещеня, А. В. Закономерности развития отечественного и мирового рынков молока в условиях расширения международных торгово-экономических связей. Выбор стратегии укрепления позиции молочной индустрии Республики Беларусь / А. В. Мелещеня, М. Л. Климова. – Минск, 2012. – С. 5–14. 4. Мотузко, Н. С. Физиологические основы этологии сельскохозяйственных животных : учебное пособие для вузов / Н. С. Мотузко, Ю. И. Никитин. – Витебск : ВГАВМ, 2003. – 50 с. 5. Русинович, А. А. Анализ рисков в ветеринарной деятельности / А. А. Русинович // Продукт ВУ. – 2015. – № 14 (161). – С. 63–65. 6. Справочник клинико-биологических показателей животных / Н. С. Мотузко [и др.]. – Горки : Курсы по повышению квалификации и переподготовке кадров Могилевского облсельхозпрода, 2001. – 72 с. 7. Физиологические и технологические аспекты повышения молочной продуктивности : монография / Н. С. Мотузко [и др.]. – Витебск : ВГАВМ, 2009. – 490 с.

Статья передана в печать 11.05.2018 г.

УДК 616-006

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ В ОНКОЛОГИИ

*Семенов В.М., **Гончаров А.Е., *Субботина И.А., *Побяржин В.В., *Пашинская Е.С., **Дуж Е.В.

*УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

**ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии», г. Минск, Республика Беларусь

Описаны различные подходы в создании биологических моделей для изучения ряда онкологических патологий с использованием как лабораторных животных (крыс и мышей), так и культур клеток. Приведены основные требования к выбору тех или иных моделей, указаны данные по наиболее распространенным породам и линиям животных, линиям клеточных культур. Показаны различные способы трансплантации онкокультуры. **Ключевые слова:** биологические модели, онкокультуры, породы, линии, трансплантация.

BIOLOGICAL MODELS IN ONCOLOGY

*Semenov V.M., **Hancharou A.Y., *Subotsina I.A., *Pabiarzhyn V.V., *Pashinskaya E.S., **Duzh E.V.

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Republican Scientific and Practical Center of Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus

Various approaches are described in the development of biological models for the study of a number of oncological pathologies with the use of both laboratory animals (rats and mice) and cell cultures. The main requirements for the selection of particular models are given, data on the most common breeds and lines of animals, and lines of cell cultures are indicated. Various methods of transplantation of oncocultures are shown. **Keywords:** biological models, oncocultures, breeds, lines, transplantation.

Практически ни одна наука не обходится без предварительного создания тех или иных моделей. Моделируя ситуацию, постройку, болезнь, легче прогнозировать исход либо результат. Вот уже многие десятилетия врачи и ученые ведут борьбу с онкологическими болезнями, все совершенствуя подходы к диагностике болезней, разрабатывая новейшие лекарства, изучая причины развития опухолей и ряд других вопросов. И в данной работе роль лабораторных животных оказалась неопределима. Создание ряда биологических моделей позволило разработать значительное количество эффективных лекарственных препаратов, раскрыло ряд вопросов онкогенеза, дало возможность разработать новейшие подходы в диагностике данных патологий. В последние годы огромное количество исследований в области онкологии, таких как изучение противоопухолевой активности ряда препаратов, изучение канцерогенеза и молекулярно-генетических аспектов, проводится именно *in vivo* и *in vitro*.

Наиболее часто в качестве биологической модели используются грызуны, а в частности – мыши и крысы. Данные виды животных уже многие тысячелетия обитают в непосредственной близости к человеку, и на сегодняшний день это и представители дикой фауны, и домашние питомцы, и лабораторные животные. Об использовании мышей и крыс в качестве лабораторных животных упоминалось уже давно, сегодня – это большое разнообразие линий и пород животных, каждая из которых была выведена для своих конкретных целей, своего назначения. В современной лабораторной практике для исследовательских целей и решения различных иммуногенетических задач фундаментального и прикладного характера наиболее часто применяются следующие линии лабораторных животных: коизогенные, конгенные, конгенно-резистентные и трансгенные линии.

Коизогенные линии — генетически идентичные инбредные линии, различающиеся только

по одному локусу. Источником их выведения являются животные с единичной мутацией в данном локусе. Для искусственного получения таких животных вводят ген одной линии (донорская линия) на генетическую основу другой линии (инбредный партнер) с помощью последовательных возвратных скрещиваний. Получаемую линию, не достигшую коизогенности, называют кошенной. Конгенную линию и ее инбредного партнера называют конгенной парой. Конгенные линии мышей обозначают через точку символами конгенной пары. Так, обозначение конгенной линии B10.D2 означает, что она происходит от основной линии C57BL/10 (инбредный партнер, символ B10) и донорской линии DBA/2 (символ D2). Другой пример — конгенная линия B6.C получена при использовании инбредного партнера C57BL/6 (символ B6) и донорской линии BALB/c (символ C). Большинство кошенных линий мышей выведено американским ученым, Нобелевским лауреатом Г. Снеллом (G.D. Snell) для изучения генов и их продуктов, контролируемых главным комплексом гистосовместимости.

Конгенные линии, отличающиеся по локусу тканевой совместимости и взаимно резистентные к тканевому трансплантанту друг друга, называют конгенно-резистентными линиями. Пару таких линий называют конгенно-резистентной парой.

Трансгенные мыши — животные с введенным в геном искомым посторонним геном. Таких животных получают в результате индукции суперовуляции, введением самке фолликулинстимулирующего гормона и хорионического гонадотропина, спаривания самки с самцом, извлечения оплодотворенной яйцеклетки, введения в нее нескольких сот копий ДНК экзотгена и имплантации яйцеклетки в матку или в яйцеводы другой псевдобеременной самки.

Непосредственно в онкологии наибольшее распространение получили такие линии мышей, как Balb/c, C57/Bl, nude. Данные линии имеют ослабленный иммунитет или практически полностью подавленную иммунную систему, что позволяет относительно легко приживлять им ряд опухолей, причем как гомогенных, так и гетерогенных (человеческих).

Наиболее успешно трансплантацию человеческих опухолей осуществляют мышам и крысам с мутацией nu. Мутация nu обладает множественными эффектами. Главные ее проявления — отсутствие тимуса и шерстного покрова. Поэтому таких животных называют nude — голые. Из-за отсутствия тимуса у мышей и крыс nude развивается иммунодефицит, в результате чего гетерологичные опухоли у них успешно прививаются.

Также в последние годы были выведены мыши линии SCID/Hu. Это мыши с тяжелым комбинированным иммунодефицитом, которым в раннем возрасте трансплантированы кусочки тимуса и печени человека. Метаболические процессы у этих мышей максимально приближены к человеческим. Такие животные с трансплантированными им опухолями человека используются в настоящее время в различных онкологических экспериментах [7, 9].

Первая инбредная линия мышей получена американским онкологом Литтлом в 1909 году. Это линия DBA, которая существует и поныне. При создании линий мышей для онкологических исследований ученые сочетали инбридинг с селекцией на высокую или низкую частоту опухолей определенных органов. В результате создано несколько сот линий мышей, каждая из которых имеет определенные онкологические характеристики. Они сохраняются как линейная принадлежность независимо от того, в какой стране и каком виварии содержатся мыши данной линии. У мышей одних линий в определенном возрасте возникают опухоли молочной железы, печени, легких или лейкозы. Это так называемые высокораковые и высоколейкозные. У других, наоборот, опухоли возникают с низкой частотой или не возникают совсем — это низкораковые линии. Таким образом, с появлением инбредных линий были решены некоторые фундаментальные проблемы онкологии [4, 10].

Помимо мышей созданы также сотни инбредных линий крыс. Большинство линий крыс ведут свое происхождение от колонии крыс-альбиносов из вивария при Вистаровском институте США. Отсюда и получила название известная линия крыс Wistar. Среди крыс нет линий с высокой частотой спонтанных опухолей, поэтому они используются в онкологии в основном для индукции опухолей канцерогенами, а также для работы с перевиваемыми опухолями.

Конечно, работа с данными линиями сопряжена с рядом проблем и трудностей как в их содержании, так и в разведении, и непосредственно в эксперименте. Наиболее сложно работать с животными *nude* и с иными линиями, имеющими подавленный иммунитет. Подопытных животных необходимо содержать в специальных пластиковых или металлических (оптимально из нержавеющей стали) клетках с автоматическими поилками и кормушками без ограничений доступа к воде и пище в теплых, отапливаемых помещениях. Для подстилки используется деревянная стружка (хвойные деревья исключены). В связи с высокой чувствительностью к различным инфекциям линейных животных и особенно мутантных мышей, помещения для работы с животными оборудуются специальными стерилизующими устройствами (ультрафиолетовое излучение), работы проводятся в специализированных боксах с ламинарным потоком стерилизуемого воздуха. Экспериментальные работы проводятся в хирургических масках в условиях максимальной асептики. Используемые питательные среды и солевые сбалансированные растворы стерилизуются фильтрацией через стерильные миллипоровые фильтры. Халаты, шапочки, инструментarium, лабораторное стекло и пр. стерилизуются автоклавированием [5, 7, 9].

Но несмотря на дополнительные затраты и трудности в работе с линейными животными, их значимость и уникальность от этого не снижается, и данные обстоятельства не являются препятствием для их использования в научных целях.

Параллельно с лабораторными животными, огромное значение имеет использование культур клеток для проведения ряда исследований в онкологии. Причем культуры клеток используются и как «донор», так и как «реципиент». С одной стороны, ученые используют культуру клеток как «организм», заражая их различными болезнями, а затем пытаются их «вылечить». С другой стороны, культуры клеток выступают как патоген, их вводят в организм животного, либо в подходящие культуры клеток, имитируя развитие определенной болезни, изучают ее динамику под воздействием различных факторов, разрабатывают различные подходы в диагностике и лечении.

В онкологической практике также широко применяются как культуры клеток животных, так и человека. Наибольшее распространение из животных онкокультур получили: L1210 (мышь, асцитная жидкость (лимфобластный лейкоз), P388D1 (мышь DBA/2, лимфоидная неоплазма), С6 (глиома крысы), Е1-4 (лимфома мыши, индуцированная диметилбензантраценом), P3X63Ag8.653 (мышь BALB/c, миелома, клон линии P3X63Ag8), NFS-60 (мышь, миелоидный лейкоз) и ряд других культур [1].

Из культур клеток человека интенсивно работают с: Daudi (лимфома Беркита), ZR-75-1 (человек, рак молочной железы), PA-1 (человек, тератокарцинома яичника), A-172 (человек, глиобластома), C8166 (человек, Т-лимфобластный лейкоз), CaCo-2 (человек, аденокарцинома ободочной кишки), CCRF-SB (человек, острый лимфобластный лейкоз), SEM.NKR (человек, Т-лимфобластный лейкоз), SEM-SS (человек, Т-лимфобластный лейкоз), HEP-2 (человек, эпидермоидная карцинома гортани), HelaM (человек, эпителиоподобная карцинома шейки матки), HL-60 (человек, промиелоцитарный лейкоз), IM-9 (человек, миелома), KJ-1 (человек, острый миелоидный лейкоз), Jurkat (человек, Т-лимфобластный лейкоз), Jurkat-tat (человек, Т-лимфобластный лейкоз), IMR-32 (человек, нейробластома), HuTu 80 (человек, аденокарцинома двенадцатиперстной кишки) и ряд других [1, 2, 3].

Рядом ученых описаны эксперименты прививания онкокультур лабораторным животным, и в данном разрезе наиболее часто описывается введение животным таких культур, как L1210 (лимфобластный лейкоз мыши), P388D1 (лимфоидная неоплазма), HEP-2 (эпидермоидная карцинома гортани), Daudi (лимфома Беркита), ZR-75-1 (человек, рак молочной железы) и ряд других [5, 9].

Способы введения культур клеток животным разнообразны. Это и внутримышечное, и внутривенное, и подкожное, внутрибрюшинное, интрацеребральное.

Внутривенное и интрацеребральное введение мелким животным - крысам и мышам - довольно трудоемкий процесс, исходя из этого наибольшее распространение получили внутримышечный, внутрибрюшинный и подкожные методы введения. Техника их довольно проста, и это относительно низкоинвазивные способы введения. Смерть животных из-за ошибок при введении препаратов минимальна, что позволяет широко использовать данные методы в эксперименте.

Внутримышечное введение: животное фиксируют чаще в брюшном положении, либо в вертикальном и производят инъекцию инсулиновым шприцем. Инъекция производится в бедренную мышцу, чаще с внутренней поверхности бедра. Доза введения: мышам - не более 0,5-1 мл, крысам: 1-2 мл препарата либо культуры клеток. Линейным животным желателен вводить минимальную дозу.

Внутрибрюшинный способ введения: животное фиксируется в вертикальном положении, инъекция производится вблизи белой линии (с правой либо с левой стороны), в нижней трети брюшной стенки. Иглу необходимо направлять снизу вверх.

Подкожный способ введения: животное фиксируется в брюшном положении, инъекция производится в области лопатки инсулиновым шприцем. Первоначально аккуратно оттягиваем кожу животного, затем вкалываем иглу у основания образовавшейся кожной складки. Аккуратно перемещаем иглу вправо-влево, чтобы убедиться, что она находится под кожей, а не в толще мышц. Затем вводим препарат либо клеточную культуру.

Внутривенное и интрацеребральное введение затруднено из-за маленьких размеров животных, однако в описании подобных опытов указано, что для внутривенного введения наиболее подходящая вена - хвостовая. Также из внутривенного введения применяется инъекция через ретроорбитальный синус [4, 6].

Энтеральный способ введения применяется чаще при определении токсичности ряда препаратов либо при определении эффективности препаратов для заражения животных тем либо иным патогеном. Животное фиксируется в вертикальном положении, препараты вводятся через пищеводный зонд. Сначала вводим небольшое количество препарата и следим за наличием акта глотания (чтобы убедиться, что зонд не попал в трахею), затем вводим остальное количество препарата).

Таким образом, роль биологических моделей в современной науке велика, особенно сложно переоценить ее в медицине, ветеринарии, фармацевтике. Подбор модели непосредственно зависит от направления и цели исследования, а от правильного выбора самой модели напрямую зависит результат запланированного эксперимента.

Литература. 1. Коллекция культур клеток человека и животных РНПЦ эпидемиологии и микробиологии: нынешнее состояние и перспективы развития / С. В. Корень [и др.] // Современные проблемы инфек-

ционной патологии человека : сб. науч. ст. – Минск : ГУ РНМБ, 2015. – Вып. 8. – С. 162–168. 2. Профиль экспрессии поверхностных маркеров линий клеток миелоидного происхождения / Е. В. Дуж, А. Е. Гончаров // Современные проблемы инфекционной патологии человека : сб. науч. ст. – Минск : ГУ РНМБ, 2015. – Вып. 8. – С. 169–173. 3. Comparative profile of surface and intracellular molecule expression in 10 immortalized human T cell lines to be considered for immunomodulatory drug evaluations / Hancharou A. Y., Duzh E. V., DuBuske L. M. // Allergy. 2016. Vol. 71. Suppl. 102. P.187. 4. Maicas M., Vazquez I., Vicente C. et al. Functional characterization of the promoter region of the human EVI1 gene in acute myeloid leukemia: RUNX1 and ELK1 directly regulate its transcription. *Oncogene* 2012 Jun 11. doi: 10.1038/ onc.2012.222. 5. Cespedes V. M., Casanova I., Parreno M., Mangues R. Mouse models in oncogenesis and cancer therapy. *Clin. Transl. Oncol.* 2006; 8 (5): 318-29. 6. Ozaslan M., Karagoz I. D., Kilic I. H., Guldur M. E. Ehrlich ascites carcinoma. *Afr. J. Biotech.* 2011; 10 (13): 2375-8. 7. Sharpless N. E., DePinho R. A. The mighty mouse: genetically engineered mouse models in cancer drug development. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006; 5: 741-54. 8. Son Y. O., Wang L., Poyil P., Budhraj A., Hitron J. A., Zhang Z. et al. Cadmium induces carcinogenesis in BEAS-2B cells through ROS-dependent activation of PI3K/AKT/GSK-3 β /p-catenin signaling. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012; 264 (2): 153-60. 9. Ross, S. R. Mouse mammary tumor virus molecular biology and oncogenesis. *viruses.* 2010; 2 (9): 2000-12. 10. Mason R. S., Reichrath J. Sunlight vitamin D and skin cancer. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2012; Oct 12.

Статья передана в печать 06.06.2018 г.

УДК 636.4.087

РЕПРОДУКТИВНАЯ СПОСОБНОСТЬ СВИНОМАТОК ПРИ СКАРМЛИВАНИИ БИОТИНА

Соляник В.А.

УО «Белорусская государственная сельскохозяйственная академия», г. Горки, Республика Беларусь

Приведены показатели репродуктивной способности свиноматок при скармливании добавки биотина в дозах 0,05; 0,1; 0,2; 0,3 мг/кг сухого вещества корма. Установлено достоверное положительное влияние введения в первые девять недель супоросности дополнительно к основному рациону (комбикорм СК-1) добавки биотина в дозах 0,1; 0,2 и 0,3 мг/кг сухого вещества корма молодым свиноматкам и в дозах 0,1 и 0,3 мг/кг сухого вещества корма взрослым свиноматкам на многоплодие, молочность и массу гнезда при отъеме. Скармливание подсосным свиноматкам дополнительно к основному рациону (комбикорм СК-10) биотина не оказывает статистически достоверного влияния в сравнении с контролем на рост и сохранность полученного от них приплода. Более высокая прибыль на свиноматку в опытах получена в группах, в рацион животных которых вводили добавку биотина в дозе 0,1 мг/кг сухого вещества корма. **Ключевые слова:** свиноматка, поросенок, биотин, репродуктивные качества.

REPRODUCTIVE ABILITY OF SOWS WITH BIOTIN FEEDING

Solyanik V.A.

Belarusian State Agricultural Academy, Gorki, Republic of Belarus

The indicators of the reproductive capacity of sows when feeding biotin additives in doses of 0.05; 0.1; 0.2; 0.3 mg / kg dry matter feed. A significant positive effect of administration in the first nine weeks of gestation in addition to the main diet (mixed fodder SC-1) of biotin in doses of 0.1; 0.2 and 0.3 mg/kg dry matter feed to young sows and in doses of 0.1 and 0.3 mg/kg dry matter feed adult sows for multiple fetuses, milk and the weight of the nest during weaning. Feeding sockeye sows in addition to the main ration (mixed fodder SC-10) of biotin does not have a statistically significant effect in comparison with the control on the growth and safety of the litter obtained from them. A higher profit for the sow in the experiments was obtained in groups in which an additive of biotin at a dose of 0.1 mg/kg of dry matter was fed into the diet of animals. **Keywords:** sow, piglet, biotin, reproductive qualities.

Введение. В кормлении свиней используют кормовые добавки, среди которых препараты витаминов, способных оказывать различное влияние на свиней [7, 9, 10]. Витамины, органические соединения различной химической природы, обладающие высокой активностью, основная биологическая роль которых заключается в их участии в образовании ряда ферментов, являющихся специфическими регуляторами биохимических реакций, происходящих в организме. Свиньи нуждаются в витаминах группы В, не учитываемых в детализированных нормах кормления [1, 2, 7]. К ним относится и биотин [1], один из последних открытых водорастворимых витаминов. В молекуле биотина имеются три асимметричных атома углерода, что дает возможность теоретически построить восемь стереоизомерных его форм. Природный биотин вращает плоскость поляризации вправо, а β -биотин из печени и молока и α -биотин из куриных яиц – вращают по-разному. Будучи гетероциклическим соединением, он состоит из тиофенового и глиоксилидонового колец с присоединенной *n*-валериановой кислотой. Синтетический биотин является рацемической формой, к которой почти всегда примешаны эмибиотин, аллобиотин и эпиаллобиотин. Биотины отличаются от эпибиотинов конфигурацией α -углеродного атома в тиофеновом кольце, тогда как у алло- и эпиаллобиотинов кольца сочленены в трансположении [10, 11].

Биотин как в свободной, так и в связанной формах содержится в кормах растительного происхождения. Поступивший в связанном состоянии, он отщепляется от белка под действием протеолитических ферментов, переходит в водорастворимую форму и всасывается в кровь в тон-