

Для цитирования: Мухаммадиев Рин.С., Мухаммадиев Риш.С., Бирюля В.В., Идиятов И.И., Набатов А.А., Глинушкин А.П., Валиуллин Л.Р. Оценка цитотоксичности трихотецена *Fusarium sp.* на линию рака молочной железы *in vitro*. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(6): 90–95. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-90-95.

For citation: Mukhammadiev Rin.S., Mukhammadiev Rish.S., Biryulya V.V., Idiyatov I.I., Nabatov A.A., Glinushkin A.P., Valiullin L.R. An in vitro estimation of cytotoxicity of *Fusarium trichothecene* on the breast cancer cell line. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(6): 90–95. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-90-95.

ОЦЕНКА ЦИТОТОКСИЧНОСТИ ТРИХОТЕЦЕНА *FUSARIUM SP.* НА ЛИНИЮ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ *IN VITRO*

Рин.С. Мухаммадиев¹, Риш.С. Мухаммадиев¹, В.В. Бирюля¹, И.И. Идиятов¹, А.А. Набатов², А.П. Глинушкин³, Л.Р. Валиуллин¹

ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности», г. Казань, Россия¹

Россия, г. Казань, 420008, ул. Научный городок, 2. E-mail: vnivi@mail.ru, tanirtashir@mail.ru¹

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия», г. Казань, Россия²

Россия, г. Казань, 420012, ул. Муштари, 11. E-mail: ksmf.rf@tatar.ru²

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт фитопатологии», г. Москва, Россия³

Россия, Московская обл., 143050, р.п. Большие Вяземы, ул. Институт, 5-а. E-mail: vniif@vniif.ru³

Аннотация

В последнее время трихотеценовые соединения и их производные привлекают внимание исследователей в связи с их потенциальной возможностью применения в медицине, в том числе для лечения различных видов рака. **Цель исследования** – изучение цитотоксического действия трихотецена *Fusarium sp.* в отношении линий опухолевых клеток рака молочной железы, нормальных клеток фибробластов кожи и почек эмбриона человека *in vitro*. **Материал и методы.** С использованием общепринятого метода МТТ-теста проводилось определение цитотоксического действия трихотецена в отношении исследуемых культур клеток. Оценку изменения в морфологии клеток под воздействием трихотецена проводили методом световой микроскопии. **Результаты.** Было обнаружено, что трихотецен *Fusarium sp.* в диапазоне концентрации 1–1000 нМ проявлял дозозависимое токсическое действие в отношении исследуемых линий клеток. Наиболее выраженное цитотоксическое действие трихотецена наблюдали при его действии на линию опухолевых клеток молочной железы (IC_{50} 94,72 ± 4,1 нМ). Совместная инкубация трихотецена с линиями клеток рака молочной железы, клеток фибробластов кожи и почек эмбриона человека в более низких дозах приводила к изменению размеров, формы клеток, потере контактов между ними и их обособлению. При более высоких дозах трихотецена наблюдалась деградация мембран, образование неоформленных клеточных агрегатов и фрагментов (апоптозных тел). **Заключение.** Трихотецен *Fusarium sp.* обладает биологически активным потенциалом и является менее токсичным по отношению к нормальным клеткам человека по сравнению с опухолевыми, поэтому его целесообразно в дальнейшем исследовать как возможного противоопухолевого агента.

Ключевые слова: трихотецен, культура, рак молочной железы, фибробласты кожи, почки эмбриона, цитотоксичность.

AN *IN VITRO* ESTIMATION OF CYTOTOXICITY OF *FUSARIUM TRICHOHECENE* ON THE BREAST CANCER CELL LINE

Rin.S. Mukhammadiev¹, Rish.S. Mukhammadiev¹, V.V. Biryulya¹, I.I. Idiyatov¹, A.A. Nabatov², A.P. Glinushkin³, L.R. Valiullin¹

Federal Center of Toxicological, Radiological and Biological Safety, Kazan, Russia¹

2, Scientific town Street, 420008-Kazan, Russia. E-mail: vnivi@mail.ru¹

Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia²

11, Mushtari Street, 420012-Kazan, Russia. E-mail: ksmf.rf@tatar.ru²

All-Russia Research Institute of Phytopathology, Moscow, Russia³

5, Bolshie Vyazemy, 143050-Moscow Region, Russia. E-mail: vniif@vniif.ru³

Abstract

Trichothecenes and their derivatives have recently attracted much attention of researchers with respect of their potential role in medicine, including for the treatment of different types of cancer. **The purpose of the study** was to investigate the cytotoxic effect of *Fusarium* trichothecene on human breast cancer cells, human skin fibroblasts and embryonic kidney cells in vitro. **Material and Methods.** Based on the MTT assay, the cytotoxic effect of trichothecene on cell cultures was determined. Evaluation of morphological changes in cell cultures under the influence of trichothecene was performed by light microscopy. **Results.** *Fusarium* trichothecene was found to exhibit a dose-dependent toxic effect on cell lines in the range 1 nM to 1000 nM. The most pronounced cytotoxic effect of trichothecene was observed in human breast cancer cell line (IC₅₀ 94.72 ± 4.1 nM). Lower doses of trichothecene led to a change in the size, shape of human breast cancer cells, human skin fibroblasts and embryonic kidney cells, and loss of contact between them and their isolation. The degradation of cell membranes, formation of unformed cell aggregates and fragments were observed in higher doses of trichothecene. **Conclusion.** *Fusarium* trichothecene is a biologically active compound and is less toxic to the normal than to the cancer cell lines, therefore, further studies of this agent are needed.

Key words: trichothecene, culture, breast cancer, skin fibroblasts, embryo kidneys, cytotoxicity.

Трихотецены представляют собой низкомолекулярные вещества, которые продуцируются микромицетами родов *Fusarium*, *Mycrothecium*, *Trichoderma*, *Trichothecium*, *Stachybotrys* и *Cephalosporium*, способные поражать сельскохозяйственные культуры [1, 2]. Эта группа метаболитов имеет характерное для них сесквитерпеноидное кольцо (трихотекан), которое играет значительную роль для токсичности [3]. На клеточном уровне трихотецены могут являться мощными ингибиторами синтеза ДНК, РНК или белка [1, 4].

Несмотря на то, что многие трихотеценовые соединения токсичны, они могут сочетать в себе несколько видов фармакологической активности, включая противомаларийную, противомикробную, противовирусную и противоопухолевую [4, 5]. Трихотецены и полученные из них производные, такие как ниваленол, самбуцинол, трихотеллон, триходермол, трихотецин В и трихотецинол А, обладают цитотоксической активностью в отношении широкого спектра различных типов клеточных линий [5–7]. Одним из таких наиболее часто встречающихся в природе метаболитов является диацетоксиксирпенол (DAS, ангидин), который проходил клинические испытания как противоопухолевое средство [8]. Тем не менее клинические исследования диацетоксиксирпенола были остановлены из-за его высокой токсичности. В связи с этим актуальным становится поиск новых веществ трихотеценового ряда, которые могут найти применение в качестве потенциальных противоопухолевых агентов.

Целью исследования было изучение цитотоксического действия трихотецена *Fusarium sp.* на линиях клеток рака молочной железы, клеток фибробластов кожи и почек эмбриона в условиях *in vitro*.

Материал и методы

В работе использовали трихотеценовое соединение 4β,15-диацетокси-8α-(3α-метилбутирилокси)-

12,13-эпокситрихотецен-3-ол низшего гриба *Fusarium sp.*, полученное в лаборатории микотоксикосин Федеральном центра токсикологической, радиационной и биологической безопасности (ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИИ») [9]. Клеточные линии рака молочной железы (MCF-7), клеток фибробластов кожи (HSF) и почек эмбриона (НЕК-293) человека были предоставлены Научно-образовательным центром фармации Казанского (Приволжского) федерального университета.

Определение цитотоксического действия трихотецена проводили по выживаемости различных культур клеток с помощью стандартного метода МТТ-теста [10]. Работа с культурами клеток осуществлялась в стерильных условиях. Культивированные клетки на среде DMEM («ПанЭко», Россия) с добавлением 10 % эмбриональной телячьей сыворотки, 0,5 % 200мМ L-глутамин и 0,5 % пенициллина-стрептомицина («ПанЭко», Россия) высевали в 96-луночные культуральные планшеты в концентрации 5000 кл/мл. Клетки выращивали в инкубаторе MCO-19AIC («Sanyo», Япония) во влажной атмосфере при температуре 37 °C и 5 % CO₂ в течение 24 ч, проводили замену среды. Препарат, растворенный в 96 % этиловом спирте, разводили в отдельном 96-луночном планшете и добавляли в лунки планшета с клетками. Смесь инкубировали при 37 °C и 5 % CO₂ в течение 72 ч. Затем добавляли к клеткам МТТ-реагента (4,5-диметилтиазол-2-ил-2,5-дифенилтетразолий бромид, 0,5 мг/мл, «Sigma-Aldrich», США), растворенного в ФБС (фосфатный солевой буфер, 1,7 мМ КН₂РO₄, 5,2 мМ Na₂НРO₄, 150 мМ NaCl, pH 7.4) и инкубировали смесь в течение 3 ч. После замены среды с красителем на раствор ДМСО (диметилсульфоксид, «ПанЭко», Россия) клетки инкубировали в течение 10 мин. Оптическую плотность клеток определяли на микропланшетном ридере TECAN Infinite M200 Pro («Tecan», Австрия) при длине волны 555 нм (референтная длина – 750 нм). Количество живых клеток рассчитывали в процен-

тах относительно контроля. Цитотоксичность трихотецена на клетки в условиях *in vitro* оценивали в диапазоне концентрации 0,97–1000 нМ и выражали через значения IC_{50} (наименьшая концентрация вещества, вызывающая 50 % подавление роста популяции клеток исследуемой культуры). В качестве отрицательного контроля использовали клетки, инкубированные с коммерческим препаратом цисплатины (цис-диаминдихлороплатина, «Sigma», США). Положительным контролем являлись клетки, выдержанные без добавления вещества, с добавлением количества спирта в соответствии с дозой трихотецена.

Изучение морфологии культур клеток после их совместной инкубации с трихотеценовым соединением проводили с применением оптического микроскопа Zeiss Axio Vert.A1 («Carl Zeiss Microscopy GmbH», Германия).

Анализ проводился в трехкратной биологической и аналитической повторности. Для статистической обработки полученных данных использовали программное обеспечение Microsoft Office Excel 2013. Результаты выражали в виде средней арифметической и ее средней ошибки, данные на нормальность распределения выборок определяли по критерию Шапиро – Уилка. Оценку достоверности различий между группами проводили с использованием t-критерия Стьюдента для независимых переменных. Достоверно отличными считали результаты при $p < 0,05$. Параметры IC_{50} определяли на основе дозозависимых кривых с помощью программного обеспечения OriginTM.

Результаты и обсуждение

В настоящее время имеется немало зарубежных работ, посвященных изучению противоопухолевого действия соединений трихотеценового ряда [6, 7]. В связи с этим проводилось определение цитотоксического эффекта трихотецена микромицета *Fusarium sp.* в отношении различных линий клеток в условиях *in vitro*. В работе использовали

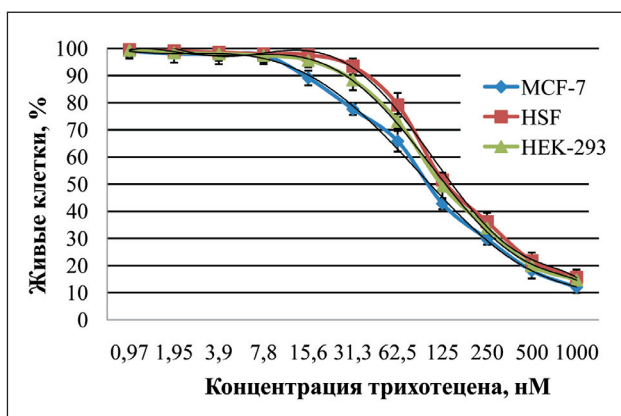


Рис. 1. Влияние трихотецена *Fusarium sp.* на линии раковых клеток молочной железы (MCF-7), нормальных клеток фибробластов кожи (HSF) и почек эмбриона (HEK-293) человека

линии раковых клеток молочной железы (MCF-7), нормальных клеток фибробластов кожи (HSF) и почек эмбриона (HEK-293) человека. Цитотоксичность трихотецена определяли по выживаемости клеток MCF-7, HSF и HEK-293 с применением общепринятого метода МТТ-теста [11].

Результаты экспериментов показали, что после совместной инкубации соединения, содержащего в своей структуре трихотеценовое кольцо, в различных концентрациях с нормальными и опухолевыми клетками происходит значимое ингибирование роста клеток исследуемых культур ($p < 0,05$) (рис. 1). Наиболее выраженной цитотоксической активностью трихотеценовое соединение *Fusarium sp.* обладало на линию опухолевых клеток MCF-7, величина IC_{50} составила $94,72 \pm 4,1$ нМ. Для нормальных клеток, фибробластов кожи и почек эмбриона человека, в тех же условиях, величина IC_{50} трихотецена составляла $129,14 \pm 4,6$ и $122,34 \pm 4,8$ нМ.

Действие трихотецена микромицета *Fusarium sp.* в отношении линий опухолевых клеток рака молочной железы (MCF-7) и нормальных клеток

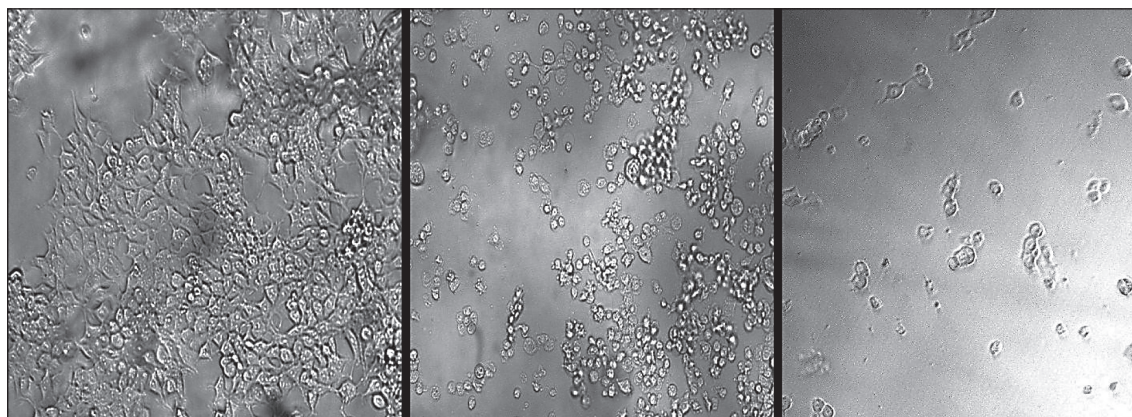


Рис. 2. Микрофото. Влияние трихотецена *Fusarium sp.* в отношении линии клеток рака молочной железы MCF-7. Слева направо: раковые клетки MCF-7, инкубированные без добавления трихотецена (контроль); MCF-7 + трихотецен (125 нМ); MCF-7 + трихотецен (500 нМ). $\times 1000$

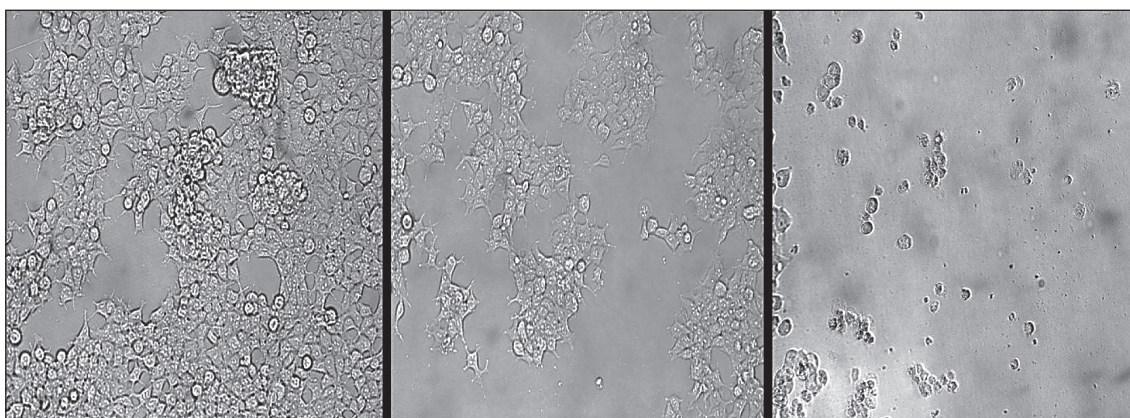


Рис. 3. Микрофото. Влияние трихотецена *Fusarium sp.* в отношении линии нормальных клеток почек эмбриона HEK-293. Слева направо: HSF (контроль); HEK-293 + трихотецен (125 нМ); HEK-293 + трихотецен (500 нМ). $\times 1000$

почек эмбриона (HEK-293) человека хорошо прослеживается на микрофотографиях (рис. 2, 3).

Установлено, что контакт трихотецена *Fusarium sp.* в более низких концентрациях (1–125 нМ) с исследуемыми линиями клеток приводил к изменениям их морфологии: клетки уменьшались в размерах и приобретали более округлую форму, происходила потеря контактов между клетками, и клетки начинали обособляться.

Культивирование клеток MCF-7 с трихотеценом в концентрации 31,3 нМ приводило к достоверному уменьшению количества живых клеток на 21–25 % ($p < 0,05$). При такой концентрации трихотецена количество живых клеток для линии клеток HEK-293 и HSF было больше ($p < 0,05$) по сравнению с линиями клеток MCF-7 – 84–91 и 91–97 % соответственно. При этом морфология клеток линии культуры HEK-293 и HSF, инкубированных трихотеценом в данной концентрации, существенно не отличалась от морфологии контрольных клеток.

При более высоких концентрациях трихотеценового соединения (более 125 нМ) наблюдается деградация клеточных мембран клеток исследуемых культур, клетки начинают лизировать, число погибших опухолевых и нормальных клеток повышается, наблюдается образование неоформленных клеточных агрегатов и фрагментов. Такая морфологическая картина указывает на высокое подавление процесса деления и возможную гибель клеток путем апоптоза.

Величина IC_{50} трихотецена микромицета *Fusarium sp.* относительно действия на тест-культуры, а также в сравнении с коммерческим препаратом цисплатином на данные линии клеток представлена в таблице. Ингибирующее влияние трихотецена *Fusarium sp.* на рост линии клеток рака молочной железы, нормальных клеток фибробластов кожи и почек эмбриона человека было выше ($p < 0,05$) по сравнению с контрольным препаратом цисплатином, величина IC_{50} которого была выше 1000 нМ.

Эти результаты согласуются с полученными нами ранее и литературными данными, где показано, что соединения трихотеценового ряда проявляют цитотоксический эффект относительно различных типов клеток рака и способны вызывать их апоптоз [12–14]. Так, недавно были выделены из культуральной жидкости низшего гриба *Myrothecium roridum* соединения трихотеценовой природы, обладающие цитотоксическим действием в отношении рака молочной железы (MCF-7) с диапазоном IC_{50} 1–170 нМ [14]. Цитотоксический эффект, полученный в результате исследования, показал, что большинство соединений являются потенциальными противоопухолевыми агентами.

Заключение

Исследование цитотоксической активности трихотецена микромицета *Fusarium sp.* показало, что соединение проявляет дозозависимое токсическое действие в отношении линии раковых клеток молочной железы (MCF-7), нормальных клеток

Таблица

Сравнительная цитотоксичность трихотецена микромицета *Fusarium sp.* и цисплатина на различные линии клеток

Соединения, IC_{50} , нМ	Тест-культура		
	MCF-7	HSF	HEK-293
Трихотецен	94,72 \pm 4,1*	129,14 \pm 4,6	122,34 \pm 4,8
Цисплатин	>1000	>1000	>1000

Примечание: * – отличия статистические значимы по сравнению со значением показателя IC_{50} трихотецена в отношении линии нормальных клеток HSF и HEK-293 ($p < 0,05$).

фибробластов кожи (HSF) и почек эмбриона (НЕК-293) человека. Методом МТТ-теста установлена менее выраженная цитотоксичность трихотецена по отношению к нормальным клеткам человека НЕК-293, HSF по сравнению с опухолевыми клетками MCF-7, что подтверждается данными, полученными с применением метода световой микроскопии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tola S., Bureau D.P., Hoofi J.M., Beamish F.W., Sulyok M., Krska R., Encarnação P., Petkam R. Effects of Wheat Naturally Contaminated with Fusarium Mycotoxins on Growth Performance and Selected Health Indices of Red Tilapia (*Oreochromis niloticus* × *O. mossambicus*). *Toxins* (Basel). 2015 May 29; 7(6): 1929–44. doi: 10.3390/toxins7061929.
2. Pleadin J. Mycotoxins in grains and feed: Contamination and toxic effect in animals. *Biotechnology in Animal Husbandry*. 2015; 31(4): 441–56. doi: 10.2298/BAH1504441P.
3. McCormick S.P., Stanley A., Stover N., Alexander N.J. Trichothecenes: from simple to complex mycotoxins. *Toxins* (Basel). 2011 Jul; 3(7): 802–14. doi: 10.3390/toxins3070802.
4. Makun H. Mycotoxin and Food Safety in Developing Countries; 2013. 280 p. doi: 10.5772/3414.
5. Leylaie S., Zafari D. Antiproliferative and antimicrobial activities of secondary metabolites and phylogenetic study of endophytic *Trichoderma* species from Vinca plants. *Front Microbiol*. 2018 Jul 11; 9: 1484. doi: 10.3389/fmicb.2018.01484.
6. Wang Y., Zhang L., Li G-T., Li Z-H., Dong Z-J., Li Y. Identification and cytotoxic activities of two new trichothecenes and a new cuparane-type sesquiterpenoid from the cultures of the mushroom *Engleromyces goetzii*. *Nat Prod Bioprospec*. 2015; 5: 47–53. doi: 10.1007/s13659-014-0051-1.
7. Nielsen C., Casteel M., Didier A., Dietrich R., Martlbauer E. Trichothecene induced cytotoxicity on human cell lines. *Mycotoxin Res*. 2009 Jun; 25(2): 77–84. doi: 10.1007/s12550-009-0011-5.
8. Choi Y.J., Shin H.W., Chun Y.S., Leutou A.S., Son B.W., Park J.W. Diacetoxyscirpenol as a new anticancer agent to target hypoxia-inducible factor 1. *Oncotarget*. 2016 Sep 20; 7(38): 62107–22. doi: 10.18632/oncotarget.11529.
9. Идиятов И.И., Валиуллин Л.Р., Бирюля В.В., Шангараев Н.Г., Рагинов И.С., Трмасов М.Я., Лекишвили М.В., Никитин А.И. Цитотоксическая активность т-2 токсина к перевиваемым культурам клеток эпителия легкого эмбриона крупного рогатого скота. *Гены и клетки*. 2017; 12(1): 41–46. [Idiyatov I.I., Valiullin L.R., Biryulya V.V.,

Исходя из полученных результатов, можно сказать, что трихотецен *Fusarium sp.* обладает биологически активным потенциалом и необходимо его дальнейшее изучение как возможного противоопухолевого агента.

Shangaraev N.G., Raginov I.S., Tremasov M.I., Lekishvili M.V., Nikitin A.I. Cytotoxic activity of T-2 toxin for a immortalized of cattle fetal lung epithelium cells. *Genes and cells*. 2017; 12(1): 41–46. (in Russian)]. doi: 10.23868/201703006.

10. Bahuguna A., Khan I., Bajpai V.K., Kang S.C. MTT assay to evaluate the cytotoxic potential of a drug. *J Pharmacol*. 2017; 12(2): 115–18. doi: 10.3329/bjp.v12i2.30892.

11. Лягоскин И.В., Берестовой М.А., Потеряев Д.А., Зейналова Э.С., Вишневский А.Ю., Казаров А.А. Валидация ХТТ-теста для оценки антипролиферативной активности препаратов на основе моноклональных антител. Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2015; 1(53): 45–50. [Lyagoskin I.V., Berestovoy M.A., Poteryaev D.A., Zeinalova E.S., Vishnevskiy A.Yu., Kazarov A.A. Validation of the ХТТ-test for assessing the antiproliferative activity of biologics on the basis of monoclonal antibodies. 2015; 1(53): 45–50. (in Russian)]. doi: 10.30895/2221-996X-2015-1-45-50.

12. Мухаммадиев Р.С., Мухаммадиев Р.С., Бирюля В.В., Залаялудинова Л.М., Идиятов И.И., Галлямова С.Р., Набатов А.А., Валиуллин Л.Р. Изучение избирательной чувствительности культур клеток *in vitro* к действию Т-2 токсина. Ветеринарный врач. 2018; 5: 32–35. [Mukhammadiev Rin.S., Mukhammadiev Rish.S., Biryulya V.V., Zalyalyudinova L.M., Ildiyatov I.I., Gallyamova S.R., Nabatov A.A., Valiullin L.R. Investigation of the selective sensitivity of cell cultures *in vitro* to the effect of T-2 toxin. Veterinarian. 2018; 5: 32–35. (in Russian)].

13. Königs M., Mulac D., Schwerdt G., Gekle M., Humpf H. Metabolism and cytotoxic effects of T-2 toxin and its metabolites on human cells in primary culture. *Toxicology*. 2009 Apr 28; 258(2–3): 106–15. doi: 10.1016/j.tox.2009.01.012.

14. Liu H.X., Liu W.Z., Chen Y.C., Sun Z.H., Tan Y.Z., Li H.H., Zhang W.M. Cytotoxic trichothecene macrolides from the endophyte fungus *Myrothecium roridum*. *J Asian Nat Prod Res*. 2016 Jul; 18(7): 684–9. doi: 10.1080/10286020.2015.1134505.

Поступила/Received 18.02.19

Принята в печать/Accepted 01.04.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мухаммадиев Ринат Салаватович, кандидат биологических наук, научный сотрудник сектора тканевых технологий и производства препаратов отдела токсикологии, ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности» (г. Казань, Россия). E-mail: tanirtashir@mail.ru. SPIN-код: 1860-8861.

Мухаммадиев Ришат Салаватович, кандидат биологических наук, научный сотрудник сектора тканевых технологий и производства препаратов отдела токсикологии, ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности» (г. Казань, Россия). SPIN-код: 1860-8862.

Бирюля Вадим Владимирович, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник сектора тканевых технологий и производства препаратов отдела токсикологии, ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности» (г. Казань, Россия). SPIN-код: 2567-8066.

Идиятов Ильгиз Ильясевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник сектора тканевых технологий и производства препаратов отдела токсикологии, ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности» (г. Казань, Россия). SPIN-код: 2339-0662.

Набатов Алексей Анатольевич, доктор биологических наук, доцент кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики, ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» (г. Казань, Россия). SPIN-код: 8131-9760.

Глинушкин Алексей Павлович, доктор биологических наук, директор ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт фитопатологии» (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8447-0500.

Валиуллин Ленар Рашитович, кандидат биологических наук, заведующий сектором тканевых технологий и производства препаратов отдела токсикологии, ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности» (г. Казань, Россия). SPIN-код: 1274-8616.

Финансирование

Исследования выполнены при финансовой поддержке 14-го конкурса «Пятьдесят лучших инновационных идей для Республики Татарстан».

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Rinat S. Mukhammadiyev, PhD, Researcher of Sector of Tissue Technology and Production of Drugs, Department of Toxicology, Federal center of Toxicological, Radiological and Biological Safety (Kazan, Russia).

Rishat S. Mukhammadiyev, PhD, Researcher of Sector of Tissue Technology and Production of Drugs, Department of Toxicology, Federal center of Toxicological, Radiological and Biological Safety (Kazan, Russia).

Vadim V. Biryulya, PhD, Leading Researcher of Sector of Tissue Technology and Production of Drugs, Department of Toxicology, Federal center of Toxicological, Radiological and Biological Safety (Kazan, Russia).

Ilgiz I. Idiyatov, PhD, Senior Researcher of Sector of Tissue Technology and Production of Drugs, Department of Toxicology, Federal center of Toxicological, Radiological and Biological Safety (Kazan, Russia).

Alexey A. Nabatov, DSc, Associate Professor of Department of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics, Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia).

Aleksey P. Glinushkin, DSc, Director of All-Russia Research Institute of Phytopatology (Moscow, Russia).

Lenar R. Valiullin, PhD, Head of Sector of Tissue Technology and Production of Drugs, Department of Toxicology, Federal center of Toxicological, Radiological and Biological Safety (Kazan, Russia).

Funding

The study was financially supported by the 14th contest «Fifty Best Innovative Ideas for the Republic of Tatarstan».

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.