

Перспективы применения токсина *Bacillus anthracis* в терапии онкологических заболеваний

А. П. Родионов¹, С. В. Иванова², Е. А. Артемьева³, Л. А. Мельникова⁴

ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности» (ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ»), г. Казань, Республика Татарстан, Россия

¹ <https://orcid.org/0000-0003-0853-5678>, e-mail: alexandrjetspets@gmail.com

² <https://orcid.org/0000-0002-4378-8569>, e-mail: 9274281396@mail.ru

³ <https://orcid.org/0000-0002-6204-6077>, e-mail: artemevaelena21@mail.ru

⁴ <https://orcid.org/0000-0002-0159-3843>, e-mail: vnivi@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Онкологические заболевания — одна из ведущих причин смертности домашних непродуктивных животных, а также людей во всем мире. Противопоказания и побочные эффекты традиционных методов лечения рака актуализируют исследования, направленные на поиск новых способов борьбы с такого рода заболеваниями. Одним из перспективных методов лечения онкологии является применение компонентов бактериальных токсинов, в том числе токсинов возбудителя сибирской язвы — *Bacillus anthracis*. Летальный фактор — главный фактор вирулентности возбудителя сибирской язвы, представляющий из себя цинк-зависимую металлопротеазу, субстратом которой являются внутриклеточные сигнальные пути MAPK, широко представленные в раковых клетках. Данный обзор сосредоточен на обсуждении опыта зарубежных исследователей по применению летального фактора *Bacillus anthracis* в терапии онкологических заболеваний. В работе представлены данные исследований, характеризующие структуру и функции летального фактора, отражающие результаты его воздействия на онкологические клетки как в составе токсина возбудителя сибирской язвы, так и в виде отдельной единицы, раскрывающие его терапевтический потенциал. Анализ литературных источников продемонстрировал перспективность возможного применения летального фактора на таких видах онкологических заболеваний, как рак печени, легких, толстой кишки, груди, поджелудочной железы, яичников, простаты, желудка и нервной системы. Однако, несмотря на впечатляющие результаты, необходимы дальнейшие глубокие исследования в этом направлении, касающиеся подбора оптимальных дозировок летального фактора, определения чувствительности к нему различных видов рака, изучения его воздействия на другие ткани организма и взаимодействия с иммунной системой в процессе терапии.

Ключевые слова: обзор, сибирская язва, *Bacillus anthracis*, рак, онкология, летальный фактор

Для цитирования: Родионов А. П., Иванова С. В., Артемьева Е. А., Мельникова Л. А. Перспективы применения токсина *Bacillus anthracis* в терапии онкологических заболеваний. *Ветеринария сегодня*. 2022; 11 (4): 375–381. DOI: 10.29326/2304-196X-2022-11-4-375-381.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

Для корреспонденции: Родионов Александр Павлович, младший научный сотрудник лаборатории коллекции штаммов микроорганизмов ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ», 420075, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, Научный городок-2, e-mail: alexandrjetspets@gmail.com.

Prospects for the use of *Bacillus anthracis* toxin in cancer therapy

A. P. Rodionov¹, S. V. Ivanova², E. A. Artemeva³, L. A. Melnikova⁴

FSBSI "Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety" (FSBSI "FCTRBS-ARRVI"), Kazan, Republic of Tatarstan, Russia

¹ <https://orcid.org/0000-0003-0853-5678>, e-mail: alexandrjetspets@gmail.com

² <https://orcid.org/0000-0002-4378-8569>, e-mail: 9274281396@mail.ru

³ <https://orcid.org/0000-0002-6204-6077>, e-mail: artemevaelena21@mail.ru

⁴ <https://orcid.org/0000-0002-0159-3843>, e-mail: vnivi@mail.ru

SUMMARY

Cancer is one of the major causes of death in pet animals and humans worldwide. The contraindications and side effects associated with conventional cancer therapies heighten the importance of research aimed at finding new ways to combat cancer. One of the promising methods for the treatment of oncological diseases is the use of components of bacterial toxins, in particular the toxins of *Bacillus anthracis*, the causative agent of anthrax. Lethal factor is the main virulence factor of the anthrax pathogen, which is a zinc-dependent metalloprotease, the substrate for which is intracellular MAPK signaling pathways widely present in cancer cells. This review focuses on discussing the experience of foreign researchers in the application of *Bacillus anthracis* lethal factor in cancer therapy. The paper presents data from the studies that characterize the structure and functions of the lethal factor, reflect the results of its application on cancer cells both as a part of anthrax toxin and as a separate unit, reveal its therapeutic potential. The analysis of literature demonstrated good prospects for the potential use of the lethal factor to combat such types of cancer as liver, lung, colon, breast, pancreatic, ovarian, prostate, stomach and nervous system cancers. However, despite the impressive results, further

in-depth research is needed in this area concerning selection of optimum doses of the lethal factor, determination of sensitivity of different types of cancer to it, investigation of its effects on other body tissues and interaction with the immune system during therapy.

Keywords: review, anthrax, *Bacillus anthracis*, cancer, oncology, lethal factor

For citation: Rodionov A. P., Ivanova S. V., Artemeva E. A., Melnikova L. A. Prospects for the use of *Bacillus anthracis* toxin in cancer therapy. *Veterinary Science Today*. 2022; 11 (4): 375–381. DOI: 10.29326/2304-196X-2022-11-4-375-381.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of financial/non-financial interests related to the writing of the article.

For correspondence: Alexander P. Rodionov, Junior Researcher, Laboratory for Collection of Strains of Microorganisms, FSBSI "FCTRB-ARRVI", 420075, Russia, Republic of Tatarstan, Kazan, Nauchny Gorodok-2, e-mail: alexandr.vetspets@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Научные публикации последних лет свидетельствуют об увеличивающейся смертности домашних животных от онкологических заболеваний [1, 2], что делает данные патологии одной из наиболее актуальных проблем ветеринарной медицины [3].

Кроме того, онкологические заболевания – одна из ведущих причин смертности людей во всем мире. В 2020 г., по подсчетам Всемирной организации

здравоохранения, от данной патологии умерло 10 млн человек. Наиболее распространенными причинами смерти от онкологических заболеваний явились: рак легких (1,8 млн), рак кишечника (935 тыс.), рак печени (830 тыс.), рак желудка (769 тыс.), рак молочной железы (685 тыс.) [4].

Хотя традиционные методы лечения онкологических заболеваний, включая лучевую терапию, химиотерапию, хирургическое лечение, имеют широкое применение, они не лишены некоторых ограничений и побочных эффектов, ввиду чего исследователи продолжают искать новые способы терапии данных заболеваний. На сегодняшний день специалисты занимаются изучением методов иммунотерапии, криотерапии, молекулярной терапии (генная терапия, RNAi, CRISPR), применения апоптонов (селективные противораковые вирусные белки), трав и метаболитов растений [5–12].

В настоящее время одним из перспективных направлений лечения онкологических заболеваний является использование компонентов бактериальных токсинов [13–15]. Не остались в стороне и исследования по применению в этом качестве токсинов возбудителя сибирской язвы [16]. Сибирская язва – особо опасная инфекция, возбудителем которой является крупная грамположительная бактерия *Bacillus anthracis*. Заболевание широко распространено по всему земному шару [17, 18]. Попадая в восприимчивый организм, возбудитель сибирской язвы секретирует два экзотоксина – летальный токсин (LeTx) и токсин отека (EdTx), которые обуславливают развивающиеся патологические процессы в макроорганизме [19]. В последние десятилетия по итогам подробного изучения механизмов действия данных токсинов учеными была выдвинута идея исследовать возможность применения компонента LeTx *B. anthracis* – летального фактора (LF) – в качестве терапевтического средства при лечении онкологических заболеваний [20].

Исходя из вышесказанного, целью работы стало проведение обзора актуальных исследований по применению летального фактора токсина *B. anthracis* в терапии онкологических заболеваний.

СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ ЛЕТАЛЬНОГО ФАКТОРА *B. anthracis*

Летальный фактор (LF) – это секретируемый бактерией компонент токсина, белок молекулярной массой 90 кДа, кодируемый локусом *lef* на плазмиде pXO1 *B. anthracis*. Его кристаллическая структура состоит из 4 до-

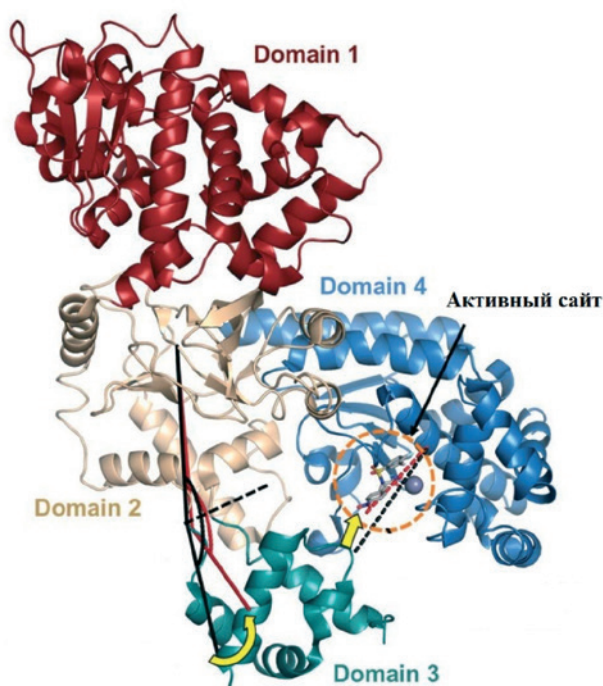


Рис. 1. Структура летального фактора *B. anthracis* [21]:

домен 1 – отвечает за взаимодействие с PA;
домен 2 – ответственен за транслокацию LF через образуемую в мембране клетки пору;
домен 3 – функционально активная субъединица;
домен 4 – совместно с доменом 1 отвечает за взаимодействие с PA;
активный сайт (обведен оранжевым пунктиром) – отображает расположение каталитического цинка (серая сфера)

Fig. 1. Structure of *B. anthracis* lethal factor [21]:

domain 1 is responsible for interaction with PA;
domain 2 is responsible for LF translocation through the pore formed in the cell membrane;
domain 3 is a functionally active subunit;
domain 4 is together with domain 1 responsible for interaction with PA;
the active site (circled with an orange dotted line) displays catalytic zinc (gray sphere)

менов: домен 1 структурно аналогичен домену 4 и отвечает за взаимодействие с рецепторсвязывающим компонентом токсина – протективным антигеном (РА). Домен 2 структурно связан с доменами 1 и 4 и отвечает за транслокацию через образуемую в мембране клетки пору. Домен 3 является активной каталитической субъединицей, определяющей функциональную активность LF (рис. 1) [21].

В классическом варианте LF проникает в клетку-мишень посредством транслокации через пору, создаваемую РА. Для этого РА необходимо соединиться с рецепторами на поверхности клетки, которые представлены мембранными белками I типа: TEM8 (tumor endothelium marker 8) и CMG2 (capillary morphogenesis protein 2). После чего LF начинает проявлять свое токсическое действие на клетку (рис. 2) [22, 23].

В 1998 г. две независимые группы ученых идентифицировали протеолитические субстраты LF, которыми оказались сигнальные пути MAPK (mitogen-activated protein kinase) – группа мультифункциональных внутриклеточных сигнальных путей, контролирующих транскрипцию генов, ответственных за метаболизм, пролиферацию и другие процессы, а также играющих решающую роль в онкогенезе раковых заболеваний [24, 25]. Данное открытие послужило толчком к последующим исследованиям воздействия летального токсина *B. anthracis* на раковые клетки.

ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ LeTx *B. anthracis* НА КЛЕТКИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ РАКА

В 2001 г. группа ученых из США опубликовала результаты воздействия LeTx *B. anthracis* на клетки фибробластомы. Авторы установили, что воздействие LeTx на данные клетки в течение 48 ч приводило к ингибированию их пролиферации до 35%. После полученных положительных результатов N. S. Duesbery et al. изучили влияние LeTx на онкогенность *in vivo* с использованием модели бестимусных лабораторных мышей. Было установлено, что средняя масса опухолей в группе животных, получавших ежедневную инъекцию LeTx в дозе 2 мкг в течение 5 дней, уменьшилась на 63% в сравнении с контрольной группой. Кроме того, было выявлено, что воздействие на опухоль LeTx ингибировало ее ангиогенез (рис. 3) [26].

Другой группой специалистов было проведено исследование воздействия LeTx на клетки меланомы человека на модели лабораторных мышей [27]. Самкам

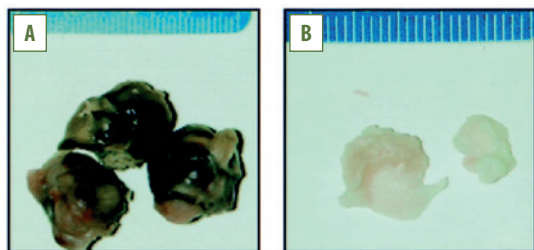


Рис. 3. Фибробластомы, удаленные из организмов опытных мышей [26]: А – контрольная группа; В – опытная группа, получавшая 2 мкг LeTx *B. anthracis* в течение 5 дней

Fig. 3. Fibrosarcomas removed from laboratory mice [26]: А – control group; В – test group injected with 2 µg of *B. anthracis* LeTx during 5 days

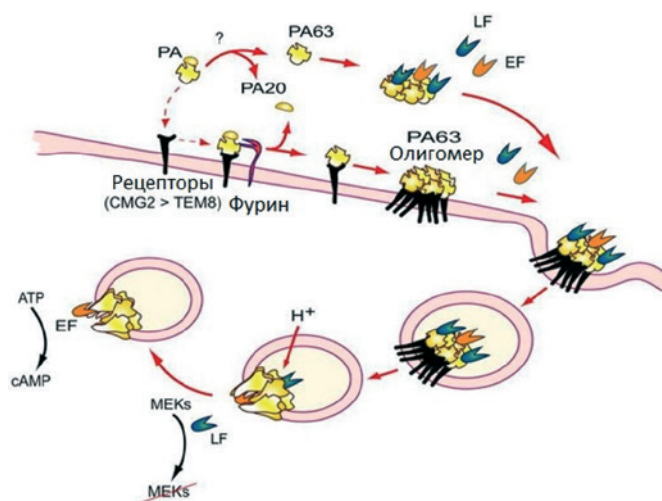


Рис. 2. Механизм проникновения токсина *B. anthracis* в клетку-мишень [23].

Секретированный возбудителем РА взаимодействует со специфичными ему рецепторами на поверхности клеток-мишеней. После чего под действием мембранной протеазы (фурина) происходит расщепление РА на два пептида (63 кДа и 20 кДа) с последующей олигомеризацией PA_{63} , встраиванием его в мембрану клетки и присоединением к нему LF или EF. Получившийся комплекс (РА + LF и/или РА + EF) проходит в цитоплазму посредством эндоцитоза. Внутри эндосомы на токсин действует кислая среда, которая способствует образованию олигомерного канала из PA_{63} в стенке эндосомы и дальнейшему выходу LF и/или EF в цитозоль клетки

Fig. 2. Mechanism of *B. anthracis* toxin penetration into the target cell [23].

РА secreted by the agent interacts with its specific receptors on the surface of target cells. Then РА is cleaved by membrane protease (furin) into two peptides (63 kDa and 20 kDa), with subsequent PA_{63} oligomerization, its insertion into the cell membrane and LF or EF attachment to it. The resulting complex (РА + LF and/or РА + EF) enters the cytoplasm through endocytosis. When inside the endosome, the toxin is exposed to acidic environment, which facilitates the formation of PA_{63} oligomer channel in the endosome wall and subsequent LF and/or EF entry into the cell cytosol

бестимусных мышей подкожно вводили культуры клеток меланомы SK-MEL-28 и М14-MEL в правую и левую дорсальную области спины. После приживления клеток в выросшие опухоли ежедневно инъецировали 2 мкг LeTx в течение трех дней. Было установлено, что после проведенной терапии опухоли некротизировались в среднем на 31,5–55,2%. Кроме того, при введении LeTx внутрь опухоли только с одной стороны опухоль на противоположной стороне также регрессировала, что отражает системное влияние LeTx (рис. 4) [27].

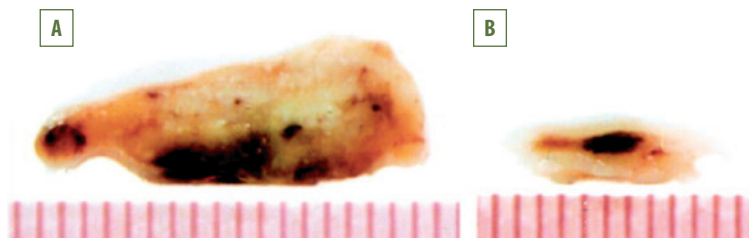


Рис. 4. Меланомы, удаленные из организма опытных мышей [27]: А – контрольная группа; В – опытная группа, получавшая 2 мкг LeTx *B. anthracis* в течение 72 ч

Fig. 4. Melanomas removed from laboratory mice [27]: А – control group; В – test group injected with 2 µg of *B. anthracis* LeTx during 72 hours

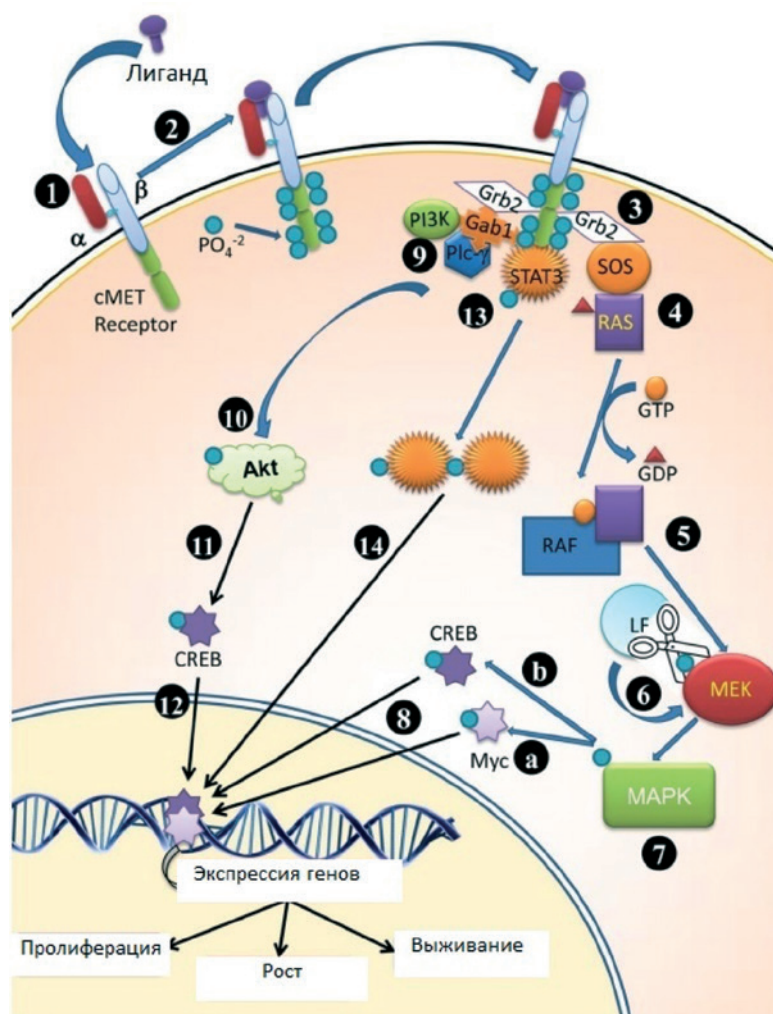


Рис. 5. Предполагаемый механизм действия LF *B. anthracis* на раковые клетки, экспрессирующие рецептор c-Met [5]:

(1) α-субъединица рецептора c-Met располагается вне клетки, в то время как субъединица β представляет собой трансмембранный пептид, обладающий киназным доменом и местом стыковки для молекулы, которая участвует в клеточной передаче сигналов и биологической активности рецептора; (2) при связывании лиганда с рецептором c-MET домен тирозинкиназы подвергается окислительному фосфорилированию; (3) эффектор Grb2 (Growth factor receptor-bound protein 2 / Белок 2, связанный с рецептором фактора роста) связывается с фосфорилированной тирозинкиназой и фактором гуанинового обмена RAS SOS; (4) SOS способствует диссоциации GDP (guanosine diphosphate / гуанозиндифосфат) от Ras и присоединению GTP (guanosine triphosphate / гуанозинтрифосфат), тем самым активируя Ras; (5) Ras активирует Raf (белки, участвующие в передаче сигнала) и, в свою очередь, (6) фосфорилирует MEK с последующим фосфорилированием MAPK; LF расщепляет MEK и предотвращает дальнейшую передачу сигналов, необходимую для пролиферации, выживания и роста клеток

Fig. 5. Plausible mechanism of *B. anthracis* LF effect on cancer cells expressing c-Met receptor [5]:

(1) α-subunit of c-Met receptor is extracellular, while β-subunit is a transmembrane peptide possessing a kinase domain and a docking site for the molecule involved in cell signaling and receptor biological activity; (2) upon ligand binding to c-MET receptor, the tyrosine kinase domain undergoes oxidative phosphorylation; (3) Grb2 (growth factor receptor-bound protein 2) effector binds to phosphorylated tyrosine kinase and RAS guanine exchange factor SOS; (4) SOS promotes dissociation of GDP (guanosine diphosphate) from Ras and attachment of GTP (guanosine triphosphate) and thereby activates Ras; (5) Ras activates Raf (proteins involved in signaling) and, in turn, (6) phosphorylates MEK, followed by phosphorylation of MAPK; LF cleaves MEK and prevents further signaling required for cell proliferation, survival and growth

Изучение воздействия LeTx на клетки меланомы, фибросаркомы, рака почек и рака легких, проведенного в первом десятилетии XXI века, показало возможность значительного подавления роста раковых клеток [28–30]. Однако кроме уничтожения патологических клеток LeTx повреждал и нормальные клетки

организма, поскольку не обладал специфичностью. Поэтому применение LeTx в исследованиях по терапии рака было ограничено. Данный факт актуализировал исследования, направленные на поиск возможных специфических клеточных рецепторов, которые могли бы взаимодействовать с LF без посредничества RA.

ВОЗМОЖНОСТЬ СПЕЦИФИЧНОГО ПРИМЕНЕНИЯ LF *B. anthracis* В ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В 2017 г. группой индийских ученых была проведена работа, показавшая возможность проникновения LF в клетки, минуя связывание с РА, путем взаимодействия LF со специфичными клеточными рецепторами. За показатель интенсивности взаимодействия ими было взято количество образующихся водородных связей и количество свободной энергии, высвобождаемое при соединении белка с рецептором. В исследовании было установлено, что помимо естественного связывания с РА, количество водородных связей при котором равно 22 при значении свободной энергии -402,60, LF активно взаимодействует с рецептором HER3 (Human epidermal growth factor receptor 3) с 20 водородными связями и свободной энергией, равной -260,00, и с рецептором c-Met (Hepatocyte growth factor receptor), образуя 19 водородных связей при свободной энергии -773,96 [5]. В здоровом организме рецептор c-Met экспрессирует только стволовые клетки и клетки-предшественники, что позволяет им инвазивно расти, генерируя новые ткани у эмбриона, и регенерировать поврежденные ткани у взрослого. Однако при возникновении онкологического заболевания данный рецептор начинает сверхэкспрессироваться на поверхности раковых клеток [31, 32]. Рецептор c-Met активно экспрессируется на таких видах рака, как рак печени, легких, толстой кишки, груди, поджелудочной железы, яичников, простаты, желудка и нервной системы [5]. Полученные данные показали, что LF имеет сильную аффилированность с рецептором c-Met, что позволяет предполагать возможность его применения в терапии онкологических заболеваний, при которых данный рецептор сверхэкспрессируется на раковых клетках.

Для подтверждения этого предположения авторы провели исследование действия LF на пролиферацию опухолевых клеток молочной железы (плато по смертности виду рака в мире). Было установлено, что при совместном инкубировании в течение 72 ч LF при дозировке 50 нг снижал пролиферацию опухолевых клеток молочной железы в среднем на $28,0 \pm 1,77\%$ при полном отсутствии токсичного воздействия на клетки, чувствительные к LeTx [5]. Данное исследование показало, что существует возможность специфической терапии онкологических заболеваний LF *B. anthracis* при заболеваниях, характеризующихся экспрессией раковыми клетками рецептора c-Met.

В настоящее время предполагают, что механизм действия LF на онкологические клетки, экспрессирующие c-Met, выглядит следующим образом (рис. 5). Взаимодействие лиганда (LF) с рецептором на поверхности клетки (c-Met) приводит к конформационным изменениям на внутриклеточной части рецептора, что, в свою очередь, дает начало каскаду последовательных реакций окислительного фосфорилирования. Рядом с цитоплазматической частью рецептора собирается сигнальный комплекс из множества белков, который активирует ГТФазу Ras. Ras связывает и активирует киназу киназы MAPK/ERK (MAPK/ERK kinase kinase, или MEKK), главными компонентами которой являются белки семейства Raf. MEKK фосфорилирует и активирует киназу, представленную компонентами MEK. В свою очередь, MEK фосфорилирует MAPK, которая способствует передаче сигналов пролиферации, роста и вы-

живания клеток. LF расщепляет MEK и предотвращает дальнейшую передачу сигналов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время как в ветеринарной, так и в гуманной медицине онкологические заболевания являются одной из главных причин смерти, что демонстрирует актуальность исследований, направленных на поиски новых средств терапии данной патологии.

Результаты настоящего обзора литературы демонстрируют потенциал использования компонента токсина *B. anthracis* в качестве альтернативных терапевтических средств против онкологических заболеваний. Установлено, что многие виды раковых клеток, в том числе рак печени, легких, толстой кишки, груди, поджелудочной железы, яичников, простаты, желудка и нервной системы, экспрессируют на своей поверхности специфичный для LF рецептор тирозинкиназы (c-Met). Взаимодействие c-Met и LF вызывает расщепление последним внутриклеточных сигнальных путей, ответственных за пролиферацию, рост и выживание клеток, что, в свою очередь, приводит к некротизации раковых опухолей.

Однако, несмотря на впечатляющие результаты исследований по применению LF в терапии онкологических заболеваний, необходимы дальнейшие глубокие исследования в этом направлении, касающиеся:

- 1) подбора дозировок LF, длительности и схемы его применения;
- 2) определения чувствительности к нему различных видов рака, экспрессирующих c-Met *in vitro* и *in vivo*;
- 3) изучения влияния LF на другие ткани организма в процессе терапии;
- 4) изучения реакций иммунной системы при применении LF.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Максимов С. М., Ханхасыков С. П. Онкологическая патология как причина смерти собак и кошек в городе Уссурийск. *Вестник ИРГСАХ*. 2022; 1 (108): 118–126. DOI: 10.51215/1999-3765-2022-108-118-126.
2. Тихенко А. С., Ханхасыков С. П. Онкологическая патология как причина смерти собак и кошек в городе Иркутске. *Вестник Бурятской государственной сельскохозяйственной академии им. В. Р. Филиппова*. 2021; 4 (65): 95–101. DOI: 10.34655/bgsha.2021.65.4.013.
3. Горинский В. И., Салаутин В. В., Пудовкин Н. А., Салаутина С. Е. Анализ распространения онкологических заболеваний домашних непродуктивных животных в административных районах города Волгограда. *Аграрный научный журнал*. 2022; (1): 51–54. DOI: 10.28983/asj.y2022i1pp51-54.
4. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021; 71 (3): 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
5. Khandia R., Pattnaik B., Rajukumar K., Pateriya A., Bhatia S., Murugkar H., et al. Anti-proliferative role of recombinant lethal toxin of *Bacillus anthracis* on primary mammary ductal carcinoma cells revealing its therapeutic potential. *Oncotarget*. 2017; 8 (22): 35835–35847. DOI: 10.18632/oncotarget.16214.
6. Pimentel A. A., Feliberto P., Sojo F., Colman L., Mayora A., Silva M. L., et al. The marine sponge toxin agelasine B increases the intracellular Ca^{2+} concentration and induces apoptosis in human breast cancer cells (MCF-7). *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2012; 69 (1): 71–83. DOI: 10.1007/s00280-011-1677-x.
7. Dhama K., Chakraborty S., Wani M. Y., Verma A. K., Deb R., Tiwari R., Kapoor S. Novel and emerging therapies safeguarding health of humans and their companion animals: a review. *Pak. J. Biol. Sci.* 2013; 16 (3): 101–111. DOI: 10.3923/pjbs.2013.101.111.
8. Dhama K., Mani S., Chakraborty S., Tiwari R., Kumar A., Selvaraj P., Rai R. B. Herbal remedies to combat cancers in humans and animals – a review. *Int. J. Curr. Res.* 2013; 5 (07): 1908–1919.
9. Dhama K., Latheef S. K., Munjal A. K., Khandia R., Samad H. A., Iqbal H. M., Joshi S. K. Probiotics in curing allergic and inflammatory

conditions – research progress and futuristic vision. *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* 2016; 10 (2): 105–118. DOI: 10.2174/1872213X10666161226162229.

10. He Z. M., Zhang P. H., Li X., Zhang J. R., Zhu J. J. A targeted DNA-zyme-nanocomposite probe equipped with built-in Zn²⁺ arsenal for combined treatment of gene regulation and drug delivery. *Sci. Rep.* 2016; 6:22737. DOI: 10.1038/srep22737.

11. Polito L., Djemil A., Bortolotti M. Plant toxin-based immunotoxins for cancer therapy: a short overview. *Biomedicines.* 2016; 4 (2):12. DOI: 10.3390/biomedicines4020012.

12. Mohanty I., Arunvikram K., Behera D., Milton A. P., Elaiyaraja G., Rajesh G., Dhama K. Immunomodulatory and therapeutic potential of zootoxins (venom and toxins) on the way towards designing and developing novel drugs/medicines: an overview. *Int. J. Pharmacol.* 2016; 12 (2): 126–135. DOI: 10.3923/ijp.2016.126.135.

13. Grenda T., Grenda A., Krawczyk P., Kwiatek K. Botulinum toxin in cancer therapy-current perspectives and limitations. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2022; 106 (2): 485–495. DOI: 10.1007/s00253-021-11741-w.

14. Masilamani A. P., Fischer A., Schultze-Seemann S., Kuckuck I., Wolf I., Dressler F. F., et al. Epidermal growth factor based targeted toxin for the treatment of bladder cancer. *Anticancer Res.* 2021; 41 (8): 3741–3746. DOI: 10.21873/anticancer.15165.

15. Trivanović D., Pavelić K., Peršurić Ž. Fighting cancer with bacteria and their toxins. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (23):12980. DOI: 10.3390/ijms222312980.

16. Zhuo W., Tao G., Zhang L., Chen Z. Vector-mediated selective expression of lethal factor, a toxic element of *Bacillus anthracis*, damages A549 cells via inhibition of MAPK and AKT pathways. *Int. J. Med. Sci.* 2013; 10 (3): 292–8. DOI: 10.7150/ijms.5570.

17. Родионов А. П., Артемьева Е. А., Мельникова Л. А., Косарев М. А., Иванова С. В. Особенности природной очаговости сибирской язвы и экологии *Bacillus anthracis*. *Ветеринария сегодня.* 2021; (2): 151–158. DOI: 10.29326/7304-196X-7021-2-37-151-158.

18. Рязанова А. Г., Герасименко Д. К., Буравцева Н. П., Мезенцев В. М., Логвин Ф. В., Головинская Т. М. и др. Применение геоинформационных технологий для оценки эпизоотологической и эпидемиологической обстановки по сибирской язве в Волгоградской области. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2021; 4: 112–119. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-4-112-119.

19. Иванова С. В., Родионов А. П., Мельникова Л. А. Мониторинг факторов потенциальной опасности возникновения вспышек сибирской язвы. *Иппология и ветеринария.* 2021; 1 (39): 93–100. eLIBRARY ID: 44665504.

20. Bodart J. F., Chopra A., Liang X., Duesbery N. Anthrax, MEK and cancer. *Cell Cycle.* 2002; 1 (1): 10–15. PMID: 12429903.

21. Maize K. M., Kurbanov E. K., De La Mora-Rey T., Geders T. W., Hwang D. J., Walters M. A., et al. Anthrax toxin lethal factor domain 3 is highly mobile and responsive to ligand binding. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* 2014; 70 (Pt 11): 2813–2822. DOI: 10.1107/S1399004714018161.

22. Родионов А. П., Иванова С. В., Мельникова Л. А., Евстифеев В. В. Современные представления о пато- и иммуногенезе сибирской язвы. *Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии.* 2021; (2): 30–37. eLIBRARY ID: 46196527.

23. Liu S., Moayeri M., Leppla S. H. Anthrax lethal and edema toxins in anthrax pathogenesis. *Trends Microbiol.* 2014; 22 (6): 317–325. DOI: 10.1016/j.tim.2014.02.012.

24. Duesbery N. S., Webb C. P., Leppla S. H., Gordon V. M., Klimpel K. R., Copeland T. D., et al. Proteolytic inactivation of MAP-kinase-kinase by anthrax lethal factor. *Science.* 1998; 280 (5364): 734–737. DOI: 10.1126/science.280.5364.734.

25. Vitale G., Pellizzari R., Recchi C., Napolitani G., Mock M., Montecucco C. Anthrax lethal factor cleaves the N-terminus of MAPKKs and induces tyrosine/threonine phosphorylation of MAPKs in cultured macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998; 248 (3): 706–711. DOI: 10.1006/bbrc.1998.9040.

26. Duesbery N. S., Resau J., Webb C. P., Koochekpour S., Koo H. M., Leppla S. H., Vande Woude G. F. Suppression of ras-mediated transformation and inhibition of tumor growth and angiogenesis by anthrax lethal factor, a proteolytic inhibitor of multiple MEK pathways. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001; 98 (7): 4089–4094. DOI: 10.1073/pnas.061031898.

27. Koo H. M., VanBrocklin M., McWilliams M. J., Leppla S. H., Duesbery N. S., Vande Woude G. F. Apoptosis and melanogenesis in human melanoma cells induced by anthrax lethal factor inactivation of mitogen-activated protein kinase pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002; 99 (5): 3052–3057. DOI: 10.1073/pnas.052707699.

28. Abi-Habib R. J., Singh R., Leppla S. H., Greene J. J., Ding Y., Berghuis B., et al. Systemic anthrax lethal toxin therapy produces regressions of subcutaneous human melanoma tumors in athymic nude mice. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12 (24): 7437–7443. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2019.

29. Ding Y., Boguslawski E. A., Berghuis B. D., Young J. J., Zhang Z., Hardy K., et al. Mitogen-activated protein kinase signaling promotes

growth and vascularization of fibrosarcoma. *Mol. Cancer Ther.* 2008; 7 (3): 648–658. DOI: 10.1158/1535-7163.MST-07-2229.

30. Huang D., Ding Y., Luo W. M., Bender S., Qian C. N., Kort E., et al. Inhibition of MAPK kinase signaling pathways suppressed renal cell carcinoma growth and angiogenesis *in vivo*. *Cancer Res.* 2008; 68 (1): 81–88. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5311.

31. Johnson M., Koukoulis G., Kochhar K., Kubo C., Nakamura T., Iyer A. Selective tumorigenesis in non-parenchymal liver epithelial cell lines by hepatocyte growth factor transfection. *Cancer Letters.* 1995; 96 (1): 37–48. DOI: 10.1016/0304-3835(95)03915-j.

32. Kochhar K. S., Johnson M. E., Volpert O., Iyer A. P. Evidence for autocrine basis of transformation in NIH-3T3 cells transfected with met/HGF receptor gene. *Growth Factors.* 1995; 12 (4): 303–313. DOI: 10.3109/08977199509028968.

REFERENCES

1. Maksimov S. M., Khankhasiykov S. P. Oncological pathology as the cause of death of dogs and cats in the city of Ussuriysk. *Vestnik IrGSHA.* 2022; 1 (108): 118–126. DOI: 10.51215/1999-3765-2022-108-118-126. (in Russ.)

2. Tikhenko A. S., Khankhasiykov S. P. Oncological pathology as a cause of the death of dogs and cats in the Ikutsk city. *Vestnik of Buryat State Academy of Agriculture named after V. Philippov.* 2021; 4 (65): 95–101. DOI: 10.34655/bgsha.2021.65.4.013. (in Russ.)

3. Gorinsky V. I., Salautin V. V., Pudovkin N. A., Salautina S. E. Analysis of the spread of oncological diseases of domestic unproductive animals in the administrative districts of the city of Volgograd. *Agrarian Scientific Journal.* 2022; (1): 51–54. DOI: 10.28983/asj.y2022i1pp51-54. (in Russ.)

4. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021; 71 (3): 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.

5. Khandia R., Pattnaik B., Rajukumar K., Pateriya A., Bhatia S., Murugkar H., et al. Anti-proliferative role of recombinant lethal toxin of *Bacillus anthracis* on primary mammary ductal carcinoma cells revealing its therapeutic potential. *Oncotarget.* 2017; 8 (22): 35835–35847. DOI: 10.18632/oncotarget.16214.

6. Pimentel A. A., Feliberty P., Sojo F., Colman L., Mayora A., Silva M. L., et al. The marine sponge toxin agelastin B increases the intracellular Ca²⁺ concentration and induces apoptosis in human breast cancer cells (MCF-7). *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2012; 69 (1): 71–83. DOI: 10.1007/s00280-011-1677-x.

7. Dhama K., Chakraborty S., Wani M. Y., Verma A. K., Deb R., Tiwari R., Kapoor S. Novel and emerging therapies safeguarding health of humans and their companion animals: a review. *Pak. J. Biol. Sci.* 2013; 16 (3): 101–111. DOI: 10.3923/pjbs.2013.101.111.

8. Dhama K., Mani S., Chakraborty S., Tiwari R., Kumar A., Selvaraj P., Rai R. B. Herbal remedies to combat cancers in humans and animals – a review. *Int. J. Curr. Res.* 2013; 5 (07): 1908–1919.

9. Dhama K., Latheef S. K., Munjal A. K., Khandia R., Samad H. A., Iqbal H. M., Joshi S. K. Probiotics in curing allergic and inflammatory conditions – research progress and futuristic vision. *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* 2016; 10 (2): 105–118. DOI: 10.2174/1872213X10666161226162229.

10. He Z. M., Zhang P. H., Li X., Zhang J. R., Zhu J. J. A targeted DNA-zyme-nanocomposite probe equipped with built-in Zn²⁺ arsenal for combined treatment of gene regulation and drug delivery. *Sci. Rep.* 2016; 6:22737. DOI: 10.1038/srep22737.

11. Polito L., Djemil A., Bortolotti M. Plant toxin-based immunotoxins for cancer therapy: a short overview. *Biomedicines.* 2016; 4 (2):12. DOI: 10.3390/biomedicines4020012.

12. Mohanty I., Arunvikram K., Behera D., Milton A. P., Elaiyaraja G., Rajesh G., Dhama K. Immunomodulatory and therapeutic potential of zootoxins (venom and toxins) on the way towards designing and developing novel drugs/medicines: an overview. *Int. J. Pharmacol.* 2016; 12 (2): 126–135. DOI: 10.3923/ijp.2016.126.135.

13. Grenda T., Grenda A., Krawczyk P., Kwiatek K. Botulinum toxin in cancer therapy-current perspectives and limitations. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2022; 106 (2): 485–495. DOI: 10.1007/s00253-021-11741-w.

14. Masilamani A. P., Fischer A., Schultze-Seemann S., Kuckuck I., Wolf I., Dressler F. F., et al. Epidermal growth factor based targeted toxin for the treatment of bladder cancer. *Anticancer Res.* 2021; 41 (8): 3741–3746. DOI: 10.21873/anticancer.15165.

15. Trivanović D., Pavelić K., Peršurić Ž. Fighting cancer with bacteria and their toxins. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (23):12980. DOI: 10.3390/ijms222312980.

16. Zhuo W., Tao G., Zhang L., Chen Z. Vector-mediated selective expression of lethal factor, a toxic element of *Bacillus anthracis*, damages A549 cells via inhibition of MAPK and AKT pathways. *Int. J. Med. Sci.* 2013; 10 (3): 292–298. DOI: 10.7150/ijms.5570.

17. Rodionov A. P., Artemeva E. A., Melnikova L. A., Kosarev M. A., Ivanova S. V. Features of anthrax natural foci and *Bacillus anthracis* ecology. *Veterinary Science Today*. 2021; (2): 151–158. DOI: 10.29326/7304-196X-2021-2-37-151-158.
18. Ryazanova A. G., Gerasimenko D. K., Buravtseva N. P., Mezentsev V. M., Logvin F. V., Golovinskaya T. M., et al. Application of geoinformation technologies for assessment of the epizootiological and epidemiological situation on anthrax in the Volgograd Region. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2021; 4: 112–119. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-4-112-119. (in Russ.)
19. Ivanova S. V., Rodionov A. P., Melnikova L. A. Monitoring the potential hazards of anthrax outbreaks. *Hippology and veterinary*. 2021; 1 (39): 93–100. eLIBRARY ID: 44665504. (in Russ.)
20. Bodart J. F., Chopra A., Liang X., Duesbery N. Anthrax, MEK and cancer. *Cell Cycle*. 2002; 1 (1): 10–15. PMID: 12429903.
21. Maize K. M., Kurbanov E. K., De La Mora-Rey T., Geders T. W., Hwang D. J., Walters M. A., et al. Anthrax toxin lethal factor domain 3 is highly mobile and responsive to ligand binding. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* 2014; 70 (Pt 11): 2813–2822. DOI: 10.1107/S1399004714018161.
22. Rodionov A. P., Ivanova S. V., Melnikova L. A., Evstifeev V. V. Modern understanding of pathogenesis and immunogenesis of anthrax. *Legal regulation in veterinary medicine*. 2021; (2): 30–37. eLIBRARY ID: 46196527. (in Russ.)
23. Liu S., Moayeri M., Leppla S. H. Anthrax lethal and edema toxins in anthrax pathogenesis. *Trends Microbiol.* 2014; 22 (6): 317–325. DOI: 10.1016/j.tim.2014.02.012.
24. Duesbery N. S., Webb C. P., Leppla S. H., Gordon V. M., Klimpel K. R., Copeland T. D., et al. Proteolytic inactivation of MAP-kinase-kinase by anthrax lethal factor. *Science*. 1998; 280 (5364): 734–737. DOI: 10.1126/science.280.5364.734.
25. Vitale G., Pellizzari R., Recchi C., Napolitani G., Mock M., Montecucco C. Anthrax lethal factor cleaves the N-terminus of MAPKs and induces tyrosine/threonine phosphorylation of MAPKs in cultured macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998; 248 (3): 706–711. DOI: 10.1006/bbrc.1998.9040.
26. Duesbery N. S., Resau J., Webb C. P., Koochekpour S., Koo H. M., Leppla S. H., Vande Woude G. F. Suppression of ras-mediated transformation and inhibition of tumor growth and angiogenesis by anthrax lethal factor, a proteolytic inhibitor of multiple MEK pathways. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001; 98 (7): 4089–4094. DOI: 10.1073/pnas.061031898.
27. Koo H. M., VanBrocklin M., McWilliams M. J., Leppla S. H., Duesbery N. S., Vande Woude G. F. Apoptosis and melanogenesis in human melanoma cells induced by anthrax lethal factor inactivation of mitogen-activated protein kinase kinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002; 99 (5): 3052–3057. DOI: 10.1073/pnas.052707699.
28. Abi-Habib R. J., Singh R., Leppla S. H., Greene J. J., Ding Y., Berghuis B., et al. Systemic anthrax lethal toxin therapy produces regressions of subcutaneous human melanoma tumors in athymic nude mice. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12 (24): 7437–7443. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2019.
29. Ding Y., Boguslawski E. A., Berghuis B. D., Young J. J., Zhang Z., Hardy K., et al. Mitogen-activated protein kinase kinase signaling promotes growth and vascularization of fibrosarcoma. *Mol. Cancer Ther.* 2008; 7 (3): 648–658. DOI: 10.1158/1535-7163.MST-07-2229.
30. Huang D., Ding Y., Luo W. M., Bender S., Qian C. N., Kort E., et al. Inhibition of MAPK kinase signaling pathways suppressed renal cell carcinoma growth and angiogenesis *in vivo*. *Cancer Res.* 2008; 68 (1): 81–88. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5311.
31. Johnson M., Koukoulis G., Kochhar K., Kubo C., Nakamura T., Iyer A. Selective tumorigenesis in non-parenchymal liver epithelial cell lines by hepatocyte growth factor transfection. *Cancer Letters*. 1995; 96 (1): 37–48. DOI: 10.1016/0304-3835(95)03915-j.
32. Kochhar K. S., Johnson M. E., Volpert O., Iyer A. P. Evidence for autocrine basis of transformation in NIH-3T3 cells transfected with met/HGF receptor gene. *Growth Factors*. 1995; 12 (4): 303–313. DOI: 10.3109/08977199509028968.

Поступила в редакцию / Received 20.05.2022

Поступила после рецензирования / Revised 02.06.2022

Принята к публикации / Accepted 30.09.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Родионов Александр Павлович, младший научный сотрудник лаборатории коллекции штаммов микроорганизмов ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ», г. Казань, Россия.

Иванова Светлана Викторовна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных антропоознозов ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ», г. Казань, Россия.

Артемяева Елена Александровна, кандидат ветеринарных наук, заведующий лабораторией коллекции штаммов микроорганизмов ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ», г. Казань, Россия.

Мельникова Лилия Арсентьевна, кандидат ветеринарных наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории коллекции штаммов микроорганизмов ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ», г. Казань, Россия.

Alexander P. Rodionov, Junior Researcher, Laboratory for Collection of Strains of Microorganisms, FSBSI "FCTRBS-ARRVI", Kazan, Russia.

Svetlana V. Ivanova, Candidate of Science (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Viral Anthropozoonoses, FSBSI "FCTRBS-ARRVI", Kazan, Russia.

Elena A. Artemeva, Candidate of Science (Veterinary Medicine), Head of Laboratory for Collection of Strains of Microorganisms, FSBSI "FCTRBS-ARRVI", Kazan, Russia.

Lilia A. Melnikova, Candidate of Science (Veterinary Medicine), Associate Professor, Leading Researcher, Laboratory for Collection of Strains of Microorganisms, FSBSI "FCTRBS-ARRVI", Kazan, Russia.