

Для цитирования: Соловьева О.И., Завьялов Е.Л., Теплякова Т.В., Лебедев Л.Р., Разумов И.А. Эффект экстракта мицелия *Duddingtonia Flagrans* на подкожные ксенографты клеток С33а карциномы шейки матки человека. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(6): 93–98. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-6-93-98.  
For citation: Solovieva O.I., Zavjalov E.L., Teplyakova T.V., Lebedev L.R., Razumov I.A. Effect of the mycelium extract from *Duddingtonia Flagrans* fungus on subcutaneous xenograft of human C33a cervical carcinoma cells. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(6): 93–98. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-6-93-98.

## ЭФФЕКТ ЭКСТРАКТА МИЦЕЛИЯ *DUDDINGTONIA FLAGRANS* НА ПОДКОЖНЫЕ КСЕНОГРАФТЫ КЛЕТОК С33а КАРЦИНОМЫ ШЕЙКИ МАТКИ ЧЕЛОВЕКА

О.И. Соловьева<sup>1</sup>, Е.Л. Завьялов<sup>1</sup>, Т.В. Теплякова<sup>2</sup>, Л.Р. Лебедев<sup>2</sup>,  
И.А. Разумов<sup>1,2</sup>

ФГБУН ФИЦ «Институт цитологии и генетики» СО РАН, г. Новосибирск, Россия<sup>1</sup>  
Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 10. E-mail: solovieva@bionet.nsc.ru<sup>1</sup>  
Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора,  
г. Новосибирск, Россия<sup>2</sup>  
Россия, 630559, р. п., Кольцово<sup>2</sup>

### Аннотация

**Цель исследования** – изучение противоопухолевого действия экстракта мицелия *Duddingtonia flagrans* (штамм F-882) на ксенографты карциномы шейки матки человека С33а. **Материал и методы.** Для оценки противоопухолевого действия использовали абсолютные значения объемов ксенографтов и рассчитывали показатели: торможение роста опухоли и индекс прироста опухоли. **Результаты.** На первом этапе эксперимента после 4 нед подкожных введений F-882 значение торможения роста опухоли составило 50,6 %, т. е. инъекции привели к почти двукратному замедлению роста опухолей в экспериментальной группе. На следующем этапе комбинированное введение, подкожное в течение 2,5 нед, а затем внутриопухолевое в течение 1,5 нед, также показало ингибирование роста ксенографтов, после окончания инъекций F-882 эффект замедления роста опухолей продолжался в течение 2,5 нед и показатель торможения роста опухоли составлял 58,7 %. **Заключение.** Впервые было выявлено, что экстракт мицелия F-882 способен оказывать интенсивное противоопухолевое действие на подкожные ксенографты карциномы шейки матки человека клеток С33а.

**Ключевые слова:** *Duddingtonia flagrans*, хищные грибы, С33а, карцинома шейки матки, злокачественные новообразования.

## EFFECT OF THE MYCELIUM EXTRACT FROM *DUDDINGTONIA FLAGRANS* FUNGUS ON SUBCUTANEOUS XENOGRAFT OF HUMAN C33a CERVICAL CARCINOMA CELLS

O.I. Solovieva<sup>1</sup>, E.L. Zavjalov<sup>1</sup>, T.V. Teplyakova<sup>2</sup>, L.R. Lebedev<sup>2</sup>, I.A. Razumov<sup>1,2</sup>

Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Division  
of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia<sup>1</sup>  
10, Ak. Lavrentiev ave., 630090, Novosibirsk, Russia. E-mail: solovieva@bionet.nsc.ru<sup>1</sup>  
State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», Novosibirsk, Russia<sup>2</sup>  
630559, Koltsovo, Russia<sup>2</sup>

## Abstract

**The purpose of the study** was to analyze the antitumor effects of the extract of mycelium from *Duddingtonia flagrans* (strain F-882) on xenografts of human C33a cervical cancer cells. **Material and Methods.** To evaluate the antitumor effect, we used the absolute values of xenograft volumes and calculated the tumor growth inhibition and the index of tumor growth. **Results.** At the first stage of the experiment, a 4-week subcutaneous injection of the water extract of F-882 resulted in an almost twofold slowdown in xenograft growth, with the tumor growth inhibition value of 50.6 %. In the second stage of the experiment, a 2.5-week subcutaneous injection followed by a 1.5-week intratumoral injection of F-882 also caused the tumor growth inhibition. After completing F-882 injections, the effect of tumor growth inhibition continued for 2.5 weeks and the tumor growth inhibition value was 58.7 %. **Conclusion.** The mycelium extract F-882 was shown to have an antitumor effect on subcutaneous xenografts of human C33a cervical carcinoma cells.

**Key words:** *Duddingtonia flagrans*, predatory fungi, C33a, cervical carcinoma, malignant tumors.

Проблема разработки новых препаратов для борьбы с онкологическими заболеваниями является актуальной. Согласно данным ВОЗ, в 2018 г. злокачественные новообразования (ЗНО) стали причиной смерти 9,6 млн человек, а рак шейки матки (РШМ) занимает второе место по распространенности среди ЗНО репродуктивной системы [1, 2].

Многолетний опыт человечества в использовании медицинских препаратов наряду с их преимуществами показал и их недостатки. Токсическое влияние цитостатических препаратов на нормальные органы и ткани обуславливает интерес к разработке новых лекарственных средств, основанных на природных соединениях [3]. Одним из перспективных источников лекарственного сырья являются грибы. Грибы содержат биологически активные вещества (БАВ), такие как полисахариды, гликопротеины, терпены, стеролы, пигменты и др., противоопухолевые эффекты которых уже были описаны [4–8]. По данным литературы, получаемые из грибов полисахариды могут опосредованно воздействовать на всю иммунную систему организма, а также обладать непосредственно цитотоксическим эффектом в отношении опухолевых клеток [4, 5, 9]. По мнению учёных, комплексы полисахаридов с белками можно рассматривать как новый тип противоопухолевых соединений [9].

Среди большого разнообразия грибов, обладающих выраженной биологической активностью, можно выделить группу «хищных» нематофаговых грибов. Для них характерно высокое содержание ферментов, а также антибиотиков [10]. Наиболее изученным представителем этой группы является *Duddingtonia flagrans*. В настоящей работе использовался штамм *D. flagrans* F-882 (далее – F-882), который был разработан как биологическое средство борьбы с фитопатогенными нематодами растений, а также паразитическими нематодами животных [11]. Водный и этанольный экстракты F-882 являются малотоксичными в системе *in vitro* [12]. Помимо этого, установлено, что F-882 обладает противовирусной активностью в отношении ВИЧ-1, вирусов гриппа человека и птиц типа А и

вируса осповакцины [13]. Эти свойства гриба, его относительная безопасность для животных [11] и, возможно, для человека, а также необходимость поиска новых кандидатных соединений для борьбы с онкологическими заболеваниями стали причиной изучения противоопухолевого эффекта F-882.

**Целью исследования** явилось изучение противоопухолевого действия экстракта мицелия *Duddingtonia flagrans* (штамм F-882) на ксенографты карциномы шейки матки человека C33a.

### Материал и методы

Исследование выполнено на площадке ЦКП «SPF-виварий» Института цитологии и генетики СО РАН на животных SPF-статуса. В эксперименте были использованы бестимусные мыши линии SCID (SHO-*Prkdc<sup>scid</sup>Hr<sup>hr</sup>*) (самки), всего 21 животное. Все манипуляции проводили в соответствии с международными правилами работы с животными (European Communities Council Directive 86/609 EEC).

В работе использовали клеточную линию C33a карциномы шейки матки человека (ATCC HTB 31). Культуру клеток, хранящуюся в криобанке ЦКП «SPF-виварий» ИЦиГ СО РАН в жидком азоте, размораживали и культивировали 34 пассажа на среде DMEM/F12 1:1 с 10 % фетальной бычьей сыворотки (Invitrogen).

Для получения солидных опухолей животным подкожно вводили 100 мкл суспензии, содержащей  $8 \times 10^6$  клеток, в область правой лопатки. В течение 2 нед наблюдали за ростом опухолевых узлов, при появлении характерных уплотнений измеряли линейные размеры штангенциркулем (Росинструмент, Россия) и высчитывали объём опухоли (V) по формуле [14]

$$V = (a \times b^2) \times 0,52,$$

где  $a$  – наибольший диаметр опухоли,  $b$  – наименьший диаметр опухоли.

Показатель торможения роста опухоли (ТРО) рассчитывали по формуле [15]

$$\text{ТРО (\%)} = (V_k - V_0) / V_k \times 100,$$

где  $V_k$  – средний объём опухоли в контрольной группе;  $V_o$  – средний объём опухоли в группе «F-882».

Также использовали показатель индекса прироста опухоли (ИПО), рассчитанный для каждого животного по формуле [16]

$$\text{ИПО} = V_i / V_o,$$

где  $V_i$  – объём опухоли в определённый день исследования;  $V_o$  – объём опухоли в первый день исследования (до введения препарата).

Для исследования использовали водный экстракт мицелия F-882, полученный из биомассы гриба, наработанной по методике глубинного культивирования [11]. Мицелиальную массу получали на основе штамма F-882, депонированного в Коллекции микроорганизмов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор». Сухой экстракт растворяли в 10 мл воды для инъекций Bufus (Renewal, Россия), получая концентрацию по полисахаридам 7,8 мг/мл и по белкам 5,7 мг/мл.

Инъекции начинали на 13-е сут от инокуляции опухолевых клеток, когда объём ксенографтов составлял около 80 мм<sup>3</sup>. Объём введения на одну мышь составлял 200 мкл раствора (1,56 мг полисахаридов и 1,14 мг белков). Использовали 2 схемы, или протокола, лечения животных: в первом случае субстанцию вводили подкожно на протяжении 4 нед с интервалом 2–3 сут (всего 11 инъекций). Во втором варианте, с использованием других животных с ксенографтами С33а, первоначально F-882 вводили подкожно в область расположения ксенографта в течение 2,5 нед, а затем вводили интратуморально на протяжении 1,5 нед с тем же интервалом (всего 10 инъекций). Возможность внутриопухолевого введения была обусловлена наличием достаточно больших объёмов опухолей. Животным контрольных групп в том же объёме и по той же схеме вводили воду для инъекций.

Статистические различия оценивали при помощи пакета программ STATISTICA 10. Полученные результаты выражали как среднее ± ошибка среднего.

### Результаты

На первом этапе эксперимента по окончании введения исследуемого экстракта отмечено практически двукратное замедление роста опухолей в группе «F-882» (рис. 1). После 11 инъекций экстракта значение ТРО составило 50,6 %, а значения ИПО составляли  $16,79 \pm 3,24$  в опытной группе и  $68,84 \pm 41,9$  в контрольной группе. Таким образом, было отмечено ингибирующее воздействие экстракта мицелия F-882 на рост опухолей, которое, однако, не было статистически достоверным.

На втором этапе эксперимента, при изменении схемы введения с подкожного на комбинированную (4 подкожных инъекции в область опухолевого

узла и 6 последующих введений в опухолевый узел) было обнаружено, что с 27-х сут от начала инъекций отличия в объёмах опухолей у животных из контрольной группы и группы «F-882» становились статистически значимыми (рис. 2).

Эффект введения F-882 на рост опухолевого узла далее сохранялся и усиливался до конца эксперимента. Показатель ТРО на 27-е сут составил 43,53 %. На 45-е сут (58-е сут от инокуляции опухолевых клеток) из эксперимента по биоэтическим нормам были выведены животные контрольной группы (n=6). На этот момент в группе «F-882» был зафиксирован максимальный терапевтический эффект со значением ТРО 58,7 %. Среднее значение ИПО контрольной группы на 45-е сут составляло  $87,91 \pm 25,54$ , при этом для группы «F-882» показатель был равен  $38,47 \pm 9,5$ . Таким образом, отличия средних объёмов опухолей в контрольной и опытной группе сохранялись достоверными на протяжении 2,5 нед после окончания инъекций исследуемой субстанции. Наблюдение за группой «F-882» было продолжено до 66-х (n=1), 72-х (n=2) и 87-х (n=3) сут от начала лечения (79-е, 85-е и 100-е сут от инокуляции опухолевых клеток). В указанные дни были зафиксированы максимально допустимые объёмы ксенографтов и осуществлена эвтаназия животных. На рис. 3 представлены фотографии животных из разных групп на 27-е сут от начала инъекций.

Впервые был обнаружен противоопухолевый эффект экстракта мицелия F-882 на подкожные ксенографты клеток С33а карциномы шейки матки человека. Полученные результаты показали, что комбинированное введение экстракта F-882 (подкожно и интратуморально) значительно замедляет рост ксенографтов даже после окончания инъекций. При этом показатель ТРО в период наблюдения последовательно увеличивался, изменившись со значения в 45,8 % до 58,7 % за 2,5 нед, что позволяет предположить накопительное действие исследуемого экстракта. Продолжительность жизни мышей, получавших F-882, была продлена на срок от 3 до 6 нед (индивидуально для каждого животного).

### Обсуждение

Механизм противоопухолевого действия грибов довольно слабо изучен на данный момент. Существуют предположения о том, что БАВ грибов индуцируют экспрессию генов многих цитокининов, таким образом активизируя иммунную систему организма, оказывая протективное действие, без токсического воздействия на организм [16].

Непосредственно противоопухолевая активность экстракта мицелия F-882, возможно, связана с нарушением функций митохондрий, что приводит к снижению метаболизма и активации клеточной гибели. Данный факт, вероятно, указывает на единый механизм воздействия соединений из данного

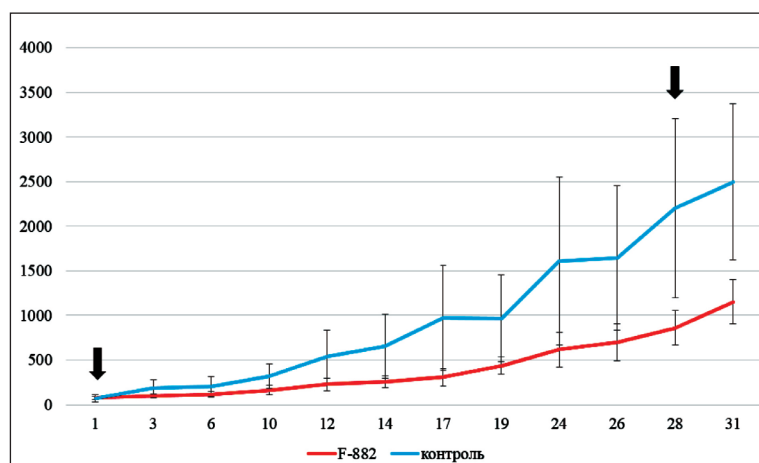


Рис. 1. Определение эффекта субстанции из мицелия F-882 на рост ксенографтов С33а у мышей SCID (подкожное введение). Примечание: по оси абсцисс представлены сут от начала инъекций, по оси ординат – средние объёмы ксенографтов в мм³; стрелками обозначены дни первой (1) и последней (28) инъекции препаратов; столбики представляют  $\pm$  SE,  $n=3$  (контроль),  $n=6$  (F-882)

Fig. 1. Determination of the effects of the substance from mycelium F-882 on the growth of C33a xenografts in SCID mice (subcutaneous injection). Note: the abscissa axis represents the day after start of injections, and the ordinate axis represents the average xenograft volumes in mm³; the arrows indicate the days of the first (1) and last (28) days of injection of F-882 mycelium extract to animals; the bars represent  $\pm$  SE,  $n=3$  (control, blue curve),  $n=6$  (experiment, red curve)

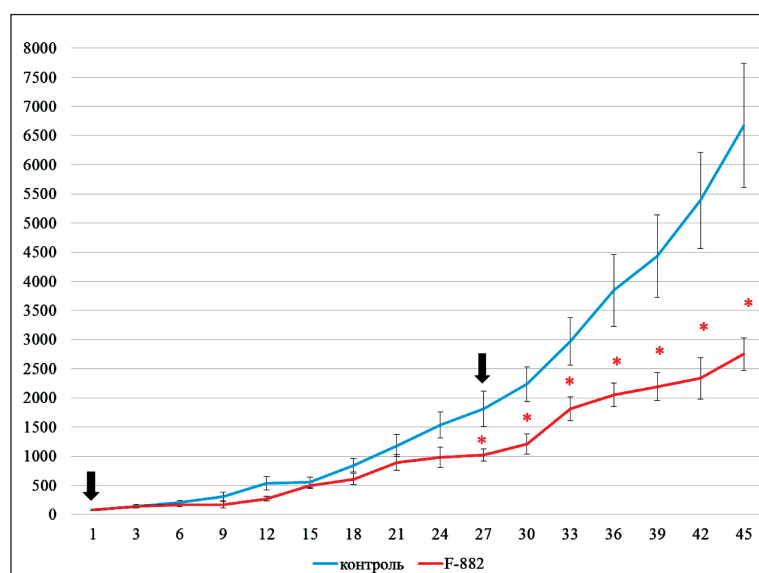


Рис. 2. Определение эффекта субстанции из мицелия F-882 на рост ксенографтов С33а у мышей SCID (комбинированное введение – подкожное и внутритопуховое). Примечание: по оси абсцисс представлены сут от начала инъекций, по оси ординат – средние объёмы ксенографтов в мм³; стрелками обозначены дни первой (1) и последней (27) инъекции препаратов;

\* – различия значимы по критерию Манна–Уитни при  $p<0,05$ , столбики представляют  $\pm$  SE,  $n=6$  (контроль),  $n=6$  (F-882)

Fig. 2. Determination of the effects of the substance from mycelium F-882 on the growth of C33a xenografts in SCID mice (combined injection – subcutaneous and intratumoral). Note: the abscissa axis represents the day after start of injections, and the ordinate axis represents the average xenograft volumes in mm³; the arrows indicate the days of the first (1) and last (27) days of injection of F-882 mycelium extract to animals; \* – the differences are significant by the Man-Whitney at  $p<0.05$ , bars represent  $\pm$  SE,  $n=3$  (control, blue curve),  $n=6$  (experiment, red curve)

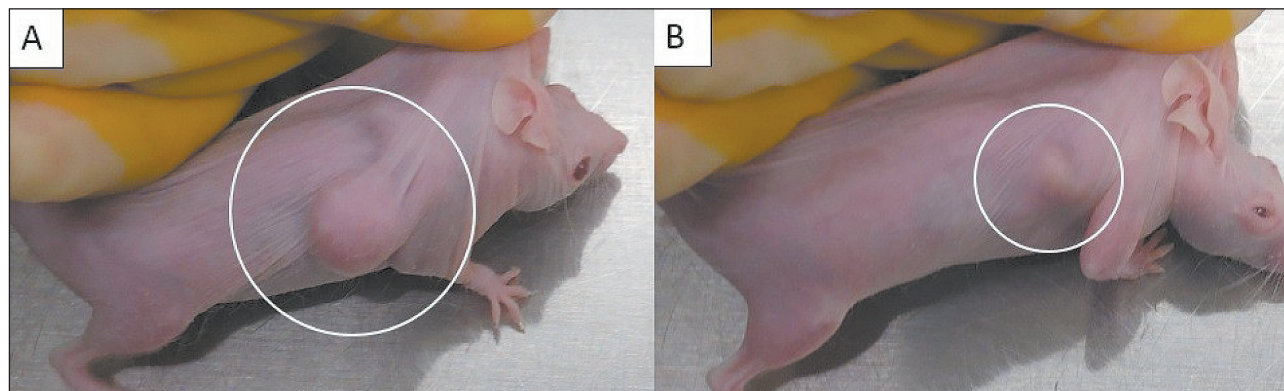


Рис. 3. Сравнение объёмов опухолей у животных из группы контроля (А) и группы «F-882» (В) на 27-е сут от начала инъекций, 40-е сут от инокуляции клеток С33а

Fig. 3. Comparison of tumor volumes in animals from the control (A) and «F-882» group (B) on the 27th day from the start of injection, 40 days from inoculation C33a



гриба на опухолевые клетки и вирусы. Наличие корреляции противоопухолевой и противовирусной активности соединений из грибов было показано в анализе исследований ГНЦ ВБ «Вектор» [9], а также публикаций российских и зарубежных авторов [17, 18]. Также предполагается влияние компонентов F-882 на уникальное метаболическое микроокружение опухолей, вносящее значительный вклад в процессы роста и метастазирования злокачественных образований [19, 20].

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Байрамова Г.Р., Файзуллин Л.З., Королькова А.И., Полозников А.А., Киселев В.И. Скрининг рака шейки матки: что нового в мировой практике. Акушерство и гинекология. 2016; 7: 17–21 [Bayramova G.R., Fayzullin L.Z., Korolkova A.I., Poloznikov A.A., Kiselev V.I. Cervical cancer screening: what's new in world practice. Obstetrics and Gynecology. 2016; 7: 17–21. (in Russian)].
2. World Health Organization. Global Health Observatory [Internet]. URL: [https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1). (cited 2020 May 03).
3. Ветчинкина Е.П., Широков А.А., Бучарская А.Б., Наволокин Н.А., Прилепский А.Ю., Буров А.М., Маслякова Г.Н., Никитина В.Е. Выявление противоопухолевой активности глубинного мицелия и плодовых тел базидиальных грибов. Успехи медицинской микологии. 2015; 14: 462–471. [Vetchinkina E.P., Shirokov A.A., Bucharskaya A.B., Navolokin N.A., Prilepsky A.Yu., Burov A.M., Maslyakova G.N., Nikitina V.E. Identification of antitumor activity of the deep mycelium and fruiting bodies of basidiomycetes. Successes of Medical Mycology. 2015; 14: 462–471. (in Russian)].
4. Liskova A., Kubatka P., Samec M., Zubor P., Mlynec M., Bielik T., Samuel S.M., Zulli A., Kwon T.K., Büsselberg D. Dietary Phytochemicals Targeting Cancer Stem Cells Molec. 2019; 24(5): 899. doi: 10.3390/molecules24050899.
5. Meng X., Liang H., Luo L. Antitumor polysaccharides from mushrooms: a review on the structural characteristics, antitumor mechanisms and immunomodulating activities. Carbohydrate Res. 2016; 424: 30–41. doi: 10.1016/j.carres.2016.02.008.
6. Chan J.S., Barseghyan G.S., Asatiani M.D., Wasser S.P. Chemical Composition and Medicinal Value of Fruiting Bodies and Submerged Cultured Mycelia of Caterpillar Medicinal Fungus *Cordyceps militaris* CBS-132098 (Ascomycetes). Int J Med Mushrooms. 2015; 17(7): 649–59. doi: 10.1615/intjmedmushrooms.v17.i7.50.
7. Sangdee K., Buranrat B., Jaihan P., Thongchai S., Sangdee A. Evaluation of Antibacterial and Anticancer Activities of the Medicinal Fungus *Ophiocordyceps sobolifera* (Ascomycetes) from Thailand. Int J Med Mushrooms. 2018; 20(5): 471–484. doi: 10.1615/IntJMedMushrooms.2018026247.
8. Wijesekara I., Zhang C., Van Ta Q., Vo T.S., Li Y.X., Kim S.K. Phytochemicals from marine-derived fungus *Microsporium* sp. induces apoptosis in human cervical carcinoma HeLa cells. Microbiol Res. 2014 Apr; 169(4): 255–61. doi: 10.1016/j.micres.2013.09.001.
9. Теплякова Т.В., Косогова Т.А., Бардашева А.В. Корреляция противовирусной и противоопухолевой активностей водных экстрактов из базидиальных грибов. Успехи медицинской микологии. 2014; 12: 348–352. [Teplyakova T.V., Kosogova T.A., Bardasheva A.V. Correlation of antiviral and antitumor activities of aqueous extracts of basidiomycetes. Successes of Medical Mycology. 2014; 12: 348–52. (in Russian)].
10. Buzatti A., de Paula Santos C., Fernandes M.A., Yoshitani U.Y., Sprenger L.K., dos Santos C.D., Molento M.B. Duddingtonia flagrans in the control of gastrointestinal nematodes of horses. Exp Parasitol. 2015 Dec; 159: 1–4. doi: 10.1016/j.exppara.2015.07.006.
11. Теплякова Т.В., Репин В.Е., Рябчикова Е.И., Свириденко А.Н. Штамм гриба *Duddingtonia flagrans*, проявляющий свойства против галловых нематод растений и паразитических нематод животных и стимулирующий рост и развитие растений. Патент № 2003114166/13. Дата регистрации: 13.05.2003. Дата публикации: 10.06.2005. [Teplyakova T.V., Repin V.E., Ryabchikova E.I., Sviridenko A.N. Fungi strain *Duddingtonia flagrans* with activity against plant gall nematode and

#### Заключение

Изучение свойств F-882 в отношении злокачественных опухолей человека представляется актуальным на основании полученных данных. Полученные результаты обуславливают необходимость дальнейших исследований роли компонентов F-882 в его фармакологической активности и выявления механизма противоопухолевого действия.

animal parasitic nematode, and stimulating of plant growth and development. Patent № 2003114166/13. Registration: 13.05.2003. Publication: 10.06.2005. (in Russian)].

12. Ибрагимова Ж.Б., Ананько Г.Г., Костина Н.Е., Теплякова Т.В., Мазуркова Н.А. Токсичность и противовирусная активность экстрактов глубинного мицелия нематофагового гриба *Duddingtonia flagrans* в культуре клеток Vero. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015; 8: 212–14. [Ibragimova Zh.B., Ananko G.G., Kostina N.E., Teplyakova T.V., Mazurkova N.A. Toxicity and antiviral activity of deep mycelium extracts of the nematophagous fungus *Duddingtonia flagrans* in Vero cell culture. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2015; 8: 212–14. (in Russian)].

13. Теплякова Т.В., Косогова Т.А., Мазуркова Н.А., Ибрагимова Ж.Б., Гашикова Н.М., Ананько Г.Г., Булычев Л.Е., Ставский Е.А. Противовирусное средство на основе штамма нематофагового гриба *Duddingtonia flagrans* F-882. Патент № 216.012.271В. Дата регистрации: 20.02.2013. Дата публикации: 20.02.2013. [Teplyakova T.V., Kosogova T.A., Mazurkova N.A., Ibragimova Zh.B., Gashnikova N.M., Ananko G.G., Bulychev L.E., Stavsky E.A. Antiviral agent based on a strain of the nematophagous fungus *Duddingtonia flagrans* F-882. Patent № 216.012.271B. Registration: 20.02.2013. Publication: 20.02.2013. (in Russian)].

14. Tomayko M.M., Reynolds C.P. Determination of subcutaneous tumor size in athymic (nude) mice. Cancer Chemother Pharmacol. 1989; 24(3): 148–54. doi: 10.1007/BF00300234.

15. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2005. 832 с. [Khabriev R.U. Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Moscow, 2005. 832 p. (in Russian)].

16. Шамиян М.М., Галынкин В.А., Гарабаджия А.В., Петрищев Н.Н. Изучение иммуномодулирующей и противоопухолевой активности высших грибов. Российский биотерапевтический журнал. 2012; 11(2): 62. [Shamiyan M.M., Galynkin V.A., Garabadzhiu A.V., Petrishchev N.N. The study of immunomodulating and antitumor activity of higher fungi. Russian Biotherapeutic Journal. 2012; 11 (2): 62. (in Russian)].

17. Полковникова М.В., Носик Н.Н., Гараев Т.М., Кондрашина Н.Г., Финогенова М.П., Шибнев В.А. Изучение противогерпетических свойств экстрактов из березового гриба *Inonotus obliquus* (Противовирусная и противоопухолевая активность экстракта чаги). Вопросы вирусологии. 2014; 59(2): 45–48. [Polkovnikova M.V., Nosik N.N., Garaev T.M., Kondrashina N.G., Finogenova M.P., Shibnev V.A. The study of the antiherpetic properties of extracts from the birch fungus *Inonotus obliquus* (Antiviral and antitumor activity of chaga extract). Problems of Virology. 2014; 59(2): 45–48. (in Russian)].

18. Wasser S.P. Medicinal Mushrooms in Human Clinical Studies. Part I. Anticancer, Oncoimmunological, and Immunomodulatory Activities: A Review. Int J Med Mushrooms. 2017; 19(4): 279–317. doi: 10.1615/IntJMedMushrooms.v19.i4.10.

19. Зибиров Р.Ф., Мозеров С.А. Характеристика клеточного микроокружения опухоли. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2018; 7(2): 67–72. doi: 10.17116/onkolog20187267-72. [Zibirov R.F., Mozerov S.A. Characterization of the tumor cell microenvironment. P.A. Herzen. Journal of Oncology. 2018; 7 (2): 67–72. (in Russian)].

20. Микроокружение опухоли и его компоненты – новые терапевтические мишени в онкологии. Молекулярная медицина. 2016; 14(5): 48. [The microenvironment of the tumor and its components are new therapeutic targets in oncology. Molecular Medicine. 2016; 14(5): 48. (in Russian)].

Поступила/Received 17.02.2020  
Принята в печать/Accepted 19.05.2020

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Соловьева Ольга Игоревна, старший лаборант ЦКП «SPF-виварий», ФИЦ ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск, Россия). E-mail: solovieva@bionet.nsc.ru. SPIN-код: 9746-5815. ORCID: 0000-0002-8218-2690.

**Завьялов Евгений Леонидович**, кандидат биологических наук, заведующий ЦКП «SPF-виварий», ФИЦ ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 5251-0923. Researcher ID (WOS): X-2415-2019. Author ID (Scopus): 26321256500. ORCID: 0000-0002-9412-3874.

**Теплякова Тамара Владимировна**, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией микологии ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (р.п. Кольцово, Россия). SPIN-код: 3901-9677. ORCID: 0000-0003-4754-5051.

**Лебедев Леонид Рудольфович**, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией нуклеиновых кислот и рекомбинантных белков, ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (р.п. Кольцово, Россия). SPIN-код: 4637-3440. AuthorID (ПИНЦ): 88247. ORCID: 0000-0001-9886-4939.

**Разумов Иван Алексеевич**, доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории генетики лабораторных животных, ФИЦ ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 6537-9019. Researcher ID (WOS): X-1783-2019. Author ID (Scopus): 7003465369. ORCID: 0000-0002-6756-1457.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

**Соловьева Ольга Игоревна**: экспериментальная работа, статистическая обработка, составление черновика рукописи.

**Завьялов Евгений Леонидович**: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Теплякова Тамара Владимировна**: экспериментальная работа, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Лебедев Леонид Рудольфович**: экспериментальная работа, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

**Разумов Иван Алексеевич**: экспериментальная работа, разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр и правка черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

#### Финансирование

Исследования поддержаны бюджетным проектом № 0324-2019-0041 и выполнены с использованием оборудования ЦКП «Центр генетических ресурсов лабораторных животных» ФИЦ ИЦиГ СО РАН, поддержанного Минобрнауки России (Уникальный идентификатор проекта RFMEFI62119X0023).

#### Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

#### ABOUT THE AUTHORS

**Olga I. Solovieva**, Laboratory Assistant at the SPF-Vivarium, Federal Research Center of Cytology and Genetics SB RAS (Novosibirsk, Russia). E-mail: solovieva@bionet.nsc.ru. ORCID: 0000-0002-8218-2690.

**Eugene L. Zavjalov**, PhD, Head of the SPF-Vivarium, Federal Research Center of Cytology and Genetics SB RAS (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): X-2415-2019. Author ID (Scopus): 26321256500. ORCID: 0000-0002-9412-3874.

**Tamara V. Teplyakova**, DSc, Professor, Head of the Mycology Laboratory of the SSC VB «Vector» of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Koltsovo, Russia). ORCID: 0000-0003-4754-5051.

**Leonid R. Lebedev**, MD, DSc, Head of the Laboratory of Nucleic Acids and Recombinant Proteins of the State Research Center of the World Bank «Vector» of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Koltsovo, Russia). ORCID: 0000-0001-9886-4939.

**Ivan A. Razumov**, DSc, Senior Researcher at the Laboratory of Laboratory Animal Genetics, FIC Institute of Cytology and Genetics SB RAS (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): X-1783-2019. Author ID (Scopus): 7003465369. ORCID: 0000-0002-6756-1457.

#### AUTHOR CONTRIBUTION

**Olga I. Solovieva**: experimental work, statistical analysis, drafting of the manuscript.

**Eugene L. Zavjalov**: study analysis, critical review for important intellectual content.

**Tamara V. Teplyakova**: experimental work, critical review for important intellectual content.

**Leonid R. Lebedev**: experimental work, critical review for important intellectual content.

**Ivan A. Razumov**: experimental work, study conception, critical review for important intellectual content.

#### Funding

The studies are supported by the budget project (№ 0324-2019-0041) and implemented using the equipment of the Center for Genetic Resources of Laboratory Animals at ICG SB RAS, supported by the Ministry of Education and Science of Russia (Unique identifier of the project RFMEFI62119X0023).

#### Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.