

Будаш Г. В., Саріч Т., Хешлер Ю., Малишева С. В., Білько Д. І., Білько Н. М.

ПОРІВНЯННЯ МЕТОДІВ ДИФЕРЕНЦІЮВАННЯ В КЛІТИНИ СЕРЦЯ ЕМБРІОНАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ ТА ІНДУКОВАНИХ ПЛЮРИПОТЕНТНИХ КЛІТИН МИШІ

Було порівняно метод висячої краплі та метод суспензійної культури для диференціації ембріональної стовбурової та індукованої плюрипотентної лінії в кардіоміоцити. Обидві лінії є генетично модифікованими та експресують зелений флуоресцентний протеїн (GFP) під контролем α -MHC промотера. Для перевірки ефективності диференціації було застосовано методи проточної цитофлуориметрії та флуоресцентної мікроскопії. В результаті отримано криву диференціації двох типів клітин. Максимальний рівень GFP позитивних кардіоміоцитів, що скорочуються, зафіксовано на 11-й день диференціювання. При застосуванні методу висячої краплі прикріплення клітин під час диференціації на більш ранніх стадіях (на 2-й день на відміну від 5-ого дня диференціювання) пролонгує процес диференціації. Встановили, що метод висячої краплі продукує ділянки, що скорочуються, щодо великого розміру. Однак цей метод не може бути застосований для масового виробництва кардіоміоцитів. Методом культивування в суспензійній культурі можна створити більшу кількість ембріональних тіл, проте їх гетерогенність зменшує ефективність диференціації кожного окремого ембріонального тіла.

Ключові слова: кардіоміоцити, індуковані плюрипотентні клітини, метод висячої краплі, метод суспензійної культури, ембріональні тільца.

Матеріал надійшов 31.08.2011

УДК 616-006.66:616-085:615.375

Симчич Т. В., Юдіна О. Ю., Караман О. М., Федосова Н. І., Дідківська Л. П.,
Воєйкова І. М., Лісовенко Г. С., Потебня Г. П.

ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ ЕМБРІОНАЛЬНИХ ПРОТЕЇНІВ КУРКИ У МИШЕЙ З КАРЦИНОМОЮ ЛЕГЕНІ ЛЬЮЇС

На моделі метастазуючої карциноми легені Льюїс показано, що найбільший протипухлинний та антиметастатичний ефект застосування ембріональних протеїнів курки спостерігається при їх введенні на 1-шу, 7-му та 14-ту доби після перещеплення або видалення пухлини.

Ключові слова: ембріональні протеїни курки, протипухлинна активність, антиметастатична активність.

Застосування протипухлинних вакцин (ПВ) є одним із потенційно потужних засобів біотерапії раку. Сьогодні за різними технологіями розроблена ціла низка ПВ [1, 2], значна кількість з яких проходить клінічні випробування, проте ефективність їх застосування залишається недостатньо високою. Однією з імовірних причин цього є толерантність імунної системи онкохворого до пухлинних антигенів, які є власними і в

переважній більшості немудованими білками організму [3]. Порівняно недавно в науковій літературі з'явилися повідомлення про те, що використання як ПВ ксеногенних гомологів пухлинних антигенів чи білків-учасників канцерогенезу здатне подолати імунологічну толерантність до відповідних білків організму хворого [3–5]. Насправді, за здатністю індукувати протипухлинну імунну відповідь ксеногенні гомологи

виявилися ефективнішими за сингенні білки [6–9]. Нині позитивні результати застосування ксеногенних ПВ вдалось отримати як в експериментальних [6–9], так і клінічних дослідженнях [10, 11].

За даними літератури відомо, що ембріональні клітини курки експресують білки, гомологічні до пухлинних антигенів людини та миші [6, 12–14]. Раніше нами було показано [15], що сироватки крові мишей-пухлиноносіїв перехресно реагують з ембріональними протеїнами курки (ЕПК). Можна припустити, що застосування ЕПК у ксеногенній системі буде здатне подолати імунологічну толерантність до антигенів пухлини, що виражатиметься у протипухлинній активності. Тому метою цієї роботи стало дослідити протипухлинну ефективність та підібрати оптимальну схему введення ЕПК на моделі метастазуючої пухлини.

Матеріали і методи

Досліди проводили на мишах лінії С57В1 розведення віварію Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України. Утримання мишей та робота з ними здійснювалась згідно з Міжнародними правилами проведення робіт з експериментальними тваринами. Експеримент мав два етапи. На першому – добирали ефективну схему вакцинації: тваринам перещеплювали пухлинні клітини та розділяли на дослідні групи, які одержували ЕПК за схемами, що описані нижче. На другому етапі досліджували антиметастатичну ефективність дібраної схеми за умов, найбільш наближених до клінічних – тобто після оперативного видалення первинного пухлинного вузла.

ЕПК отримували шляхом ЕДТА-екстракції [16] з клітин семиденних ембріонів курки. Незалежно від схеми імунізації на обох етапах експерименту ЕПК вводили підшкірно в ділянку спини по 0,3 мл/мишу. Концентрація білка в розчині становила 0,3 мг/мл.

Перший етап експерименту. Для індукції пухлини тваринам внутрішньом'язево вводили клітини карциноми легені Льюїс (КЛЛ) по 4×10^5 клітин/мишу. Було використано 4 схеми введення ЕПК.

Схема № 1 (група № 1) – імунізацію розпочинали через 24 год. після перещеплення пухлини з повторними введеннями на 7-й і 14-й день після першої ін'єкції ЕПК (1-ша, 7-ма та 14-та доби пухлинного росту).

Схема № 2 (група № 2) – імунізацію розпочинали через 48 год. після перещеплення пухлинних клітин; наступні введення ЕПК проводили ще двічі з інтервалом у 3 доби (2-га, 5-та і 8-ма доби пухлинного росту).

Схема № 3 (група № 3) – імунізацію розпочинали через 7 діб після перещеплення пухлинних клітин; наступні введення ЕПК проводили з інтервалом у 7 діб ще двічі (7, 14, 21 доби пухлинного росту).

Схема № 4 (група № 4) – імунізацію розпочинали тоді, коли чітко пальпувався пухлинний вузол з наступним введенням через 3-тю та 10-ту діб після першої ін'єкції препарату, що відповідало 12-й, 15-й, 22-й добам пухлинного росту.

Контролем (контроль пухлинного росту або КНР) слугували миші з КЛЛ, яких не імунізували.

На другому етапі експерименту клітини КЛЛ вводили мишам у подушечку задньої кінцівки по $2,5 \times 10^5$ клітин/тварину. На 17-ту добу після перещеплення пухлинних клітин під ефірним наркозом проводили оперативне видалення пухлинного вузла. Вакцинацію розпочинали через 24 год. після видалення пухлини, повторне введення ЕПК проводили ще двічі з інтервалом у 7 днів (схема № 1). Строки вакцинації відповідали 1-й, 7-й та 14-й добам після оперативного видалення пухлини або 18-й, 25-й та 32-й добам пухлинного росту. Контролем слугували прооперовані невакциновані миші.

Протипухлинну та антиметастатичну активність ЕПК оцінювали за латентним періодом та частотою виходу пухлин, об'ємом пухлинного вузла, частотою (кількість мишей з метастазами у легені) та інтенсивністю (середня кількість метастазів на тварину) метастазування і середнім об'ємом метастазів.

Об'єм пухлинного вузла розраховували за формулою об'єм=довжина×ширина²×0,5.

Індекс інгібування метастазування (ІМ) розраховували за формулою

$$\text{ІМ} = \frac{A_k \times B_k - A \times B}{A_k \times B_k} \times 100 \%,$$

де A_k і A – кількість тварин з метастазами в контрольній і дослідній групах; B_k і B – середня кількість метастазів у легенях тварин контрольної і дослідної груп, відповідно [17].

Результати та їх обговорення

На першому етапі експерименту було встановлено, що введення ЕПК мишам з КЛЛ не впливало на латентний період та частоту виходу пухлин: незалежно від схеми імунізації пухлини виникали на 8–9-ту добу після перещеплення у 85,9–89,6 % тварин. Розмір пухлинного вузла в імунізованих тварин протягом усього терміну спостереження був менший порівняно з показниками нелікованих тварин (КНР) (табл. 1); проте лише у мишей, імунізованих за схемою № 1, цей показник досяг вірогідних значень (порівняно з КНР $p < 0,05$ до 20-тої доби, та $p < 0,1$ з 25-тої до 28-тої доби пухлинного росту).

Таблиця 1. Динаміка росту КЛЛ у контрольних та імунізованих ЕПК мишей лінії С57В1

Група тварин	Доба пухлинного росту				
	14	18	20	25	28
КПР	75,33±15,81	195,73±34,08	236,47±38,37	391,41±63,77	391,41±63,77
№ 1	35,08±8,72 ¹	95,64±24,89 ¹	115,38±29,62 ¹	216,69±65,51 ^{1*}	219,19±64,36 ^{1*}
№ 2	53,74±14,78	145,78±39,15	155,73±37,66	289,34±60,77	297,54±52,31
№ 3	88,9±23,79	230,1±68,94	251,33±72,01	318,59±123,09	332,84±126,08
№ 4	54,99±8,85	156,5±34,98	192,56±37,45	286,72±92,49	268,75±157,33

¹ – $p < 0,05$ порівняно з КПР; ^{1*} – $p < 0,1$ порівняно з КПР.

У мишей контрольної та дослідної груп на 28-му добу пухлинного росту оцінювали показники метастазування. Згідно з одержаними даними, введення ЕПК практично не впливало на частоту виникнення та об'єм метастазів у дослідних тварин (табл. 2). Середня кількість метастазів, розрахована на усіх тварин у групі, була найнижчою у мишей, вакцинованих за схемою № 1 ($p < 0,1$ порівняно з КПР, $p < 0,05$ порівняно з тваринами групи № 2). Проте при обрахунку середньої кількості метастазів на мишу з метастазами показники групи № 1, хоч і залишалися найнижчими, але різниця на рівні тенденції ($p < 0,06$) збереглася лише порівняно з мишами, імунізованими за схемою № 2. Відповідно, найбільший ПМ виявився у тварин групи № 1 та становив 77,56 та 66,35 % на групу в цілому та на мишу з метастазами, відповідно. Слід зазначити, що у мишей, імунізованих за схемою № 2, порівняно з неімунізованими тваринами, спостерігали збільшення, хоча й недовірне, середнього об'єму та кількості метастазів. Одержані дані вказують на можливе стимулювання метастазування у мишей, які отримували ЕПК протягом скороченого терміну (2–8 доби).

Таким чином, найбільший протипухлинний та антиметастатичний ефект зафіксовано у мишей, яких імунізували за схемою № 1 (1-ша, 7-ма та 14-та доби пухлинного росту). Для перевірки ефективності вибраної схеми за умов, найбільш наближених до клінічних (після оперативного видалення пухлини), було проведено другий етап експерименту. Мишам в стопу задньої кінцівки перещеплювали КЛЛ; на 17-ту добу після перещеплення пухлину видаляли. Введення ЕПК розпочинали на наступний день після видалення пухлини і проводили за схемою № 1. На 30-ту добу після перещеплення КЛЛ (14-та доба після оперативного втручання) тварин забивали та оцінювали частоту виникнення, середній об'єм та кількість метастазів.

Встановлено, що за умов максимального видалення первинного пухлинного вузла введення ЕПК за схемою № 1 мало сильний протиметастатичний ефект (табл. 3). Так, кількість мишей з метастазами була у 2,7 рази менша у групі імунізованих тварин: частота метастазування становила 72,73 проти 27,27 % ($p < 0,05$) у контрольній групі. Суттєво був загальмований і ріст метастазів в імунізованих тварин – їхній середній об'єм був майже у 60 разів менший ($p < 0,05$), порівняно з

Таблиця 2. Показники метастазування КЛЛ у контрольних та імунізованих ЕПК мишей лінії С57В1 (28-ма доба пухлинного росту, без видалення первинної пухлини)

Група тварин	Частота метастазування, %	Середній об'єм метастазів, мм ³	Кількість метастазів	
			на мишу з метастазами	на групу в цілому
КПР	85,71±12,37	10,11±5,39	10,4±3,4	10,4±3,4
№ 1	66,67±19,25	4,61±3,98	4,5±1,97 ^{3*}	3,0±1,57 ^{1*,3}
№ 2	85,71±12,37	51,57±25,53	29,4±10,12	29,4±10,12
№ 3	80,00±19,36	31,29±15,70	17,67±8,38	13,25±7,56
№ 4	66,67±27,22	13,18±6,24	23,0±8,49	15,33±10,3

^{1*} – $p < 0,1$ порівняно з КПР; ³ – $p < 0,1$ порівняно з групою № 2; ^{3*} – $p < 0,06$ порівняно з групою № 2.

Таблиця 3. Показники метастазування у контрольних та імунізованих мишей лінії С57В1 після оперативного видалення карциноми легені Льюїс

Група тварин	Частота метастазування, %	Середній об'єм метастазів, мм	Кількість метастазів	
			на мишу з метастазами	групу в цілому
КПР	72,73±13,43	69,27±25,82	16,5±3,58	12,0±3,5
№ 1	27,27±13,43 ¹	1,16±0,92 ¹	3,67±1,08 ¹	1,0±0,58 ¹

¹ – $p < 0,05$ порівняно з КПР.

таким у контрольних тварин. В імунізованих мишей достовірно меншою була й інтенсивність (середня кількість метастазів) метастазування, яку розраховували як для тварин з метастазами, так і для усіх мишей в групі. Відповідно, високим виявився й індекс інгібування метастазування, що сягав 91,67 % при розрахунку щодо усіх мишей з метастазами та 96,88 % – щодо групи в цілому.

Отже, згідно з отриманими результатами, найбільш оптимальною виявилась схема № 1 – введення ЕПК на 1-шу, 7-му та 14-ту доби після перещеплення пухлини або ж її оперативного видалення. Тобто, позитивний протипухлинний ефект мало раннє введення ЕПК, коли пухлинне навантаження на організм було найменшим, що узгоджується з даними літератури [2, 18]. Введення ЕПК за такою ж схемою, але відстрочене на 7 днів після перещеплення пухлинних клітин (схема № 3), вже не мало достовірного позитивного ефекту. За даними дослідження [19], мікрометастази КЛЛ можуть бути виявлені в легенях вже на 6–8-й день після перещеплення пухлинних клітин. Отже, введення ЕПК на етапі, коли процес метастазування вже розпочався, не має терапевтичного ефекту. Ймовірно, імунологічні реакції, викликані введенням ЕПК, недостатні або запізнili для того, аби імунна система могла подолати метастатичні клітини. Можна припустити, що введення ЕПК разом з імунологічним адьюваном виявиться ефективнішим і дасть змогу принаймні стримати процес метастазування у випадку, коли він вже розпочався. Імунізація за схемою № 2, хоча й розпочиналася порівняно рано – 2-га доба після перещеплення пухлинних клітин, проте виявилась неефективною і навіть такою, що потенційно здатна стимулювати метастазування. Ймовірно, що введення ЕПК протягом скороченого терміну (2–8-ма доба) на тлі зростаючого антигенного навантаження від збільшення пухлинної маси (це період максимального росту карциноми [19]) призводить до переважання імунної системи.

Показники мишей, імунізованих за схемою № 4 (початок введення ЕПК після того, як чітко визначається пухлинний вузол), не відрізняли від таких КТР. Ці результати не узгоджуються з клінічними даними, представленими у праці [20], згідно з якими застосування екстракту фетальних тканин людини в онкологічних пацієнтів з пухлинами, резистентними до традиційних методів терапії, супроводжувалось повним або частковим клінічним ефектом у 51,2 % випадків. За даними авторів, у частини хворих введення фетального екстракту супроводжувалось «стрімким розпадом пухлини». Проте слід зазначити, що у цитованій праці були використані більші дози та інтенсивніші режими введення препарату. В іншому дослідженні [6] введення рекомбі-

нантного очищеного курячого Tie-2 мишам із розвиненим пухлинним вузлом (7-ма доба) характеризувалось гальмуванням росту пухлини, проте у роботі білок вводили разом з потужним імуноадьювантом АІОН₃. Тому можна припустити, що використання інтенсивніших режимів введення чи адьювантів дасть змогу збільшити ефективність застосування ЕПК.

Застосування ЕПК після оперативного видалення пухлинного вузла характеризувалось сильно вираженим антиметастатичним ефектом: метастази виникли лише у 27,27 % тварин (порівняно із 72,73 % у контролі). Та навіть якщо вони й виникали, то їхній середній розмір був практично у 60 разів менший порівняно з контролем. Таким чином, введення ЕПК характеризується вираженим протипухлинним та антиметастатичним ефектами; останній особливо виявляється при моделюванні клінічної ситуації. Отримані дані вказують на перспективність подальшої роботи щодо конструювання ксеногенної ПВ на основі ЕПК.

Відомо, що ембріональні клітини курки експресують низку білків, які мають високий ступінь гомології порівняно з їхніми аналогами у людини та миші [6, 12–14]. Раніше в науковій літературі вже повідомлялося про високу протипухлинну та особливо антиметастатичну активність застосування вакцин на основі курячих гомологів білків миші (mmp-2 на моделі карциноми легені Льюїс [7], Tie-2 на моделях меланоми В-16 та гепатоми Н22 [6]). Показано, що введення курячого FGFR-1 викликає продукцію антитіл, які реагують з FGFR-1 миші, і це може бути використане для створення протипухлинної вакцини [21]. Ймовірно, що протипухлинна та антиметастатична активність ЕПК принаймні частково залежить від наявності у складі екстракту перерахованих вище білків, проте, це припущення потребує експериментального підтвердження.

Раніше нами було показано, що сироватки крові тварин із пухлинами (7-ма доба після перещеплення) реагують з ЕПК [15]. Нині проводиться робота щодо перевірки здатності сироваток крові онкохворих реагувати з цими білками. Зважаючи на те, що сироватки крові мишей-пухлиноносців вже на ранніх строках пухлинного росту реагують з ЕПК, а введення цих білків характеризується високою протипухлинною та антиметастатичною активністю при мінімальному пухлинному навантаженні, ймовірно, застосування тест-системи та вакцини на основі ЕПК буде ефективним при наявності пухлин, для яких відома експресія онкофетальних антигенів (рак печінки, шлунку, товстого кишківника тощо), або передракових захворювань (цироз печінки, різні типи гастритів, родинний аденоматозний поліпоз, хвороба Крона).

Висновок

Оптимальною схемою імунізації на моделі карциноми легені Льюїс є введення ембріональних протеїнів курки на 1-шу, 7-му та 14-ту доби після перещеплення або оперативного видалення

пухлини (схема № 1). Саме під час дотримання цієї схеми у неоперованих мишей з КЛЛ зафіксовано максимальний протипухлинний ефект; за умов оперативного видалення пухлини – виражений антиметастатичний ефект.

Література

- Bergman P. J. Anticancer vaccines / P. J. Bergman // *Vet. Clin. North Am. Small. Anim. Pract.* – 2007. – Vol. 37, № 6. – P. 1111–1119.
- Потебня Г. П. Биотерапия рака : достижения и перспективы / Г. П. Потебня, Г. С. Лисовенко // *Онкология.* – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 237–243.
- Srinivasan R. Tumor antigens for cancer immunotherapy : therapeutic potential of xenogeneic DNA vaccines / R. Srinivasan, J. D. Wolchok // *J. Transl. Med.* – 2004. – Vol. 2, № 12. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC419720/pdf/1479-5876-2-12.pdf>. – Назва з екрана.
- Disis M. L. Human HER-2/neu protein immunization circumvents tolerance to rat neu : a vaccine strategy for 'self' tumour antigens / M. L. Disis, F. M. Shiota, M. A. Cheever // *Immunol.* – 1998. – Vol. 93. – P. 192–199.
- Wei Y.-q. Immunotherapy of tumors with vaccines based on xenogeneic homologous molecules / Y.-q. Wei // *Anti-Cancer Drugs.* – 2002. – Vol. 13. – P. 229–235.
- Luo Y. Immunotherapy of tumors with protein vaccine based on chicken homologous Tie-2 / Y. Luo, Y. J. Wen, Zh. Y. Ding et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2006. – Vol. 12, № 6. – P. 1813–1819.
- Su J.-M. Active immunogene therapy of cancer with vaccine on the basis of chicken homologous matrix metalloproteinase-2 / J.-M. Su, Y.-Q. Wei, L. Tian et al. // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63. – P. 600–607.
- Xie K. Anti-tumor effects of a human VEGFR-2-based DNA vaccine in mouse models / K. Xie, R.-Zh. Bai, Y. Wu et al. // *Genetic Vaccines and Therapy.* – 2009. – Vol. 7, № 10. – Режим доступу : <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1479-0556-7-10.pdf>. – Назва з екрана.
- Кашченко Э. А. Ксеновакциноterapia меланомы в эксперименте / Э. А. Кашченко, С. Н. Белгородцев, Г. В. Селедцова и др. // *Сибирский онкологический журнал.* – 2009. – № 1 (31). – С. 28–31.
- Yuan J. Safety and immunogenicity of a human and mouse gp100 DNA vaccine in a phase I trial of patients with melanoma / J. Yuan, G. Y. Ku, H. F. Gallardo et al. // *Cancer Immun.* – 2009. – Vol. 9. – P. 5.
- Бровкина А. Ф. Ксеновакцинация в профилактике метастазов уvealной меланомы / А. Ф. Бровкина, В. В. Кешелова, В. К. Сологуб и др. // *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии.* – 2011. – № 11. – Режим доступу : http://vestnik.mccrr.ru/vestnik/v11/papers/brovk_v11.htm. – Назва з екрана.
- Schneider J. Developing chick embryos express a protein which shares homology with the nuclear pore complex protein Nup88 present in human tumors / J. Schneider, R. Linares, F. Martinez-Arribas et al. // *Int. J. Dev. Biol.* – 2004. – Vol. 48. – P. 339–342.
- Lopez-Sanchez N. Single mage gene in the chicken genome encodes CMage, a protein with functional similarities to mammalian type II Mage proteins / N. Lopez-Sanchez, Z. Gonzalez-Fernandez, M. Niinobe et al. // *Physiol. Genomics.* – 2007. – Vol. 30. – P. 156–171.
- Wride M. A. Expression of tumor necrosis factor- α (TNF α)-cross-reactive proteins during early chick embryo development / M. A. Wride, E. J. Sanders // *Developmental Dynamics.* – 1993. – Vol. 198. – P. 225–239.
- Симчич Т. В. Експериментальні підходи до розробки діагностичної тест-системи із застосуванням ембріональних антигенів / Т. В. Симчич, О. М. Караман, І. М. Войськова та ін. // *Наукові записки НАУКМА.* – 2010. – Т. 106 (Біологія та екологія). – С. 29–32.
- Isokawa K. Identification of transferrin as one of multiple EDTA-extractable extracellular proteins involved early chick heart morphogenesis / K. Isokawa, M. Rezaee, A. Wunsch et al. // *Journal of Cellular Biochemistry.* – 1994. – Vol. 54. – P. 207–218.
- Чердынцева Н. В. Усиление цитотоксической и цитостатической активности спленоцитов и макрофагов радиосенсибилизатором АК-2123 у мышей с карциномой Льюис при терапии циклофосфаном / Н. В. Чердынцева, О. В. Кокорев, Н. П. Коновалова, В. Т. Кагия // *Эксперим. онкол.* – 1997. – Т. 19, № 4. – С. 333–337.
- Schlom J. Cancer vaccines and cancer immunotherapy: new paradigms // *Cancer vaccines and tumor immunity* / edited by R. Orentas, J. W. Hodge, B. D. Johnson. – Hoboken, New Jersey, USA : John Wiley & Sons, Inc., 2008. – P. xiii-3.
- Budzynski W. Lewis lung carcinoma in mice as an experimental therapy model. I. The growth kinetics and the effect of tumor on host / W. Budzynski // *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis.* – 1982. – Vol. 30. – P. 363–372.
- Родионов С. Ю. Опыт применения биологически активных веществ из фетальных тканей человека в лечении онкологических заболеваний / С. Ю. Родионов, К. П. Пляскин, Н. А. Пак и др. // *Бюлл. Эксперим. Биол. Мед.* – 1995. – № 11. – С. 522–524.
- Shaojiang Zh. Vaccination with a recombinant chicken FGFR-1 bypasses immunological tolerance against self-FGFR-1 in mice / Zh. Shaojiang, H. Fengying, Zh. Shaoping et al. // *Journal of Huazhong University of Science and Technology. Med Sci.* – 2006. – Vol. 26, № 4. – P. 389–391.

T. Symchych, O. Yudina, O. Karaman, N. Fedosova, L. Didkivska, I. Voyeykova, G. Lisovenko, G. Potebnia

ANTITUMOR EFFECT OF CHICKEN EMBRYO PROTEINS APPLICATION ON LEWIS LUNG CANCER MODEL

It was shown on the Lewis lung carcinoma model that the most potent antitumor and antimetastatic effects of chicken embryo proteins are seen when applied on days 1, 7, and 14 after tumor transplantation or surgical resection.

Keywords: chicken embryo proteins, antitumor effect, antimetastatic effect.

Матеріал надійшов 02.09.2011