

Н. І. Федосова, Н. Л. Черемшенко, Т. В. Симчич,  
А. В. Чумак, І. М. Воєйкова

## Оцінка гострої токсичності лектину *B. subtilis* IMB B-7724

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького  
Національної академії наук України, м. Київ

**Ключові слова:** лектин *B. subtilis*  
IMB B-7724, гостра токсичність, миші, LD<sub>50</sub>

Дослідження, присвячені пошуку нових засобів підвищення ефективності лікування онкологічних хворих, не втрачають своєї актуальності й сьогодні. Перелік речовин з протипухлинною дією розширюється за рахунок препаратів природного походження, які характеризуються не лише цитотоксичною активністю до трансформованих клітин, а й здатні позитивно впливати на імунну відповідь пацієнта. Засоби імунотерапії сприяють підтриманню на належному рівні функціональної активності ефекторів протипухлинного імунітету, формуванню повноцінної імунної відповіді на залишкові пухлинні клітини після видалення первинної пухлини, що зменшує ризик метастазування або рецидиву. Як такі препарати природного походження можуть бути використані лектини – білки неімунної природи, які специфічно й зворотно зв'язують вуглеводи без порушення їхньої ковалентної структури. Лектини присутні в будь-якій живій системі, відіграють провідну роль у процесах вуглевод-білкового розпізнавання й мають поліфункціональні властивості. У біомедичних дослідженнях широко використовують властивість лектинів специфічно розпізнавати певні поверхневі вуглеводи та глікокон'югати, які виступають біомаркерами й дозволяють

ідентифікувати аномальні, трансформовані клітини [1, 2].

Натепер найдослідженішими є протипухлинні й імуномодулюючі властивості рослинних лектинів. Описано дозозалежний ефект їхнього впливу: цитотоксичний – у разі застосування у високих концентраціях, імуномодулюючий – за використання малих (іноді наномольних) концентрацій [3–5]. Механізми протипухлинної активності рослинних лектинів пов'язують як з прямою цитотоксичною дією на пухлинні клітини, так і з опосередкованим впливом внаслідок модулювання імунних реакцій [6, 7].

Проте всі відомі сьогодні рослинні лектини є достатньо токсичними речовинами, цитотоксичний вплив яких поширюється не тільки на пухлинні клітини, а й на клітини здорових тканин організму людини й тварин не залежно від шляху їхнього введення. Токсичний ефект рослинних лектинів відносно нормальних клітин продемонстрований в дослідженнях *in vitro* та *in vivo* після введення експериментальним тваринам [8, 9].

Бактеріальні лектини вивчені значно меншою мірою. Зокрема, перспективними для дослідження як протипухлинні засоби можуть виявитися бактеріальні лектини, які продукують сапрофітні бактерії родини *Bacillus*. Більшості таких лектинів притаманна рідкісна вуглеводна специфічність до сіалових кислот і сіа-

ловмісних глікокон'югатів, які в значній кількості представлені на поверхні пухлинних клітин, що й зумовлює їхній вибірковий вплив. Ці речовини характеризуються незначною токсичністю відносно нормальних клітин організму [10].

Досліджуваний нами лектин було виділено з культуральної рідини мікроорганізму *B. subtilis* ІМВ В-7724; у дослідженнях *in vitro* охарактеризовані його фізико-хімічні та біологічні властивості. Показана його цитотоксична активність відносно пухлинних клітин, що вказує на перспективність дослідження можливості його використання як засобу протипухлинної терапії [11]. На перших етапах дослідження нових біологічно активних речовин необхідне проведення оцінки параметрів гострої токсичності за умови одноразового введення речовини [12]. Отримані результати дозволяють визначити клас токсичності досліджуваної речовини та обґрунтувати доцільність подальшого проведення доклінічних досліджень і можливість використання як потенційного лікарського засобу. Тому першим етапом дослідження *in vivo* властивостей лектину *B. subtilis* ІМВ В-7724 є оцінка параметрів гострої токсичності.

**Мета дослідження** – оцінити параметри гострої токсичності лектину *B. subtilis* ІМВ В-7724 за умови його одноразового введення мишам ліній Balb/c і С57В1.

**Матеріали та методи.** Гостру токсичність бактеріального лектину оцінювали на мишах ліній Balb/c (n = 96) і С57В1 (n = 96) (віком 2–2,5 міс., вагою 20–22 г) розводки віварію Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАНУ. Під час проведення експерименту миші перебували в

стандартних умовах віварію з природним режимом освітлення на повноцінному раціоні харчування. Утримання мишей і роботу з ними здійснювали відповідно до загальноприйнятих міжнародних правил проведення досліджень на експериментальних тваринах [13]. Перед початком експерименту протягом 10 діб проводили щоденне спостереження за станом тварин. Після завершення адаптаційного періоду мишей зважували, розподіляли на групи та маркували за порядковим номером.

Досліджено 3 шляхи введення речовини: підшкірний (п/ш), внутрішньоочеревинний (в/о) і пероральний (*per os*). Шляхи введення препарату підібрані згідно з рекомендаціями щодо доклінічного вивчення лікарських засобів. За парентерального (п/ш і в/о) введення лектину використані наступні дози: 125, 250, 375, 500 мг/кг ваги тварини; перорально лектин вводили тільки в найбільшій дозі – 500 мг/кг. Підбір використаних доз базувався на результатах попередніх досліджень біологічних властивостей лектину *in vitro* [11] та на підставі даних літератури щодо цитотоксичних властивостей та активності позаклітинних лектинів сапрофітних бактерій роду *Bacillus* [10]. Досліджувану речовину вводили одноразово, в об'ємі 1 мл на мишу (в/о і п/ш), 0,8 мл на мишу (*per os*). Тваринам контрольної групи вводили фізіологічний розчин NaCl.

Тварин розподіляли на групи залежно від дози та способу введення бактеріального лектину (табл. 1).

Спостереження за тваринами тривало 14 діб після введення речовини. Протягом 1-ї доби обстеження проводили щогодини, згодом – 1 раз на добу. Реєстрували летальні випадки, оцінювали загальний стан, зміну поведінки, масу

Кількість використаних у дослідженні тварин

Спосіб уведення	Стать	n	Доза лектину, мг/кг				
			0 (контрольна група)	125	250	375	500
Внутрішньо-очеревинний	самці	20	4	4	4	4	4
	самки	20	4	4	4	4	4
	всього	40	8	8	8	8	8
Підшкірний	самці	20	4	4	4	4	4
	самки	20	4	4	4	4	4
	всього	40	8	8	8	8	8
Пероральний	самці	8	4	–	–	–	4
	самки	8	4	–	–	–	4
	всього	16	8	–	–	–	8

тіла мишей. Після закінчення терміну спостереження тварин виводили з досліду з обов'язковим дотриманням «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», які узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями» [14], проводили розтин і макроскопічне дослідження печінки, селезінки, тимусу, периферичних лімфатичних вузлів, легень.

За показниками виживаності та смертності визначали максимально переносиму ( $LD_0$ ) і смертельну ( $LD_{100}$ ) дози; проводили розрахунок середньо-смертельної дози ( $LD_{50}$ ) за методами Кербера та Беренса [15].

У разі розрахунку за методом Г. Кербера використано формулу (1):

$$LD_{50} = LD_{100} - \frac{\sum zd}{n}, \quad (1)$$

де  $LD_{100}$  – доза, яка викликала загибель усіх дослідних тварин у групі (мг/кг);  $z$  – середнє арифметичне кількості тварин із суміжними дозами, в яких спостерігали ефект;  $d$  – інтервал між кожними 2 суміжними дозами (мг/кг);  $n$  – кількість тварин у групі.

У разі розрахунку за методом Беренса використано формулу (2):

$$LD_{50} = A + \frac{(50 - a) \cdot d}{b - a}, \quad (2)$$

де  $A$  – доза, за якої смертність дослідних тварин у групі  $< 50\%$  (мг/кг);  $B$  – доза, за якої смертність дослідних тварин у групі  $> 50\%$  (мг/кг) (у формулі не відображена, застосовується для розрахунку показників  $b$  і  $d$ );  $a$  – смертність при використанні дози  $A$  (%);  $b$  – смертність при використанні дози  $B$  (%);  $d$  – інтервал між дозами  $A$  і  $B$  (мг/кг).

Наближене значення стандартної помилки  $LD_{50}$  розраховано за емпіричною формулою Гедама (3) [15]:

$$S_{LD_{50}} = \frac{\sqrt{k \cdot e \cdot d}}{n}, \quad (3)$$

де  $k$  – стандартний коефіцієнт, який залежить від методу розрахунку та в разі застосування методу Беренса дорівнює 0,66, а методу Кербера – 0,564;  $e$  – стандартне відхилення, що визначається з графіка характеристичної кривої як половина різниці між величинами  $DL_{84}$  і  $DL_{16}$ ;  $d$  – інтервал між кожними 2 суміжними дозами (мг/кг);  $n$  – кількість тварин у групі. Середня величина

ефекту вважається достовірною у випадку перевищення стандартної помилки більше, ніж у 3 рази.

Верхню та нижню довірчі межі  $LD_{50}$  лектину визначали як:

$$LD_{50} - t \cdot S_{LD_{50}} \text{ і } LD_{50} + t \cdot S_{LD_{50}},$$

де  $t$  – величина, що залежить від  $n$  і знаходиться за таблицею (при  $f = n - 1$ ,  $n = 8$  і  $p = 0,05$ ;  $t = 2,36$ ).

Клас токсичності позаклітинного лектину *B. subtilis* ІМВ В-7724 визначали за прийнятою класифікацією [12].

#### Результати та їх обговорення.

Результати спостереження за тваринами протягом 14 діб показали, що введення *per os* найбільшої з досліджуваних доз (500 мг/кг) лектину *B. subtilis* ІМВ В-7724 не здійснювало токсичного впливу незалежно від статі та лінії (Balb/c і C57Bl) експериментальних тварин за всіма досліджуваними показниками. У мишей усіх груп виживаність на 14-ту добу становила 100 %, показники фізіологічного стану та поведінки залишалися в межах норми, ознак інтоксикації не спостерігали. Тобто,  $LD_{50}$  лектину *B. subtilis* ІМВ В-7724 за його введення *per os* мишам обох ліній перевищує 500 мг/кг.

За умов п/ш введення лектину *B. subtilis* ІМВ В-7724 загибелі тварин також не спостерігали в жодній з дослідних груп. Проте короточасним ефектом у мишей обох ліній у разі введення лектину в дозі 500 мг/кг були ознаки нетривалого збудження, яке змінювалось зниженням рухливості, підвищенням частоти дихання, відмовою від їжі. Усі зазначені симптоми зникали протягом 2 год після введення лектину; при подальшому спостереженні за тваринами ознак інтоксикації не реєстрували. Лектин у менших дозах (125, 250, 375 мг/кг) не викликав жодних клінічних проявів

токсичності протягом усього терміну спостереження. Показники ваги тіла тварин усіх досліджуваних груп не відрізнялись від таких у контрольних мишей (які не отримували лектин) і знаходились у межах 20,1+22,5 г. Таким чином,  $LD_{50}$  лектину *B. subtilis* ІМВ В-7724 за його введення підшкірно мишам ліній Balb/c і C57Bl також більше ніж 500 мг/кг.

В/о введення лектину *B. subtilis* ІМВ В-7724 супроводжувалось токсичним впливом, ступінь вираженості та клінічні прояви якого залежали від дози введеної речовини. Клінічні симптоми інтоксикації дослідних тварин включали порушення координації рухів, часте поверхнєве дихання, тремор і судоми окремих скелетних м'язів. Незалежно від лінії та статі, за введення максимальної дози (500 мг/кг) відмічали 100 % загибель тварин у всіх групах протягом перших 2 діб. Застосування менших доз речовини (250 і 375 мг/кг) призводило до загибелі частини мишей у групах, уведення лектину в дозі 125 мг/кг не супроводжувалось загибеллю тварин.

Показники виживаності та смертності в самців і самок мишей обох ліній за умов застосування відповідної дози речовини не відрізнялись, тому розрахунок показника  $LD_{50}$  проводили на всю групу в цілому. Для мишей ліній Balb/c і C57Bl максимально переносима ( $LD_0$ ) доза складала 125 мг/кг, найменша летальна доза ( $LD_{16}$ ) – 132 мг/кг, летальна ( $LD_{100}$ ) – 500 мг/кг. Результати розрахунку  $LD_{50}$  наведено в таблиці 2.

Аналіз отриманих показників свідчить про відсутність суттєвої відмінності між мишами ліній Balb/c і C57Bl за чутливістю до впливу бактеріального лектину в разі в/о введення. Значення  $LD_{50}$  у мишей лінії C57Bl дещо нижчі, проте різниця не була статистично достовірною.

**Показники гострої токсичності лектину *V. subtilis* ІМВ В-7724 за умови внутрішньоочередового введення**

Параметр токсичності	Миші лінії	
	Valb/c	C57Bl
LD <sub>0</sub> , мг/кг	125	125
LD <sub>16</sub> , мг/кг	132	132
LD <sub>100</sub> , мг/кг	500	500
<i>Розрахунок LD<sub>50</sub> (мг/кг) за методом Кербера</i>		
LD <sub>50</sub>	281,3	250,0
Стандартна помилка LD <sub>50</sub>	49,3	46,6
Нижня довірча межа LD <sub>50</sub>	164,9	140,0
Верхня довірча межа LD <sub>50</sub>	397,6	360,0
<i>Розрахунок LD<sub>50</sub> (мг/кг) за методом Беренса</i>		
LD <sub>50</sub>	278,8	231,1
Стандартна помилка LD <sub>50</sub>	53,3	50,4
Нижня довірча межа LD <sub>50</sub>	153,0	112,2
Верхня довірча межа LD <sub>50</sub>	404,6	350,0

Таким чином, величини середньо-смертельної дози лектину (LD<sub>50</sub>) за умови в/о введення мишам, які розраховані за двома різними методами, суттєво не відрізнялись і складали 278,8–281,3 мг/кг (для лінії Valb/c) і 231,1–250,0 мг/кг (для лінії C57Bl). Тобто, за показниками виживаності після одноразового в/о введення лектин *V. subtilis* ІМВ В-7724 можна від-

нести до IV класу токсичності (малотоксичні речовини) [12].

У таблиці 3 наведені дані щодо зміни маси тіла мишей обох ліній за умови в/о введення бактеріального лектину. Показники маси тіла тварин протягом 14 днів спостереження суттєво не змінювались. Відмічали незначне зниження маси протягом перших 3 днів після введення лектину

Таблиця 3

**Динаміка показників маси експериментальних тварин за умови внутрішньоочередового введення лектину *V. subtilis* ІМВ В-7724**

Доза лектину, мг/кг	Термін після введення, доба			
	0	3	7	14
<i>Вага мишей лінії Valb/c, г</i>				
0 (контрольна група)	22,0 ± 0,6	21,8 ± 0,5	22,0 ± 0,7	22,3 ± 0,7
125	22,4 ± 0,3	21,9 ± 1,2	22,5 ± 0,2	23,0 ± 0,3
250	21,8 ± 0,3	19,8 ± 0,4	20,5 ± 0,8	20,8 ± 0,8
375	22,6 ± 0,1	18,5 ± 0,8	20,6 ± 0,3	21,5 ± 0,4
500*	21,6 ± 0,3	–	–	–
<i>Вага мишей лінії C57Bl, г</i>				
0 (контрольна група)	21,0 ± 0,7	20,6 ± 0,6	21,3 ± 0,3	22,8 ± 0,4
125	20,4 ± 0,7	20,8 ± 0,6	21,6 ± 0,8	22,2 ± 1,0
250	20,5 ± 0,7	18,4 ± 0,7	19,0 ± 0,5	20,3 ± 1,1
375	21,3 ± 0,9	17,3 ± 1,1	18,0 ± 0,9	20,3 ± 1,1
500*	21,8 ± 0,5	–	–	–

Примітка. \*Усі миші загинули протягом 2 днів після введення лектину.

в дозах 250 і 375 мг/кг, але згодом цей показник нормалізувався.

При макроскопічному дослідженні внутрішніх органів мишей, що вижили на 14-ту добу після введення лектину, не виявили патологічних змін органів грудної та черевної порожнин. Ознак запалення або деструкції тканини не спостерігали, усі органи мали звичайний колір, консистенцію та вагу, що свідчить про відсутність суттєвого токсичного впливу лектину *B. subtilis* ІМВ В-7724 на організм експериментальних тварин за одноразового в/о введення в дозах, мен-

ших за 500 мг/кг. За умови застосування п/ш і *per os* шляхів введення токсичний ефект був відсутній для всіх досліджуваних доз препарату.

## Висновок

Оцінка параметрів гострої токсичності дозволяє віднести досліджуваний лектин *B. subtilis* ІМВ В-7724 до малотоксичних речовин. Отримані результати свідчать про доцільність проведення подальших доклінічних досліджень з метою розробки на основі даного бактеріального лектину нового терапевтичного засобу.

1. Mbae K. M., Umesha S. Therapeutic properties of lectins in herbal supplements. *Phytochem Rev.* 2018. № 17. P. 627–643. <https://doi.org/10.1007/s11101-018-9572-2>.
2. Lectins, interconnecting proteins with biotechnological/pharmacological and therapeutic applications. L. C. B. B. Coelho, P. M. D. S. Silva et al. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/1594074>.
3. Wang P., Leng X. Functional component isolated from *Phaseolus vulgaris* lectin exerts *in vitro* and *in vivo* anti-tumor activity through potentiation of apoptosis and immunomodulation. *Molecules.* 2021. V. 26 (2). 498 p. <https://doi.org/10.3390/molecules26020498>.
4. Eutirucallin: a lectin with antitumor and antimicrobial properties. J. G. Palharini, A. C. Richter, M. F. Silva, F. B. Ferreira. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017. V. 7. P. 136. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00136>.
5. Mannan-binding lectin regulates inflammatory cytokine production, proliferation, and cytotoxicity of human peripheral natural killer cells. J. Zhou, M. Hu, J. Li et al. *Mediators of Inflammation.* 2019. ID 6738286. <https://doi.org/10.1155/2019/6738286>.
6. Antitumor properties of amethyl- $\beta$ -D-galactopyranoside specific lectin from *Kaempferia rotunda* against Ehrlich ascites carcinoma cells. F. R. S. Ahmed, R. Amin, I. Hasan et al. *Int J Biol Macromol.* 2017. V. 102. P. 952–959.
7. Preclinical and clinical effects of mistletoe against breast cancer. M. Marvibaigi, E. Supriyanto, N. Amini et al. *Biomed Res Int.* 2014. P. 1–15.
8. Plant Lectins as Medical Tools against Digestive System Cancers. L. E. Estrada-Martínez, U. Moreno-Celis, R. Cervantes-Jiménez et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 18 (7). P. 1403. <https://doi.org/10.3390/ijms18071403>.
9. Differential apoptotic and mitogenic effects of lectins in zebrafish. K. Wang, C. Liu, Y. Hou et al. *Front Endocrinol.* 2019. V. 10. P. 356. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00356>.
10. Podgorsky V. S., Kovalenko E. A., Karpova I. S. Extracellular lectins of saprophytic strains of bacteria of the genus *Bacillus* (review). *Applied Biochem. Microbiol.* 2014. V. 50 (3). P. 256–263.
11. Fedosova N. I., Cheremshenko N. L., Hetman K. I. Physical-chemical and cytotoxic properties of *Bacillus subtilis* ІМВ-7724 extracellular lectin. *Mikrobiol. Z.* 2021. V. 83 (1). P. 39–48.
12. Доклінічні дослідження лікарських засобів; за ред. О. В. Стефанова. Київ : ВД «Авіцена», 2001. 528 с.
13. *Кожем'якін Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А.* Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. Київ : ВД «Авіцена», 2002, 179 с.
14. European convention for the protection of the vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes: Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg, 1986. 52 p.
15. Основи екологічної токсикології. Методичні рекомендації. І. І. Клімкіна, В. Ю. Ґрунтова. НТУ «Дніпровська політехніка». Дніпро : НТУ «ДП», 2020. 41 с.

## **Н. І. Федосова, Н. Л. Черемшенко, Т. В. Симчич, А. В. Чумак, І. М. Воєйкова** **Оцінка гострої токсичності лектину *B. subtilis* ІМВ В-7724**

Мета дослідження – оцінити параметри гострої токсичності лектину *B. subtilis* ІМВ В-7724 за умови його одноразового введення мишам двох ліній.

Дослідження виконані на мишах ліній Valb/c (n = 96) і C57Bl (n = 96). Шляхи введення лектину: підшкірний (п/ш), внутрішньоочеревинний (в/о), пероральний (*per os*). Використані дози лектину:

125, 250, 375, 500 мг/кг ваги тварини (п/ш і в/о); 500 мг/кг (*per os*). Мишам контрольної групи вводили фізіологічний розчин NaCl. За показниками виживаності та смертності визначали максимально переносиму ( $LD_{50}$ ) та смертельну ( $LD_{100}$ ) дози; проводили розрахунок середньосмертельної дози ( $LD_{50}$ ) за методами Кербера та Беренса.

$LD_{50}$  лектину *B. subtilis* IMB B-7724 у разі його введення *per os* і п/ш мишам ліній Balb/c і C57Bl перевищувала максимальну досліджувану дозу (500 мг/кг). В/о введення лектину *B. subtilis* IMB B-7724 супроводжувалось дозозалежним токсичним впливом:  $LD_0 = 125$  мг/кг,  $LD_{16} = 132$  мг/кг,  $LD_{100} = 500$  мг/кг. Показники  $LD_{50}$ , які розраховані за двома різними методами, суттєво не відрізнялись і склали 278,8–281,3 мг/кг (для мишей лінії Balb/c) і 231,1–250,0 мг/кг (для мишей лінії C57Bl).

Оцінка параметрів гострої токсичності дозволяє віднести досліджуваний лектин *B. subtilis* IMB B-7724 до малотоксичних речовин. Отримані результати свідчать про доцільність проведення подальших доклінічних досліджень з метою розробки на основі даного бактеріального лектину нового терапевтичного засобу.

**Ключові слова:** лектин *B. subtilis* IMB B-7724, гостра токсичність, миші,  $LD_{50}$

### **Н. И. Федосова, Н. Л. Черемшенко, Т. В. Симчич, А. В. Чумак, И. М. Воейкова** **Оценка острой токсичности лектина *B. subtilis* IMB B-7724**

*Цель исследования* – оценить параметры острой токсичности лектина *B. subtilis* IMB B-7724 при его однократном введении мышам двух линий.

Исследования выполнены на мышах линий Balb/c ( $n = 96$ ) и C57Bl ( $n = 96$ ). Способы введения лектина: подкожный (п/к), внутрибрюшинный (в/бр), пероральный (*per os*). Использованы следующие дозы: 125, 250, 375, 500 мг/кг веса животного (п/к и в/бр); 500 мг/кг (*per os*). Мышам контрольной группы вводили физиологический раствор NaCl. По показателям выживаемости и смертности определяли максимально переносимую ( $LD_0$ ) и летальную ( $LD_{100}$ ) дозы, рассчитывали среднесмертельную дозу ( $LD_{50}$ ) методами Кербера и Беренса.

$LD_{50}$  лектина *B. subtilis* IMB B-7724 при его введении *per os* и п/к мышам линий Balb/c и C57Bl превышала максимальную исследуемую дозу (500 мг/кг). В/бр введение лектина *B. subtilis* IMB B-7724 сопровождалось дозозависимым токсическим воздействием:  $LD_0 = 125$  мг/кг,  $LD_{16} = 132$  мг/кг,  $LD_{100} = 500$  мг/кг. Показатели  $LD_{50}$ , рассчитанные двумя различными методами, существенно не отличались и составляли 278,8–281,3 мг/кг (для мышей линии Balb/c) и 231,1–250,0 мг/кг (для мышей линии C57Bl).

Оценка параметров острой токсичности позволяет отнести исследуемый лектин *B. subtilis* IMB B-7724 к малотоксичным веществам. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности проведения дальнейших доклинических исследований с целью разработки на основе данного бактериального лектина нового терапевтического средства.

**Ключевые слова:** лектин *B. subtilis* IMB B-7724, острая токсичность, мыши,  $LD_{50}$

### **N. I. Fedosova, N. L. Cheremshenko, T. V. Symchych, A. V. Chumak, I. M. Voyeykova** **Evaluation of *B. subtilis* IMV B-7724 lectin's acute toxicity**

*The aim of the study* is to evaluate the parameters of acute toxicity of *B. subtilis* IMV B-7724 lectin after its single administration in mice of two strains.

Balb/c ( $n = 96$ ) and C57Bl ( $n = 96$ ) mice were used in the study. Ways of lectin administration: subcutaneous (SC), intraperitoneal (IP), oral (*per os*). The following doses were used: 125, 250, 375, 500 mg/kg of animal weight (SC and IP); 500 mg/kg (*per os*). The control mice were injected with physiological NaCl solution. Based on survival and mortality data, the maximum tolerated ( $LD_0$ ) and absolute lethal ( $LD_{100}$ ) doses were determined. The median lethal dose ( $LD_{50}$ ) was calculated using the Kerber and Behrens methods.

The  $LD_{50}$  of *B. subtilis* IMV B-7724 lectin administered *per os* or SC to Balb/c and C57Bl mice exceeded the maximum studied dose (500 mg/kg). IP injection of *B. subtilis* IMV B-7724 lectin was accompanied by a dose-dependent toxic effect:  $LD_0 = 125$  mg/kg,  $LD_{16} = 132$  mg/kg,  $LD_{100} = 500$  mg/kg. The  $LD_{50}$  values calculated by two methods did not differ significantly and were equal to 278,8–281,3 mg/kg (for Balb/c mice) and 231,1–250,0 mg/kg (for C57Bl mice).

Evaluation of acute toxicity parameters allows us to classify the studied *B. subtilis* IMV B-7724 lectin as a low-toxic substance. The results obtained point to the perspectives of carrying out further preclinical studies with the aim of developing a new therapeutic agent based on this bacterial lectin.

**Key words:** *B. subtilis* lectin IMV B-7724, acute toxicity, mice,  $LD_{50}$

Надійшла: 10 березня 2021 р.

Прийнята до друку: 28 квітня 2021 р.

**Контактна особа:** Федосова Н. І., кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. П. Є. Кавецького НАНУ, буд. 45, вул. Васильківська, м. Київ, 03022. Тел.: + 38 0 44 259 01 83. Електронна пошта: dn2003@ukr.net