

Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждения  
высшего образования  
«СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Институт фундаментальной биологии и биотехнологии

Кафедра биофизики

УТВЕРЖДАЮ  
Заведующей кафедрой  
\_\_\_\_\_ В.А. Кратасюк  
подпись      инициалы, фамилия  
«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_\_\_ г.

**БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА**

06.03.01 – Биология

ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ СЕЛЕНА НА ОБРАЗОВАНИЕ  
СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ В КЛЕТКАХ АСЦИТНОЙ КАРЦИНОМЫ  
ЭРЛИХА

Научный руководитель      \_\_\_\_\_      профессор, д.ф.-м.н.,      С. В. Столяр  
подпись, дата      должность, ученая степень      инициалы, фамилия

Выпускник      \_\_\_\_\_      Ю. А. Яковлева  
подпись, дата      инициалы, фамилия

Красноярск 2021

**РЕФЕРАТ**

Выпускная квалификационная работа по теме «Влияние наночастиц селена на образование свободных радикалов в клетках асциной карциномы Эрлиха» содержит 41 странице текстового документа, 14 иллюстраций, 69 литературных источников.

## ОБЛУЧЕНИЕ, НАНОЧАСТИЦЫ СЕЛЕНА, АСЦИТНАЯ КАРЦИНОМА ЭРЛИХА, СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ, АРАБИНОГАЛАКТАН

Цель работы: оценка антиоксидантных свойств наночастиц селена, покрытых арабиногалактаном, при воздействии электромагнитного излучения СВЧ-диапазона на клетки асцитной карциномы Эрлиха.

Актуальность работы обусловлена тем, что высокий уровень электромагнитной нагрузки антропогенного происхождения способен приводить к увеличению скорости генерации свободных радикалов в клетке, вызывая апоптоз. Для предотвращения окислительного стресса существуют биологически активные добавки в составе которых присутствуют биологически активные металлы, например, селен, обладающий антиоксидантной активностью. Своими свойствами он снижает количество АФК в клетках, тем самым предотвращает их апоптоз. Однако существуют данные о том, что электромагнитное воздействие способно стать эффективным способом борьбы с опухолевыми клетками, путем увеличения в них скорости генерации АФК. Но проявления антиоксидантных свойств наночастиц селена при воздействии на опухолевые клетки электромагнитным излучением в литературе не обсуждается.

В результате работы было показано, что наночастицы селена не влияют на жизнеспособность клеток асцитной карциномы Эрлиха, а также на концентрацию производимых ими свободных радикалов. Однако было обнаружено, что при добавлении наночастиц селена к суспензии клеток в условиях СВЧ-излучения увеличивается время активации антиоксидантной системы.

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
1 Влияние внутренних и внешних факторов среды на генерацию активных форм кислорода в клетках экспериментальной опухоли.....	7
1.1 Характеристика экспериментальной опухоли – асцитной карциномы Эрлиха .....	7
1.2 Получение и исследование нанокмозитов селена.....	9
1.2.1 Способы получения и стабилизации наночастиц селена .....	9
1.2.2 Методы описания характеристик нанокмозитов.....	10
1.2.3 Биологические свойства селена .....	12
1.3 Влияние электромагнитного излучения сверхвысокочастотного диапазона на образование свободных радикалов .....	13
2 Материалы и методы .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
2.1 Схема эксперимента .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
2.2 Синтез нанокмозитов селена .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
2.3 Характеристика нанокмозитов селена.....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
2.3.1 Определение морфологии наночастиц селена....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
2.3.2 Определение наличия химической связи между наночастицами селена и арабиногалактаном .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
2.4 Получение асцитной карциномы Эрлиха .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
2.5 Хемиллюминесцентный анализ проб АКЭ .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
2.6 Оценка жизнеспособности клеток асцитной карциномы Эрлиха ..	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
2.7 Статистическая обработка результатов .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
3 Результаты и обсуждение.....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>

3.1 Описание свойств полученных наночастиц селена, покрытых арабиногалактаном ..... **Ошибка! Закладка не определена.**

3.2 Влияние наночастиц селена, покрытых арабиногалактаном на изменение концентрации свободных радикалов в клетках асцитной карциномы Эрлиха  
**Ошибка! Закладка не определена.**

3.3 Оценка жизнеспособности клеток асцитной карциномы Эрлиха .. **Ошибка! Закладка не определена.**

ВЫВОДЫ ..... 18

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ..... 19

## ВВЕДЕНИЕ

Все живые организмы окружены электромагнитным полем естественного происхождения. С развитием теле- и радиокommunikационных технологий уровень электромагнитной нагрузки на организм значительно увеличился [1].

Воздействие сверхвысокочастотного излучения на организм изучено не полностью, однако известно, что оно способно стать причиной возрастания скорости генерации свободных радикалов [2, 3], как в здоровых клетках, повышая вероятность образования карциномы [1], так и в опухолевых, подавляя их деление и рост [4]. Всемирной организацией здравоохранения влияние электромагнитных полей в сверхвысокочастотном (СВЧ) диапазоне было признано канцерогенным фактором [5]. При этом снижение концентрации АФК, наоборот, способствует пролиферации всех типов клеток [6]. Поэтому эволюционно в живых организмах были выработаны различные антиоксидантные системы, способствующие к ингибированию окисления веществ в клетках, в которые входят антиоксидантные ферменты: супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза и т.д. [7]. Однако при переизбытке свободных радикалов естественных защитных механизмов организма будет недостаточно.

Поэтому для предотвращения окислительного стресса в организме используют различные добавки, получаемые с пищей. В настоящее время одними из наиболее часто используемых добавок являются биологически активные металлы, в частности, селен [8]. Селен обладает антиоксидантной активностью и входит в состав активных центров ферментов-антиоксидантов. При его недостатке усиливаются свободнорадикальные реакции, а именно, генерация активных форм кислорода и рост перекисного окисления липидов, в результате чего происходит повреждение клеточных мембран и основных клеточных органелл с последующим повреждением ДНК, которая запускает процессы апоптоза и некроза [9].

Учитывая, что сверхвысокочастотное излучение способно стать причиной высокого уровня окислительного стресса в клетке, можно предположить, что

селен, обладая антиоксидантными свойствами, способен снижать количество вырабатываемых свободных радикалов в клетке, тем самым предотвращая их накопление и проявления оксидативного стресса в условиях СВЧ-излучения.

Помимо селена существуют другие вещества, способные снизить уровень АФК в клетке. Среди известных биоантиоксидантов выделяют токоферолы и токотриенолы (витамин Е), каротиноиды (провитамин А), витамин С [10, 11, 12]. Существуют соединения неорганической природы, которые также обладают выраженными цитотоксическими свойствами, таким примером может служить цисплатин [13]. Цитотоксичность выражается в способности действующих веществ запускать процессы апоптоза и некроза в клетке.

Использование селена в форме наночастиц, стабилизированных арабиногалактаном, является перспективным инструментом снижения количества АФК в клетках [14]. Существуют данные о том, что эффективным способом борьбы с опухолевыми клетками может являться воздействие электромагнитного излучения СВЧ-диапазона, которое приводит к увеличению генерации АФК [15]. Однако проявление антиоксидантных свойств наночастиц селена при воздействии на опухолевые клетки в литературе не обсуждается.

Цель работы: оценка антиоксидантных свойств наночастиц селена, покрытых арабиногалактаном, при воздействии электромагнитного излучения СВЧ-диапазона на клетки асцитной карциномы Эрлиха.

Задачи:

1. Синтезировать наночастицы селена, покрытые арабиногалактаном, и описать их свойства.
2. Проанализировать влияние наночастиц селена, покрытых арабиногалактаном, на изменение концентрации свободных радикалов в клетках асцитной карциномы Эрлиха при воздействии электромагнитного излучения СВЧ-диапазона.
3. Выявить влияние наночастиц селена, покрытых арабиногалактаном, на жизнеспособность клеток асцитной карциномы Эрлиха при воздействии электромагнитного излучения СВЧ-диапазона.

# **1 Влияние внутренних и внешних факторов среды на генерацию активных форм кислорода в клетках экспериментальной опухоли**

## **1.1 Характеристика экспериментальной опухоли – асцитной карциномы Эрлиха**

Одной из самых распространенных моделей экспериментальной опухоли является асцитная карцинома Эрлиха [16, 17]. Она была открыта в 1932 году, а исходной опухолью для нее являлся спонтанный рак молочной железы мышей, который был открыт в 1905 году [18]. По гистологическому строению – это недифференцированная опухоль, утратившая эпителиальный характер, и представляющая собой асцитную жидкость с клетками карциномы [19]. Асцитная жидкость имеет серо-белый оттенок, но иногда может быть в виде светло кровавой субстанции [18].

Преимуществами применения данной опухоли в исследованиях являются ее высокая трансплантационная способность, быстрое размножение, короткая продолжительность жизни, 100% злокачественность, а также отсутствие конкретных антигена (TSTA – tumor specific surface antigen) [20].

Рост опухоли неравномерен и при стандартной пересадке АКЭ в организм не менее  $3 \times 10^6$  кл/мл принято выделять 3 этапа роста: 1 – лаг-фаза, характеризуется адаптацией в организме-реципиенте и протекает в течение 1-5 дней; 2 – фаза пролиферации, или лог-фаза, в ней происходит логарифмическое увеличение числа клеток в период от 7 до 12 дней; 3 – терминальная фаза, в которой количество клеток перестает увеличиваться, данный период наступает на 13-16 сутки [19]. После терминальной фазы следует гибель организма. Быстрая пролиферация клеток приводит к большому накоплению асцитной жидкости в брюшной полости, которая вызывает чрезмерное давление и является причиной смерти животного [18].

В процессе роста и созревания в опухоли происходит ряд биохимических изменений, которые приводят к различным морфологическим и

метаболическим преобразованиям. Одним из явных примеров служат структурные нарушения в митохондриях, это проявляется в их относительно малых размерах, небольшом количестве крист, а также сокращении количества b-F1 субъединиц АТФ-синтазы, в следствии чего происходит уменьшение концентрации и скорости восстановления АТФ [36, 37, 38, 39, 40, 41]. Также в опухолевых клетках выявляется сокращение пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов и нуклеозидов, что приводит к снижению скорости биосинтеза ДНК, РНК и белков [36, 37, 38, 42, 43, 44, 45].

Кроме того, в течение роста в опухолевых клетках происходит увеличение концентрации триацилглицеридов, жирных кислот и сложных эфиров [36], однако самостоятельно клетки не способны синтезировать высшие жирные кислоты, поэтому они получают их из асцитической жидкости организма-хозяина в комплексе с альбумином [39, 43].

Наконец, одним из наиболее важных аспектов в жизнедеятельности опухоли является процесс генерации активных форм кислорода (АФК), однако их роль является неоднозначной. В одном случае АФК способны облегчать пролиферацию клеток, выживаемость и адаптацию к гипоксии путем стимулирования про-онкогенных передач сигналов [52], но в другом случае увеличение концентрации АФК способно приводить к окислительному стрессу, который становится причиной естественного апоптоза в опухолевой клетке [53].

Повышенная генерация АФК влияет не только на опухолевые клетки, но и на здоровые [63]. Однако для предотвращения окислительного стресса в обоих типах клеток организм не всегда имеет достаточное количество внутренних ресурсов. По этой причине существуют добавки экзогенного характера, вводимые в организм, для уменьшения количества свободных радикалов и предотвращения окислительных повреждений в здоровых клетках. Одним из наиболее часто используемых биологически совместимых антиоксидантов экзогенного происхождения являются наночастицы селена [14, 23].



## 1.2 Получение и исследование нанокмозитов селена

### 1.2.1 Способы получения и стабилизации наночастиц селена

Существует значительное количество методов, с помощью которых возможно получение наноразмерных структур. Синтез наночастиц разделяют по способу их получения и стабилизации и по типу формирования наноструктур. Формирование делят на метод «сверху вниз», который основан на агрегировании наночастиц из отдельных атомов, и метод «снизу вверх», при котором происходит дробление частиц до наноразмеров [21].

Морфологические характеристики для частиц в размере нано-диапазона играют огромную роль, поскольку в зависимости от размера, формы, структуры изменяются их физические свойства. Поэтому способам получения наночастиц с заранее заданными параметрами уделяют особое внимание [46].

Традиционными и часто используемыми методами являются химические методы синтеза, поскольку с их помощью можно лучше контролировать параметры частицы. Для синтеза наночастиц селена используют метод восстановления селенита натрия глутатионом или аскорбиновой кислотой [14, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 33]. Помимо этого, восстановителем может выступать экстракт листьев дерева *Cassia auriculata* [32].

Помимо химического синтеза существуют методы, связанные с использованием биологических объектов, так, например, при синтезе может быть задействован мицелий грибов *Trichoderma* sp. в качестве субстрата для образования частиц селена внутри него [30]. Также существует синтез, при котором бактерии *Lactobacillus casei* обладают способностью производить наночастицы селена внутриклеточно [31].

Однако синтез без добавления стабилизаторов можно считать неполным, поскольку частицы имеют способность к агрегации с другими частицами, что приводит к увеличению их в размере и в дальнейшем влияет на их свойства

[46].

Для сохранения исходных свойств наночастиц используют различные стабилизаторы. В частности, для селена существуют несколько групп стабилизирующих веществ, а именно, полисахариды, полипептиды [33], смолы [22], полисахардно-белковые комплексы [27], экстракт листьев бобового дерева [32], полимеры [22], комплексы с другим металлом [25, 26, 30]. Однако чаще всего в виде стабилизирующих веществ выбирают полисахариды, они представляют обширную группу, в которую входят каррагинан [23], арабиногалактан [14], хитозан [24, 25, 26, 28, 29].

Добавление стабилизаторов на биологической основе обеспечивает большую стабильность за счет разветвленной структуры, которая препятствует межчастичным взаимодействиям. Помимо стабилизирующих качеств у данных веществ присутствует собственная биологическая активность, которая совместно с наночастицами может оказывать дополнительное воздействие на объект. Так, например, полезными свойствами обладают полисахариды – арабиногалактан характеризуется высокой мембранотропностью, способен стимулировать выработку иммуноглобулинов, проявлять антимикробные свойства и т.д. [14, 47], а хитозан имеет бактерицидные свойства и способен к проявлению противовирусной активности [48].

### **1.2.2 Методы описания характеристик нанокомпозитов**

Практическая польза наночастиц селена, как и остальных металлических наночастиц, заключается в его свойствах. Основу этих свойств составляет морфология наночастицы. Морфологические свойства представляют собой размер, структуру и форму наночастицы. За эти признаки отвечает тщательный контроль параметров реакции, таких как время, температура процесса, скорость перемешивания, концентрация реагентов и стабилизирующих добавок. Они позволяют сузить распределение по размерам получающихся наночастиц, но не всегда до нужных размеров. В связи с этим необходимо отслеживать

морфологические характеристики посредством наблюдения за наночастицами методом электронной микроскопии. Данный метод применяется практически во всех исследованиях, связанных с наночастицами [14, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33]. Помимо микроскопии применяют более сложные методы для определения размера и структуры, а именно, динамическое рассеивание света [14, 24, 27] и ЯМР [23].

Вторым по значимости свойством является дзета-потенциал. Он отражает устойчивость наночастиц к образованию агломератов и освоен на методе электрофоретическое рассеивание света [22, 24, 25, 26, 27, 33].

После определения размера и устойчивости наночастиц к агрегации, определяют оптические свойства. За счет своего размера и структуры наночастицы способны значительно усилить эффект многократного рассеяния света, который влияет на их оптические свойства. Для наночастиц селена можно выделить 3 основные группы свойств, по которым проводят измерения: ИК-спектроскопия [14, 23, 24, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33], УФ-спектроскопия [14, 24, 28, 29, 30, 32, 33], фотолюминесцентная спектроскопия [23, 30]. Методы спектроскопии позволяют узнать основные сведения о молекулярной структуре неорганических и органических компонентов, образующих комплексы с наночастицами. В частности, ИК-спектр дает представление о том, удалось ли исследователям добиться соединения наночастиц с другим веществом, например, стабилизатором, а УФ-спектроскопия позволяет определить наличие определенных веществ в суспензии наночастиц.

Некоторые исследователи проверяют наночастицы селена термическим анализом, при котором регистрируется изменение массы образца в зависимости от температуры [24, 29].

Также синтезируют наночастицы селена, связанные с магнитными наночастицами, например, железом [25, 26]. В этом случае данный комплекс способен проявлять магнитные свойства, которые могут являться предметом исследования.

Можно заключить, что в зависимости от строения наноконпози́ты могут

обладать различными свойствами и характером взаимодействия с объектами, поэтому важно знать их морфологические и физические параметры. Особенно это имеет большую значимость при работе с биологическими объектами, поскольку воздействие на них нанокompозитов способно приводить к широкому спектру преобразований в метаболических процессах [14, 54].

### **1.2.3 Биологические свойства селена**

Селен – микроэлемент, который играет важную роль в регулировании функций многих внутриклеточных белков. Он является кофактором во многих ферментативных реакциях организма, способствующая нормальной активности селенсодержащих ферментов и селенпротеинов [34].

Существуют аминокислоты, в которых тиольная группа заменена на селен, такие аминокислоты называются селенсодержащие. Примером такой кислоты является селеноцистеин. За счет замененной тиольной группы, он имеет более низкую, чем у цистеина, константу диссоциации и более высокий восстановительный потенциал. Благодаря этим свойствам селеноцистеин входит в состав белков и селенпротеинов, обладающих антиоксидантной активностью [49].

Селен является частью фермента антиоксидантной защиты – глутатионпероксидазы, которая детоксицирует пероксиды водорода и других гидропероксидов, также она обеспечивает защиту мембранных структур клетки и органелл, в первую очередь митохондрий, от перекисного окисления липидов [50]. Функционирование селена в качестве антиоксиданта осуществляется путем включения его в роли кофактора в ферментативную систему глутатиона. Глутатион участвует в синтезе селензависимой глутатионпероксидазы, в которой в активном центре находится остаток аминокислоты селеноцистеина. Атомы селена, находящиеся внутри фермента, окисляются перекисями до SeOH. Затем SeOH образует комплекс с глутатионом – Se-глутатион. Данное соединение реагирует с другой молекулой глутатиона. При этом процессе

регенерируется селен и образуется побочный продукт, которым является окисленный глутатион. Принято считать, что глутатион восстанавливает селен в глутатионпероксидазе и тем самым данная форма фермента катализируется распад перекиси водорода [35].

Помимо антиоксидантных свойств селен в составе других белков способен участвовать в биосинтезе тиреоидных гормонов, катализируя их продукцию [50].

Окислительные свойства проявляются и у наночастиц селена. Доказано, что они способны нейтрализовать модельные свободные радикалы ABTS и DPPH [24]. Также установлено, что своей антиоксидантной активностью они могут индуцировать апоптоз в опухолевых клетках [14].

Увеличение концентрации свободных радикалов в клетке может быть связано с большим количеством внутренних и внешних факторов, влияющих на организм. В последнее время одним из таких факторов, усиливающих генерацию АФК, является электромагнитное излучение СВЧ-диапазона антропогенного происхождения [59], которое вызвано стремительным развитием технологий [1].

### **1.3 Влияние электромагнитного излучения сверхвысокочастотного диапазона на образование свободных радикалов**

Электромагнитное излучение (ЭМИ) – форма материи, с помощью которой осуществляется взаимодействие между электрически заряженными частицами и является абиотическим фактором, под влиянием которого происходило формирование живых организмов и их эволюция [51].

На данный момент электромагнитный фон Земли представлен совокупностью излучений природного и искусственного происхождений. К природным источникам относят электромагнитное поле Земли, космические источники радиоволн, например, Солнце и другие звезды, атмосферное электричество. Эволюционно живые организмы приспособлены к

естественному электромагнитному полю, однако технологический прорыв поспособствовал изменению общего электромагнитного фона окружающей среды, увеличив его нагрузку на биообъекты. За прошедшие десятилетия в естественный фон Земли добавилось электромагнитное излучение СВЧ-диапазона антропогенного происхождения [5555]. Данные обстоятельства привели к тому, что живым организмам довольно проблематично адаптироваться за короткое время к изменяющимся условиям внешней среды.

Источниками ЭМИ антропогенного происхождения являются средства сотовой и спутниковой связи, радиолокационные установки, телевидение, линии электропередач высокого напряжения и т.д. [1]. Особое внимание стоит уделить сотовым телефонам, которые являются самым распространенным типом коммуникации. Их диапазон рабочей частоты составляет от 900 МГц до 1700 МГц. Частота, равная 900 МГц – минимальная пороговая частота и она является стандартом GSM (Groupe Special Mobile) – глобальный стандарт цифровой мобильной сотовой связи [58].

В России существуют нормативные документы, в которых закреплён предельно допустимый уровень воздействия ЭМИ СВЧ-диапазона на человека, измеряемый в интенсивностях, или плотностях потока энергии (ППЭ) с измеряемым параметром Вт/см<sup>2</sup>. Для зарубежных стран данный критерий представлен в виде SAR (Specific Absorption Radiation) – удельный коэффициент поглощения, измеряемый в Вт/кг [56]. SAR является наиболее объективной оценкой воздействия, поскольку отражает характер распространения энергии ЭМИ в тканях, но помимо этого он не всегда способен раскрыть реальный механизм действия излучения на биологический объект [57].

На данный момент в литературе мало исследований, посвященных тому, как именно ЭМИ СВЧ-диапазона влияет на биологические объекты, однако одним из вероятных механизмов действия может являться генерация свободных радикалов [59].

Свободные радикалы – это молекулярные частицы, которые имеют

неспаренные электрон на внешней электронной оболочке. Понятие свободные радикалы объединяет в себе ряд молекулярных соединений различных по составу, например, радикалы с включением ионов кислорода, принято обозначать как АФК (активные формы кислорода) [64].

Разделяют две группы радикалов: первичные и вторичные. К первичным радикалам относят молекулы, которые образуются в результате ферментативных реакций в цепи переноса электронов (супероксид ( $\bullet\text{OO}^-$ ), нитроксид ( $\bullet\text{NO}$ ), убихинон ( $\bullet\text{Q}$ )). В процессе метаболических превращений из первичного радикала – супероксида – могут образовываться различные активные молекулярные соединения: перекись водорода, гипохлорит, гидроперекиси липидов. Вторичные радикалы (гидроксил ( $\bullet\text{OH}$ ), липидные радикалы ( $\text{L}\bullet, \text{LOO}\bullet$ )) – это следствие взаимодействия первичных радикалов, а также других веществ с металлами, имеющими переменную валентность (например,  $\text{Fe}^{2+}$ ) [65].

Повышенный уровень АФК и антиоксидантов в ответ на воздействие ЭМИ СВЧ-диапазона были обнаружены в различных типах исследований, проводимые на культуре клеток [61], животных [62], людях [60].

Можно заключить, что продукты метаболизма опухолевых клеток приводят к морфологическим и метаболическим преобразованиям в здоровых клетках, например, к усиленному образованию свободных радикалов. Увеличение их концентрации способно стать причиной апоптоза как в здоровых, так и в опухолевых клетках. Также нельзя исключать влияние внешних факторов среды – электромагнитного излучения сверхвысокочастотного диапазона антропогенного происхождения, – которое непрерывно воздействует на организм и также способно приводить к усиленной выработке активных форм кислорода как в здоровых, так и в опухолевых клетках.

В настоящее время для борьбы с окислительным стрессом актуальным направлением является использование нанотехнологий, а именно, применение нанокompозитов селена, которые способны снизить окислительную нагрузку,

предотвращая губительные последствия влияния повышенной концентрации свободных радикалов на здоровые клетки. Однако проявления антиоксидантных свойств наночастиц селена в условиях воздействия электромагнитного излучения сверхвысокочастотного диапазона на клетки опухоли изучается мало, в связи с чем данное направление исследований является перспективным.



Изъято с 16 по 32 страницы в связи с авторскими правами

## ВЫВОДЫ

1. Наночастицы селена, полученные восстановлением селенита натрия, покрытые арабиногалактаном, не агрегируют и имеют диаметр одной частицы –  $134,04 \pm 28,33$  нм, также было доказано наличие химической связи между наночастицами селена и арабиногалактаном.
2. В условиях воздействия СВЧ-излучения на клетки экспериментальной опухоли концентрация свободных радикалов в клетках не изменялась. Влияние наночастиц селена, покрытых арабиногалактаном, на клетки опухоли отражается в виде увеличения времени задержки активации антиоксидантной системы.
3. Жизнеспособность клеток экспериментальной опухоли при воздействии электромагнитным излучением СВЧ-диапазона сохраняется как после облучения, так и при добавлении наночастиц селена, покрытых арабиногалактаном.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Григорьев, Ю.Г. Возможность развития опухолей мозга у пользователей сотовыми телефонами (научная информация к решению международного агентства по исследованию рака (IARC) от 31 мая 2011 г.) / Григорьев Ю.Г. // Радиационная биология. Радиоэкология. - 2011. - Т. 51, № 5. - С. 633-638.
2. Текуцкая Е. Е., Барышев М. Г., Ильченко Г. П. Генерация активных форм кислорода под влиянием СВЧ-излучения и их генотоксическое действие //Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2018. – Т. 52. – №. 1. – С. 56-61.
3. Marjanović A. M., Pavičić I., Trošić I. Biological indicators in response to radiofrequency/microwave exposure //Archives of Industrial Hygiene and Toxicology. – 2012. – Т. 63. – №. 3. – С. 407-416.
4. Корман Д. Б., Островская Л. А., Кузьмин В. А. Индукция оксидативного стресса в опухолевых клетках – новый подход к лекарственному лечению злокачественных опухолей //Биофизика. – 2019. – Т. 64. – №. 3. – С. 552-562.
5. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.who.int/ru](http://www.who.int/ru)
6. Кормош Н. Г. Физиологическая роль активных форм кислорода на клеточном уровне и организма в целом-взгляд клинициста. Ч. 2 // Российский биотерапевтический журнал. – 2012. – Т. 11. – №. 1.
7. Чанчаева Е. А., Айзман Р. И., Герасев А. Д. Современное представление об антиоксидантной системе организма человека //Экология человека. – 2013. – №. 7.
8. Amoako P. O., Uden P. C., Tyson J. F. Speciation of selenium dietary supplements; formation of S-(methylseleno) cysteine and other selenium compounds //Analytica chimica acta. – 2009. – Т. 652. – №. 1-2. – С. 315-323.
9. Muriel P., Gordillo K. R. Role of oxidative stress in liver health and disease //

Oxidative Medicine and Cellular Longevity.– 2016. – DOI: 10.1155/2016/9037051

10. Сафронов И. Д., Рагино Ю. И., Куликов В. Ю. Роль жирорастворимых антиоксидантов в патогенезе атеросклероза //Сибирский научный медицинский журнал. – 2006. – №. 2.

11. Burton G. W., Ingold K. U. Beta-carotene: an unusual type of lipid antioxidant //Science. – 1984. – Т. 224. – №. 4649. – С. 569-573.

12. Paschalis V. et al. Low vitamin C values are linked with decreased physical performance and increased oxidative stress: reversal by vitamin C supplementation //European journal of nutrition. – 2016. – Т. 55. – №. 1. – С. 45-53.

13. Weijl N. I. et al. Supplementation with antioxidant micronutrients and chemotherapy-induced toxicity in cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // European Journal of Cancer. – 2004. – Т. 40. – №. 11. – С. 1713-1723.

14. Tang S. et al. Construction of arabinogalactans/selenium nanoparticles composites for enhancement of the antitumor activity // International journal of biological macromolecules. – 2019. – Т. 128. – С. 444-451.

15. Крюкова О.В., Пьянков В.Ф. Влияние электромагнитного свч излучения на генерацию активных форм кислорода в клетках экспериментальной опухоли // Современные достижения онкологии в клинической практике. – 2018. – С. 124-128.

16. Круглик О.В., Моргулис И.И., Хлебопрос Р.Г. Влияние электромагнитного излучения сверхвысококачастотного диапазона на жизнеспособность клеток экспериментальной опухоли // ДАН. 2013, Т. 449. № 1. С. 104–106.

17. Крюкова О.В., Пьянков В.Ф., Копылов А.Ф., Хлебопрос Р.Г. Влияние электромагнитного сверхвысококачастотного излучения на рост асцитной карциномы Эрлиха // ДАН. 2016. Т. 470. № 4. С. 487–489.

18. Ozaslan M. et al. Ehrlich ascites carcinoma //African Journal of Biotechnology. – 2011. – Т. 10. – №. 13. – С. 2375-2378.

19. Инжеваткин, Е.В. Практикум по экспериментальной онкологии на примере асцитной карциномы Эрлиха: метод разработки / Е. В.Инжеваткин. – Красноярск. гос. ун-т, 2004. – 10 с.
20. Kaleoğlu Ö., İşli N. Ehrlich-Lette Asit Tümörü //Tıp Fakültesi Mecmuası. – 1977. – Т. 40. – С. 978-984.
21. Поленов Ю. В., Лукин М. В., Егорова Е. В. Физико-химические основы нанотехнологий / Учебное пособие /. – 2013.
22. Wang Z. et al. Preparation and application of selenium nanoparticles in a lateral flow immunoassay for clenbuterol detection //Materials Letters. – 2019. – Т. 234. – С. 212-215.
23. Lesnichaya M. V., Shendrik R., Sukhov B. G. Relation between excitation dependent luminescence and particle size distributions for the selenium nanoparticles in  $\kappa$ -carrageenan shell // Journal of Luminescence. – 2019. – Т. 211. – С. 305-313.
24. Chen W. et al. Synthesis and antioxidant properties of chitosan and carboxymethyl chitosan-stabilized selenium nanoparticles // Carbohydrate polymers. – 2015. – Т. 132. – С. 574-581.
25. Selenium and Iron Oxide Nanocomposites for Magnetically-Targeted Anti-Cancer Applications Hauksdóttir H. L., Webster T. J. Selenium and iron oxide nanocomposites for magnetically-targeted anti-cancer applications // Journal of Biomedical Nanotechnology. – 2018. – Т. 14. – №. 3. – С. 510-525.
26. Li S. et al. Novel magnetic nanocomposites combining selenium and iron oxide with excellent anti-biofilm properties // Journal of Materials Science. – 2020. – Т. 55. – №. 3. – С. 1012-1022.
27. Wang Y. Y. et al. Preparation, characterization, and antioxidant capacities of selenium nanoparticles stabilized using polysaccharide–protein complexes from *Corbicula fluminea* // Food bioscience. – 2018. – Т. 26. – С. 177-184.
28. Menazea A. A. et al. Physical characterization and antibacterial activity of PVA/Chitosan matrix doped by selenium nanoparticles prepared via one-pot laser

ablation route // Journal of Materials Research and Technology. – 2020. – Т. 9. – №. 5. – С. 9598-9606.

29. Alghunaim N. S. Characterization of selenium oxide nanofiller effect on the spectroscopic and thermal properties of Cs/PAM nanocomposites // Journal of Materials Research and Technology. – 2020.

30. Diko C. S. et al. Biosynthesis and characterization of lead selenide semiconductor nanoparticles (PbSe NPs) and its antioxidant and photocatalytic activity // Arabian Journal of Chemistry. – 2020.

31. Xu C. et al. Preparation, characteristics and antioxidant activity of polysaccharides and proteins-capped selenium nanoparticles synthesized by Lactobacillus casei ATCC 393 // Carbohydrate polymers. – 2018. – Т. 195. – С. 576-585.

32. Anu K. et al. Biogenesis of selenium nanoparticles and their anti-leukemia activity // Journal of King Saud University-Science. – 2020.

33. Tang H. Y. et al. Development, structure characterization and stability of food grade selenium nanoparticles stabilized by tilapia polypeptides // Journal of Food Engineering. – 2020. – Т. 275. – С. 109878.

34. Горожанская Э. Г. и др. Селен и окислительный стресс у онкологических больных // Биомедицинская химия. – 2013. – Т. 59. – №. 5. – С. 550-562.

35. Матейкович П. А. Глутатионпероксидаза как фермент системы антиоксидантной защиты клеток // Міжнародний науковий журнал. – 2016. – №. 6 (3). – С. 21-24.

36. Schmidt H. et al. ATP-producing and consuming processes of Ehrlich mouse ascites tumor cells in proliferating and resting phases // Experimental cell research. – 1991. – Т. 194. – №. 1. – С. 122-127.

37. Schwendel A. et al. Transitions of hepatic purine metabolism of Ehrlich ascites tumor bearing mice in different phases of tumor growth // Biochemistry and molecular biology international. – 1994. – Т. 34. – №. 3. – С. 457-463.

38. Segura J. A. et al. Ehrlich ascites tumor cells expressing anti- sense

glutaminase mRNA lose their capacity to evade the mouse immune system // International journal of cancer. – 2001. – Т. 91. – №. 3. – С. 379-384.

39. Latha P. G. et al. Immunomodulatory and antitumour properties of *Psoralea corylifolia* seeds // P. G. Latha, D.A. Evans, K. R. Panikkar, K. K. Jayavardhanan // *Fitoterapia*. – 2000. – Т. 71. – №. 3. – С. 223-231.

40. Burns, E. R. Initiations of DNA synthesis in the parotid salivary gland of adult mice by a factor isolated from acellular fluid of Ehrlich ascites carcinoma. / E. R. Burns, H. Yeh, Y. Yeh // *Biosci. Rep.* – 1983. – V. 3, № 2. – P. 113–125.

41. Toschi, A. Phospholipase D-mTOR requirement for the Warburg effect in human cancer cells / A. Toschi, E. Lee, S. Thompson [et al.] // *Cancer Lett.* – 2010. – Vol. 299, № 1. – P. 72–79.

42. Grune, T. Adenine metabolism of Ehrlich mouse ascites cells in proliferating and resting phases of tumor growth. / T. Grune, W. Siems, R. Uhlig, M. Jakstadt // *Biochemical Int.* – 1992. – V. 26, № 2. – P. 199–209.

43. Skog, S. Lack of correlation between thymidine kinase activity and changes of DNA synthesis with tumour age: an In Vivo study in Ehrlich ascites tumour. / S. H. Q. Skog, B. Tribukait // *Cell Tissue Kinetics*. – 1990. – V. 23. – P. 603–617.

44. Estrela, M. J. Regulation of glutathione metabolism in Ehrlich ascites tumour cells. / M. J. Estrela, R. Hernandez, P. Terradez, M. Asensi, R. Puertes // *Biochem.* – 1992. – V. 286 – P. 257–262.

45. Lobo, C. Inhibition of glutaminase expression by antisense mRNA decreases growth and tumorigenicity of tumour cells. / C. Lobo, M. A. Ruiz-Bellido, J. C. Aledo, J. Marquez, I. N. De Castro, F. J. Alonso // *Biochem.* – 2000. – V. 348. – P. 257–261.

46. Богуславский Л. И. Методы получения наночастиц и их размерно-чувствительные физические параметры // *Тонкие химические технологии*. – 2010. – Т. 5. – №. 5. – С. 3-12.

47. Медведева Е. Н., Бабкин В. А., Остроухова Л. А. Арабиногалактан-уникальный продукт из древесины лиственницы // *Хвойные бореальной зоны*. –

2003. – Т. 21. – №. 1.

48. Шиповская А. Б. и др. Биологическая активность олигомеров хитозана // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология. – 2008. – Т. 8. – №. 2.

49. Byun B. J., Kang Y. K. Conformational preferences and pKa value of selenocysteine residue // Biopolymers. – 2011. – Т. 95. – №. 5. – С. 345-353.

50. Барабой В. А., Шестакова Е. Н. Селен: биологическая роль и антиоксидантная активность // Укр. біохім. журн. – 2004. – Т. 76. – №. 1. – С. 23-32.

51. Шилов, И.А. Экология / Шилов И.А. – М.: Высшая школа, 2003. – 512 с.

52. Sabharwal S. S., Schumacker P. T. Mitochondrial ROS in cancer: initiators, amplifiers or an Achilles' heel? // Nature Reviews Cancer. – 2014. – Т. 14. – №. 11. – С. 709-721.

53. Nogueira V. et al. Akt determines replicative senescence and oxidative or oncogenic premature senescence and sensitizes cells to oxidative apoptosis // Cancer cell. – 2008. – Т. 14. – №. 6. – С. 458-470.

54. Lesnichaya M., Karpova E., Sukhov B. Effect of high dose of selenium nanoparticles on antioxidant system and biochemical profile of rats in correction of carbon tetrachloride-induced toxic damage of liver // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. – 2021. – Т. 197. – С. 111381.

55. Gaestel M. Biological monitoring of non-thermal effects of mobile phone radiation: recent approaches and challenges / Gaestel M. // Biological Reviews. - 2010. - Vol. 85, № 3. - P. 489-500.

56. Петин, В.Г. Об одном российском термине (переводе SAR) в дозиметрии электромагнитного поля радиочастотного диапазона / Петин В.Г., Григорьев О.А., Меркулов А.В., Григорьев Ю.Г., Труханов К.А. // Радиационная биология. Радиоэкология. - 2012. - Т. 52, № 5. - С.542-545.

57. Перов, С.Ю. Инструментальная дозиметрия радиочастотных электромагнитных излучений: общие принципы и современная методология /



Перов С.Ю., Ю.Б. Кудряшов, Н.Б. Рубцова // Радиационная биология. Радиозэкология. - 2012. - Т. 52, № 3. - С. 276-281.

58. Halgamuge M. N. Weak radiofrequency radiation exposure from mobile phone radiation on plants // Electromagnetic biology and medicine. – 2017. – Т. 36. – №. 2. – С. 213-235.

59. Marjanović A. M., Pavičić I., Trošić I. Biological indicators in response to radiofrequency/microwave exposure // Archives of Industrial Hygiene and Toxicology. – 2012. – Т. 63. – №. 3. – С. 407-416.

60. Moustafa Y. M. et al. Effects of acute exposure to the radiofrequency fields of cellular phones on plasma lipid peroxide and antioxidase activities in human erythrocytes // Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. – 2001. – Т. 26. – №. 4. – С. 605-608.

61. Xu S. et al. Exposure to 1800 MHz radiofrequency radiation induces oxidative damage to mitochondrial DNA in primary cultured neurons // Brain research. – 2010. – Т. 1311. – С. 189-196.

62. Meral I. et al. Effects of 900-MHz electromagnetic field emitted from cellular phone on brain oxidative stress and some vitamin levels of guinea pigs // Brain research. – 2007. – Т. 1169. – С. 120-124.

63. Gorrini C., Harris I. S., Mak T. W. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy // Nature reviews Drug discovery. – 2013. – Т. 12. – №. 12. – С. 931-947.

64. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6. – №. 12. – С. 13-19.

65. Чеснокова Н. П., Понукалина Е. В., Бизенкова М. Н. Источники образования свободных радикалов и их значение в биологических системах в условиях нормы // Современные наукоемкие технологии. – 2006. – №. 6. – С. 28-34.

66. Скулачев В. П. Явления запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода // Соросовский образовательный журнал. – 2001. – №. 6. – С. 4-10.

67. Савченко А. А. и др. Клиническое состояние и хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов больных распространенным гнойным перитонитом в динамике послеоперационного периода // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13. – №. 6.

68. Барабой В. А., Шестакова Е. Н. Селен: биологическая роль и антиоксидантная активность // Укр. біохім. журн. – 2004. – Т. 76. – №. 1. – С. 23-32.

69. Jamier V., Ba L. A., Jacob C. Selenium- and tellurium- containing multifunctional redox agents as biochemical redox modulators with selective cytotoxicity // Chemistry–A European Journal. – 2010. – Т. 16. – №. 36. – С. 10920-10928.

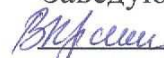
Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждения  
высшего образования  
«СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Институт фундаментальной биологии и биотехнологии

Кафедра биофизики

УТВЕРЖДАЮ

Заведующей кафедрой

 В.А. Кратасюк

подпись инициалы, фамилия

« 19 » июня 2021 г.

**БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА**

06.03.01 – Биология

ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ СЕЛЕНА НА ОБРАЗОВАНИЕ  
СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ В КЛЕТКАХ АСЦИТНОЙ КАРЦИНОМЫ  
ЭРЛИХА

Научный руководитель



подпись, дата

профессор, д.ф.-м.н.,

должность, ученая степень

С. В. Столяр

инициалы, фамилия

Выпускник



подпись, дата

Ю. А. Яковлева

инициалы, фамилия

Красноярск 2021