

А.В. Чумак
Н.І. Федосова
Н.Л. Черемшненко
О.М. Караман
Т.В. Симчич

Інститут експериментальної
патології, онкології
і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького
НАН України, Київ, Україна

Ключові слова: лектин *B. subtilis* IMB B-7724, аденокарцинома Ерліха, карцинома легені Льюїс, протипухлинна активність.

ОЦІНКА ПРОТИПУХЛИННИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЛЕКТИНУ *B. SUBTILIS* IMB B-7724 В ДОСЛІДЖЕННЯХ *IN VIVO*

Мета: дослідити *in vivo* протипухлинну ефективність лектину *B. subtilis* IMB B-7724 на моделях аденокарциноми Ерліха та карциноми легені Льюїс. **Об'єкт і методи:** дослідження проведені на мишах ліній C57Bl/6J ($n = 20$) та Balb/c ($n = 20$). У роботі використані 2 експериментальні моделі: аденокарцинома Ерліха (АКЕ) та карцинома легені Льюїс (КЛЛ). Лектин *B. subtilis* IMB B-7724 вводили починаючи з 2-ї доби після трансплантації пухлинних клітин (підшкірно, у дозі 1 мг/кг маси тіла, через день, загальний курс — 10 введень). Оцінювали частоту перещеплення (%), латентний період виходу пухлин, об'єм пухлин (мм³), тривалість життя тварин з пухлинами. Статистичну обробку результатів проводили за загально прийнятими методами варіаційної статистики. **Результати:** введення бактеріального лектину мишам з АКЕ та КЛЛ сприяло уповільненню росту експериментальних пухлин та збільшенню тривалості життя тварин з пухлинами. Більш виражену протипухлинну активність лектину спостерігали у мишей з АКЕ. Індекс гальмування росту пухлин у цих тварин становив $53,2 \pm 1,4\%$. У мишей з КЛЛ за умови введення бактеріального лектину відмічена тенденція до уповільнення процесу метастазування: індекс інгібіції метастазування становив $36,0 \pm 4,5\%$. Результатом 10-кратного введення мишам Balb/c з АКЕ бактеріального лектину було статистично достовірне збільшення показника середньої тривалості життя — в 1,8 разу порівняно з нелікованими, $p < 0,05$. При використанні в якості моделі пухлинного росту КЛЛ позитивний вплив лектину *B. subtilis* IMB B-7724 на показники тривалості життя тварин з пухлинами був виражений значно меншою мірою. Індекс гальмування росту пухлини становив $18,2 \pm 1,8\%$; показник середньої тривалості життя зріс на 33,3%. **Висновок:** у тварин з модельним пухлинним процесом продемонстрована протипухлинна ефективність лектину *B. subtilis* IMB B-7724. За стандартними показниками пухлинного росту застосування лектину виявилось більш ефективним на моделі неметастатичної солідної АКЕ.

Висока захворюваність та смертність при злоякісних новоутвореннях залишаються однією з основних проблем сучасної медицини, незважаючи на останні досягнення в їх діагностиці та лікуванні. Продовжується пошук засобів (зокрема речовин природного походження), що можуть бути використані в якості нових протипухлинних препаратів. До таких речовин належать лектини — глікопротеїни неімунної природи, які характеризуються здатністю специфічно розпізнавати та оборотно зв'язуватися з вуглеводами та глікокон'югатами. Лектини широко представлені в складі живих організмів, включаючи рослини, тварин та мікроорганізми. Широкий спектр біологічних властивостей лектинів зумовлений високоспецифічною спорідненістю до певних олігосахаридів клітинної поверхні. Продemonстровані противірусні, антибактеріальні, фунгіцидні, імуномодулювальні та протипухлинні властивості ряду лектинів [1–4].

Відомо, що пухлинні клітини експресують та/або секретують глікокон'югати з аберантною структурою глікану. Вуглеводні детермінанти на поверхні злоякісно трансформованих клітин більш сіалізовані і менш сульфатовані; містять Т-антиген та Тп-антигени у сіалізованій формі порівняно з нормальними клітинами; часто спостерігають укорочення та розгалуження мембранних вуглеводних структур [5–7]. Аберантні глікани можуть бути задіяні в процесах міжклітинної взаємодії та передачі сигналів, дисоціації та інвазії пухлинних клітин, пухлинному ангіогенезі, метастазуванні, модуляції імунної відповіді. Показано, що такі молекулярні структури є раково-асоційованими, можуть бути мішенями для цитотоксичного впливу лектинів, а також мають діагностичне і прогностичне значення при виявленні пухлин [8, 9]. Властивість лектинів зв'язувати специфічні вуглеводні групи зумовлює їх використання в якості засобів для диференційної діагностики

доброякісних та злоякісних захворювань, прогнозування інвазивності пухлин та ефективності їх лікування.

Протипухлинна активність лектинів може бути реалізована шляхом прямої (безпосередньо щодо пухлинних клітин) або опосередкованої (через модулювання імунних протипухлинних реакцій) цитотоксичної дії. Прямий цитотоксичний вплив зумовлений зв'язуванням лектину з цукровмісним рецептором на клітинній поверхні та індукцією каскаду внутрішньоклітинних процесів, наслідком яких є апоптоз, аутофагія, блокування клітинного циклу та інгібування проліферації пухлинних клітин. Широко визнано, що рослинні лектини впливають як на апоптоз, так і на аутофагію, модулюючи сигнальні шляхи, до яких залучені різні фактори: білки родини Bcl-2, каспази, p53, PI3K/Akt, ERK, BNIP3, Ras-Raf та ATG [10–12]. Ґрунтовно досліджені та описані в науковій літературі є механізми прямої цитотоксичної дії лектинів рослинного походження, зокрема, конканаваліну А (ConA) (*Canavalia ensiformis*), рицину (*Ricinus communis*), лектину омели білої (*Viscum album L.*). На сьогодні найбільш вивченим з точки зору протипухлинних та імуномодулюючих ефектів є лектин омели. Продемонстровано, що його антипроліферативна ефективність щодо пухлинних клітин людини різного генезу (лейкемії, меланоми, раку молочної залози, печінки, легені) зумовлена індукцією процесу апоптозу в цих клітинах [13, 14].

Набагато менше в науковій літературі представлено даних щодо властивостей та можливості застосування в якості речовин з протипухлинною активністю лектинів мікробного походження. На сьогодні вже продемонстровані протипухлинні властивості лектинів, які продукуються сапрофітними бактеріями родини *Bacillus*: *B. polymyxa 102*, *B. subtilis 316M*, *B. subtilis 7025* та ін. [15, 16]. Показано, що більшість бактеріальних лектинів — термостабільні, метало-незалежні глікопротеїни, стійкі до зміни рН, зберігають активність та специфічність протягом тривалого часу. Позаклітинним лектинам сапрофітних штамів бацил притаманна рідкісна вуглеводна специфічність до сіалових кислот або їх похідних. Враховуючи те, що злоякісно трансформовані клітини характеризуються надлишковою експресією сіалових кислот в структурі поверхневих глікокон'югатів, сіалоспецифічні лектини можна розглядати в якості потенційних протипухлинних агентів. Тому цікавим і перспективним у цьому напрямку є дослідження протипухлинної дії оригінального позаклітинного лектину, отриманого з мікроорганізмів іншого штамів родини *Bacillus* — *B. subtilis* IMB B-7724. У дослідженнях *in vitro* охарактеризовано його фізико-хімічні, біологічні властивості та показана цитотоксична активність щодо пухлинних клітин, що може свідчити про перспективність його використання в якості засобу протипухлинної терапії [17, 18]. Для подальшого вивчення протипухлинних властивостей лек-

тину *B. subtilis* IMB B-7724 необхідним є проведення експериментальних досліджень у системі *in vivo* з використанням модельних пухлин різного ступеня злоякісності.

Виходячи з викладеного, метою роботи стало експериментальне дослідження протипухлинної ефективності лектину *B. subtilis* IMB B-7724 на моделях аденокарциноми Ерліха (АКЕ) та карциноми легені Льюїс (КЛЛ).

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведено на мишах ліній C57Bl/6J (самці, $n = 20$) та Balb/c (самки, $n = 20$), які були одержані з розплідника віварію Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України. Вік тварин становив 2,0–2,5 міс, маса тіла — 19,0–22,0 г. Тварини перебували в стандартних умовах віварію з природним режимом освітлення на повноцінному раціональному харчуванні. Утримання мишей та робота з ними здійснювалися відповідно до стандартних міжнародних правил з біологічної етики та Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях [19, 20].

Моделі пухлинного росту. У роботі використано 2 експериментальні моделі: АКЕ та КЛЛ. Пухлинні клітини обох штамів одержували з Банку клітинних ліній з тканин людини та тварин Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України.

КЛЛ виникла спонтанно як карцинома легені у миші лінії C57Bl/6J у 1951 р. Метастазує гематогенно в легені практично в 100% випадків [21]. Для перещеплення пухлин клітини КЛЛ вводили мишам лінії C57Bl/6J внутрішньом'язево у стегно в кількості $4 \cdot 10^5$ клітин/мишу.

АКЕ виникла спонтанно у миші-самці в 1905 р. як аденокарцинома молочної залози [22]. За звичайних умов пухлина не метастазує. Для перещеплення пухлин клітини АКЕ вводили мишам лінії Balb/c внутрішньом'язево у стегно в кількості $5 \cdot 10^5$ клітин/мишу.

Бактеріальний лектин. Продуцентом лектину є спороутворювальні грампозитивні сапрофітні бактерії штаму *B. subtilis* IMB B-7724 (задепонований у колекції Інституту мікробіології та вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України, Київ) [23]. Лектин отримували з культуральної рідини мікроорганізму, як описано [24]. Отримана речовина підлягала ліофілізації в діапазоні температур від -32 до $+24^\circ\text{C}$. Бактеріальний лектин зберігається у вигляді аморфного порошку за -20°C протягом тривалого часу, стійкий до зміни рН середовища, має високу термостабільність, добре розчиняється у воді та буферних розчинах (зокрема у фізіологічному розчині NaCl).

Схеми експерименту. Схеми проведення експерименту були аналогічними для обох моделей пухлинного росту. Після перещеплення пухлинних

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

клітин (АКЕ або КЛЛ) експериментальних тварин розділяли на 2 групи: «Контроль пухлинного росту (КПР)» ($n = 10$) — неліковані миші з пухлинами; «Лектин» ($n = 10$) — миші з пухлинами, яким, починаючи з 2-ї доби після трансплантації пухлинних клітин, вводили лектин *B. subtilis* IMB B-7724 (підшкірно, у дозі 1 мг/кг маси, через день, загальний курс — 10 введень).

Оцінка протипухлинного ефекту. Перебіг пухлинного процесу характеризували за стандартними показниками [21]: латентний період появи пухлини, частота виникнення пухлин (%), розміри пухлинного вузла (об'єм в міліметрах кубічних) на 14-, 21-, 28-, 35-ту доби росту пухлин, середню тривалість життя тварин з пухлинами. Об'єм пухлини (V , мм³) розраховували за формулою:

$$V = \frac{3,14 \cdot d^3}{8}$$

де d — діаметр пухлини, мм.

Протипухлинний ефект оцінювали за розрахованими індексами гальмування росту пухлини (ІГРП) та збільшення тривалості життя (ІЗТЖ) тварин в експерименті.

$$\text{ІГРП} = \frac{V_{\text{контр}} - V_{\text{досл}}}{V_{\text{контр}}} \cdot 100\%$$

де $V_{\text{контр}}$ — середній об'єм пухлини в контрольній групі, $V_{\text{досл}}$ — середній об'єм пухлини в дослідній групі.

$$\text{ІЗТЖ} = \frac{\text{СТЖ}_{\text{дослід}} - \text{СТЖ}_{\text{контр}}}{\text{СТЖ}_{\text{контр}}} \cdot 100\%$$

де $\text{СТЖ}_{\text{дослід}}$ — середня тривалість життя в дослідній групі, $\text{СТЖ}_{\text{контр}}$ — середня тривалість життя в контрольній групі.

Для метастатичної пухлини (КЛЛ) додатково визначали кількість мишей в групі, які мали метастази в легені, середню кількість метастазів на одну тварину та розраховували індекс інгібування метастазування (ІІМ) за формулою:

$$\text{ІІМ} = \frac{A_{\text{к}} \cdot B_{\text{к}} - A \cdot B}{A_{\text{к}} \cdot B_{\text{к}}} \cdot 100\%$$

де $A_{\text{к}}$ і A — кількість тварин з метастазами в контрольній і дослідній групах відповідно; $B_{\text{к}}$ і B — середня кількість метастазів у легенях тварин контрольної та дослідної груп відповідно.

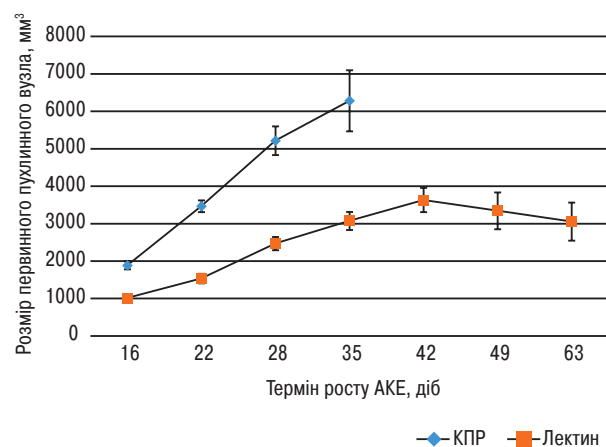
Статистичну обробку результатів проводили за загальноприйнятими методами варіаційної статистики з використанням GraphPad Prism 8.0.1 (Graphpad Software Inc., США) [25]. Вірогідність різниці між контрольними та дослідними групами оцінювали за t -критерієм Стюдента. Вірогідною вважали різницю між порівнюваними показниками за $p < 0,05$.

Застосування лектину *B. subtilis* IMB B-7724 не впливало на частоту прищеплення пухлин незалежно від експериментальної моделі пухлинного росту: після трансплантації пухлини виникли у всіх мишей груп «КПР» і «Лектин». Проте аналіз показників, що характеризують подальший перебіг пухлинного процесу, свідчив про певні відмінності в ефективності застосування лектину *B. subtilis* IMB B-7724 у мишей з АКЕ та КЛЛ. Латентний період виникнення пухлин у мишей з АКЕ, яким вводили бактеріальний лектин, перевищував показник групи «КПР» в 1,4 разу (відповідно, $7,4 \pm 0,2$ і $5,4 \pm 0,1$ діб, $p < 0,05$). Після перещеплення клітин КЛЛ термін виникнення пухлин у тварин, яким вводили бактеріальний лектин, і нелікованих мишей групи «КПР» був практично однаковим і становив $9,5 \pm 1,3$ і $9,3 \pm 1,2$ діб відповідно.

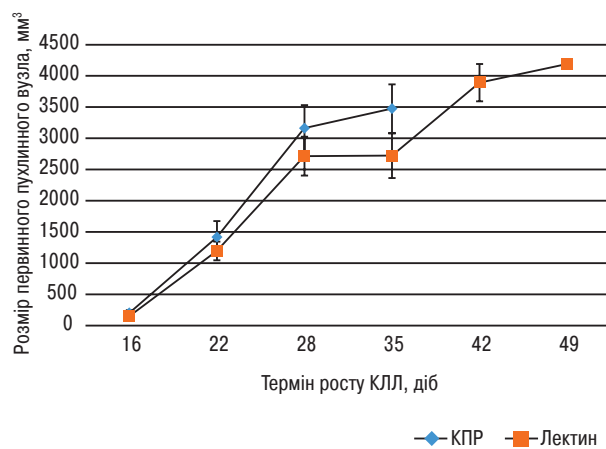
У подальшому динаміка росту пухлин у дослідних мишей з АКЕ та КЛЛ також суттєво відрізнялася. Проведення курсу лікування з використанням лектину *B. subtilis* IMB B-7724 мишам з аденокарциною супроводжувалося суттєвим гальмуванням росту первинної пухлини (рис. 1а). Введення лектину мишам з КЛЛ було менш ефективним. Хоча протягом усього терміну експерименту швидкість росту пухлин у мишей групи «Лектин» мала тенденцію до уповільнення порівняно з нелікованими тваринами, не було зареєстровано статистично достовірних відмінностей між цими показниками через їх значну гетерогенізацію (рис. 1б). Показники ІГРП становили відповідно $53,2 \pm 1,4$ (АКЕ) та $18,2 \pm 1,8\%$ (КЛЛ). Тобто, лектин *B. subtilis* IMB B-7724 виявився більш ефективним на моделі АКЕ.

Потрібно відмітити, що у мишей з КЛЛ за умови введення бактеріального лектину відмічена тенденція до уповільнення процесу метастазування порівняно з нелікованими тваринами — ІІМ становив $36,0 \pm 4,5\%$. Тобто, у мишей з КЛЛ лектин *B. subtilis* IMB B-7724 практично не впливав на ріст первинної пухлини, проте мав певний антиметастатичний ефект.

Іншими інформативними показниками експериментальної оцінки протипухлинної ефективності засобів терапії є виживаність та середня тривалість життя дослідних тварин (рис. 2). Результатом 10-кратного введення мишам Balb/c з АКЕ бактеріального лектину було статистично достовірне підвищення показника середньої тривалості життя — в 1,8 разу порівняно з нелікованими, $p < 0,05$. Якщо на 42-гу добу пухлинного процесу в групі «КПР» не залишилося жодної тварини, застосування лектину дозволило збільшити тривалість життя частини мишей до 63–73 діб з моменту перещеплення пухлинних клітин (див. рис. 2а). Розрахований для цієї моделі пухлинного росту ІЗТЖ становив 78,0%. Загальноприйнятими критеріями для оцінки ефективності речовин з протипухлинною активністю при проведенні екс-



а



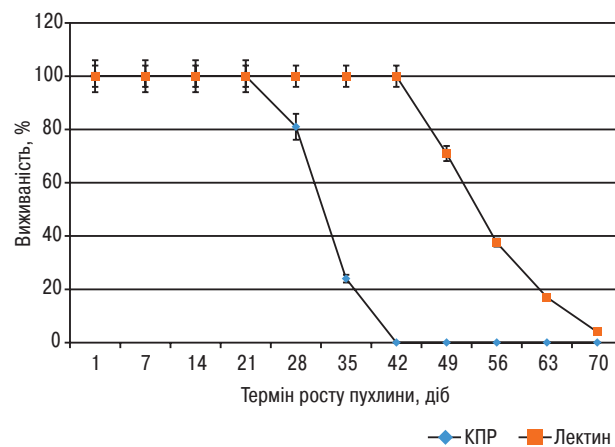
б

Рис. 1. Вплив лектину *B. subtilis* IMB B-7724 на динаміку росту первинних пухлин у мишей з АКЕ (а) або КЛЛ (б)

периментальних досліджень вважають показники гальмування росту пухлини та збільшення тривалості життя тварин понад 50,0% [21].

Отже, на моделі АКЕ лектин продемонстрував високу протипухлинну активність. На моделі КЛЛ позитивний вплив лектину *B. subtilis* IMB B-7724 на показники тривалості життя тварин з пухлинами був виражений значно меншою мірою (див. рис. 2б), у цих тварин ІЗТЖ становив 33,0%.

Таким чином, на основі оцінки стандартних показників пухлинного росту застосування лектину *B. subtilis* IMB B-7724 виявилось більш ефективним на моделі неметастатичної солідної АКЕ. У тварин з метастатичною КЛЛ не спостерігали вираженого протипухлинного ефекту на тлі росту пухлини, проте був зареєстрований певний антиметастатичний ефект. Ймовірно, гальмування метастатичного процесу сприяло збільшенню середньої тривалості життя у мишей, яким вводили лектин. Такі особливості впливу бактеріального лектину можуть бути зумовлені відмінностями в глікозилюванні мембран пухлинних клітин різного генезу [26, 27]. Відомо, що поширеною формою аберантного глікозилювання пухлинних клітин людини є збіль-



а



б

Рис. 2. Вплив лектину *B. subtilis* IMB B-7724 на показники виживаності мишей з АКЕ (а) або КЛЛ (б)

шення кількості гліканів, які містять сіалові кислоти: N-гліколілнейрамінову (Neu5Gc) або N-ацетилнейрамінову (Neu5Ac). Показано, що підвищення рівня Neu5Gc та Neu5Ac асоційоване з раком молочної залози, яєчника, передміхурової залози, товстої кишки, легені [28, 29, 30]. Враховуючи високу спорідненість лектину *B. subtilis* IMB B-7724 до сіалових кислот, можна припустити, що відмінність у ефективності застосування лектину на різних моделях пухлинного росту може бути зумовлена різними рівнями експресії Neu5Gc та Neu5Ac на клітинах АКЕ та КЛЛ. Як було показано в попередніх дослідженнях на моделі КЛЛ, застосування засобів імунотерапії є найбільш ефективним після хірургічного видалення первинної пухлини [31]. Тому доцільним видається подальше дослідження на цій моделі пухлинного росту антиметастатичної ефективності лектину *B. subtilis* IMB B-7724 за умови його застосування в ад'ювантному режимі.

ВИСНОВКИ

1. Продemonстровано протипухлинну ефективність лектину *B. subtilis* IMB B-7724 у тварин з модельним пухлинним процесом.

2. На моделі АКЕ лектин виявив високу протипухлинну активність, що проявилася в інгібуванні росту пухлини (на 53,2%) та збільшенні середньої тривалості життя тварин з пухлинами (на 78,0%).

3. У мишей з КЛЛ вплив лектину полягав у пригніченні метастазування (на 36,0%) та збільшенні середньої тривалості життя (на 33,0%).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Hopper JTS, Ambrose S, Grant OC, *et al.* The tetrameric plant lectin banlec neutralizes HIV through bidentate binding to specific viral glycans. *Structure* 2017; **25** (5): 773–82.e5. doi: 10.1016/j.str.2017.03.015
- Asaduzzaman AKM, Hasan I, Chakraborty A, *et al.* Moringa oleifera seed lectin inhibits Ehrlich ascites carcinoma cell growth by inducing apoptosis through the regulation of Bak and NF- κ B gene expression. *Int J Biol Macromol* 2018; **107** (Pt B): 1936–44. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.10.070
- Mbae KM, Umesha S, Manukumar HM. The therapeutic properties of lectins in herbal supplements. *Phytochem Rev* 2018; **17** (3): 627–43. doi: 10.1007/s11101-018-9572-2
- Singh RS, Walia AK. Microbial lectins and their prospective mitogenic potential. *Crit Rev Microbiol* 2013; **40** (4): 329–347. doi: 10.3109/1040841X.2012.733680
- Reily C, Stewart TJ, Renfrow MB, Novak J. Glycosylation in health and disease. *Nat Rev Nephrol* 2019; **15** (6): 346–66. doi: 10.1038/s41581-019-0129-4
- Pearce OMT. Cancer glycan epitopes: biosynthesis, structure and function. *Glycobiology* 2018; **28** (9): 670–96. doi: 10.1093/glycob/cwy023
- Taniguchi N, Kizuka Y. Glycans and cancer: role of N-glycans in cancer biomarker, progression and metastasis, and therapeutics. *Adv Cancer Res* 2015; **126**: 11–51. doi: 10.1016/bs.acr.2014.11.001
- Mazalovska M, Kouokam JC. Plant-derived lectins as potential cancer therapeutics and diagnostic tools. *Biomed Res Int* 2020; **1631394**. doi: 10.1155/2020/1631394
- Gupta A. Emerging applications of lectins in cancer detection and biomedicine. *Materials Today: Proceedings* 2020; **31** (2): 651–61. doi: 10.1016/j.matpr.2020.05.810
- Ryva B, Zhang K, Asthana A, *et al.* Wheat germ agglutinin: a potential therapeutic agent for leukemia. *Front Oncol* 2019; **9**: 100. doi: 10.3389/fonc.2019.00100
- Shi Z, Li WW, Tang Y, Cheng LJ. A novel molecular model of plant lectin-induced programmed cell death in cancer. *Biol Pharm Bull* 2017; **40** (10): 1625–29. doi: 10.1248/bpb.b17-00363
- Cavada BS, Silva MTL, Osterne VJS, *et al.* Canavalia bonariensis lectin: molecular bases of glycoconjugates interaction and antitumor potential. *Int J Biol Macromol* 2018; **106**: 369–78. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.08.023
- Fu LL, Zhou CC, Yao S, *et al.* Plant lectins: targeting programmed cell death pathways as antitumor agents. *Int J Biochem Cell Biol* 2011; **43**: 1442–9. doi: 10.1016/j.biocel.2011.07.004
- Marvibaigi M, Supriyanto E, Amini N, *et al.* Preclinical and clinical effects of mistletoe against breast cancer. *Biomed Res Int* 2014; **2014**: 1–15. doi: 10.1155/2014/785479
- Podgorskii VS, Kovalenko EA, Karpova IS, *et al.* Extracellular lectin from saprophytic strains of bacteria of the genus *Bacillus*. *Prikladnaia biokhimiia i mikrobiologiya* 2014; **50** (3): 256–63. (in Russian) <https://doi.org/10.1134/S0003683814030120>
- Tanasienko OA, Rudyk MP, Pozur VV, Potebnya GP. Influence of bacterial lectins on some reactions of nonspecific immunity in sarcoma 37 transplanted mice. *Exp oncol* 2010; **32** (4): 254–7. <https://exp-oncology.com.ua/wp-content/uploads/magazine/880.pdf?upload=>
- Fedosova NI, Cheremshenko NL, Hetman KI, *et al.* Physicochemical and cytotoxicity properties of *Bacillus subtilis* IMBB-7724 extracellular lectin. *Mikrobiol Z* 2021; **83** (1): 39–48. <https://doi.org/10.15407/mikrobiolj83.01.039>
- Chumak A, Shcherbina V, Fedosova N, Chekhun V. Polarization of macrophages of mice under the influence of lectin from *Bacillus subtilis* IMB B-7724. *EUREKA: Life Sciences* 2021; **3**: 3–10. doi: 10.21303/2504-5695.2021.001878.
- European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes ETS 123. Protection of Vertebrate Animals, 18.III.1986. 48. <https://norecopa.no/media/2iydms5h/ets-123-original.pdf>
- Kozhemyakin UM, Filonenko MA, Saifetdinova GA. Scientific and practical recommendations for keeping laboratory animals and working with them. Kyiv: Avitsena; 2002; 156p (in Ukrainian).
- Stefanov OV. Doklinichni doslidzhennya likarskykh zasobiv [Preclinical studies of drugs]. Kyiv: Avitsena; 2001 (in Ukrainian).
- Dunham LJ, Stewart HL. A survey of transplantable and transmissible animal tumors. *J Natl Cancer Inst* 1953; **13** (5): 1299–377. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13035452/>
- Chekhun VF, Didenko GV, Cheremshenko NL, *et al.* Strain of bacteria *Bacillus subtilis* IMB B-7724 — producer of cytotoxic substances with antitumor activity (Pat. №131824 UA). Publ. 25.01.2019. Bul 2. (in Ukrainian).
- Podgorsky VS. The method for the obtainment of bacterial lectin, specific to sialic acids. (Pat. № 1791 UA). Publ. 23.01.1991. (in Ukrainian).
- Sidenko AB, Vishnyakov VV, Isaev SM. Theory of statistics. M: MAX-Press, 2011. 343 p. (in Russian)
- Zheng C, Terreni M, Sollogoub M, Zhang Y. Ganglioside GM3 and its role in cancer. *Curr Med Chem* 2019; **26** (16): 2933–47. doi: 10.2174/0929867325666180129100619
- Magalhães A, Duarte HO, Reis CA. Aberrant glycosylation in cancer: a novel molecular mechanism controlling metastasis. *Cancer Cell* 2017; **31** (6): 733–5. doi: 10.1016/j.ccell.2017.05.012
- Day CJ, Paton AW, Higgins MA, *et al.* Structure aided design of a Neu5Gc specific lectin. *Sci Rep* 2017; **7** (1): 1495. doi: 10.1038/s41598-017-01522-9
- Dobie C, Skropeta D. Insights into the role of sialylation in cancer progression and metastasis. *Br J Cancer* 2021; **124** (1), 76–90. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01126-7>
- Li C, Chen J, Lu B, *et al.* Molecular switch role of Akt in *Polygonatum odoratum* lectin-induced apoptosis and autophagy in human non-small cell lung cancer A549 cells. *PLoS One* 2014; **9** (7): e101526. doi: 10.1371/journal.pone.0101526
- Fedosova NI, Karaman OM, Voeykova IM, *et al.* Comparison of the efficacy of different regimens of application of xenogeneic cancer vaccine on models of metastatic tumor growth. *Oncology* 2017; **19** (2): 145–50. (in Ukrainian).

THE EVALUATION OF ANTI-TUMOR PROPERTIES OF *B. SUBTILIS* IMB B-7724 LECTIN IN VIVO STUDIES

A.V. Chumak, N.I. Fedosova, N.L. Cheremshenko, O.M. Karaman, T.V. Symchych

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Summary. Aim: to investigate antitumor efficacy of lectin produced by *B. subtilis* IMB B-7724 on Ehrlich adenocarcinoma and Lewis lung carcinoma in vivo. **Object and methods:** the studies were performed on C57Bl/6J ($n = 20$) and Balb/c ($n = 20$) mice. In the investigation, the two experimental tumors were used: Ehrlich adenocarcinoma (EAC) and Lewis lung carcinoma (LLC). Starting from day 2 after the tumor cells transplantation, *B. subtilis* IMB B-7724 lectin was administered (s/c, 1 mg/kg of body weight, every other day,

a total course consisted of 10 injections). The frequency of tumor development after the transplantation (%), the latent period of tumor appearance, the tumor volume (mm^3), and the survival of the tumor-bearing animals were under evaluation. The statistical analysis of the results was performed according to the generally accepted methods of variation statistics. **Results:** The administration of bacterial lectin to mice bearing either EAC or LLC helped to slow the growth of experimental tumors and prolonged the survival time of tumor-bearing animals. More pronounced antitumor activity of the lectin was observed in mice bearing EAC. The index of tumor growth inhibition in this group of animals reached $53.2 \pm 1.4\%$. In the mice bearing LLC, the administration of bacterial lectin showed a tendency to slow down the metastatization: the index of metastatization inhibition was $36.0 \pm 4.5\%$. In the EAC-bearing mice, the course of 10-times lectin administration resulted in a statistically significant increase in survival time of 1.8 times comparing with the untreated control, $p < 0.05$. When LLC tumor was used as an experimental model, the positive effect of *B. subtilis* IMV B-7724 lectin on the sur-

vival time of the tumor-bearing animals was expressed to a much lesser extent. The index of tumor growth inhibition reached only $18.2 \pm 1.8\%$; the survival time increased by 33.3%. **Conclusion:** the antitumor efficacy of *B. subtilis* IMV B-7724 lectin was demonstrated in the animals bearing experimental tumors. Considering the standard indexes of tumor growth evaluation, the lectin application was more effective in non-metastatic solid Ehrlich adenocarcinoma.

Key words: *B. subtilis* IMB B-7724 lectin, Ehrlich adenocarcinoma, Lewis lung carcinoma, antitumor activity.

Адреса для листування:

Чумак А.В.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології,
онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
НАН України

E-mail: immunomod@ukr.net

Одержано: 21.02.2022