

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-2-78-84>

Исследование препаратов Ридостин Про и Poly(I:C) в качестве адъювантов для противоопухолевой вакцины на модели E.G7-OVA

П.В. Царапаев¹, М.А. Барышникова¹, А.В. Пономарев¹, А.А. Рудакова¹, З.А. Соколова¹,
К.А. Барышников¹, Г.М. Левагина², Е.Д. Даниленко², В.С. Косоруков¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²Институт медицинской биотехнологии ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека»; Россия, 630010 Новосибирская область, Бердск, ул. Химзаводская, 9

Контакты: Мария Анатольевна Барышникова maba@ronc.ru

Введение. Адъювант необходим для усиления эффективности противоопухолевых пептидных вакцин. В наших предыдущих работах показана эффективность агонистов Toll-подобных рецепторов 3, к которым относятся Poly(I:C) и Ридостин Про, в составе пептидных неоантигенных вакцин против мышиной меланомы B16-F10.

Цель исследования – оценить противоопухолевую эффективность адъювантов Ридостин Про и Poly(I:C) в отношении лимфомы мышей E.G7-OVA.

Материалы и методы. Исследование проводили на мышах C57Bl/6 с подкожно перевитой лимфомой E.G7-OVA, содержащей полную последовательность куриного овальбумина. Оценивали противоопухолевый эффект применения препаратов Ридостин Про и Poly(I:C) в монотерапии, а также в вакцинах, содержащих помимо адъюванта куриный овальбумин. Противоопухолевый эффект препаратов Ридостин Про и Poly(I:C) оценивали при применении в разных режимах вакцинации: в одном случае лечение начинали после перевивки опухоли, а в другом случае – до перевивки опухоли. Критериями противоопухолевого ответа служили торможение роста опухоли, увеличение продолжительности жизни и излечение мышей.

Результаты. Ридостин Про и Poly(I:C) в составе вакцины, и при введении без овальбумина увеличивали процент торможения роста опухоли и продолжительность жизни мышей с лимфомой E.G7-OVA. В режиме, когда вакцинация овальбумином с препаратом Ридостин Про или Poly(I:C) начиналась до перевивки опухоли, показано полное излечение мышей.

Заключение. Ридостин Про и Poly(I:C) усиливают противоопухолевый эффект пептидной вакцины против лимфомы E.G7-OVA.

Ключевые слова: Ридостин Про, Poly(I:C), пептидная вакцина, овальбумин, E.G7-OVA

Для цитирования: Царапаев П.В., Барышникова М.А., Пономарев А.В. и др. Исследование препаратов Ридостин Про и Poly(I:C) в качестве адъювантов для противоопухолевой вакцины на модели E.G7-OVA. Российский биотерапевтический журнал 2024;23(2):78–84.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-2-78-84>

Study of Ridostin Pro and Poly(I:C) as adjuvants for cancer vaccine on the E.G7-OVA model

Pavel V. Tsarapaev¹, Maria A. Baryshnikova¹, Aleksandr V. Ponomarev¹, Anna A. Rudakova¹, Zinaida A. Sokolova¹,
Kirill A. Baryshnikov¹, Galina M. Levagina², Elena D. Danilenko², Vyacheslav S. Kosorukov¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Institute of Medical Biotechnology of the State Scientific Center of Virology and Biotechnology “Vektor”; 9 Khimzavodskaya St., Berdsk, Novosibirsk region 630010, Russia

Contacts: Maria Anatolievna Baryshnikova maba@ronc.ru

Background. Adjuvant is necessary for enhancing the efficacy of cancer peptide vaccines. Our previous work has demonstrated the efficacy of TRL-3 agonists, which include Poly(I:C) and Ridostin Pro, as part of peptide neoantigen vaccines against murine melanoma B16-F10.

Aim. To evaluate the antitumor efficacy of Ridostin Pro or Poly(I:C) against murine lymphoma E.G7-OVA.

Materials and methods. The study was performed on C57Bl/6 mice with subcutaneously transplanted E.G7-OVA lymphoma containing the complete chicken ovalbumin sequence. The antitumor effects of Ridostin Pro and Poly(I:C) were evaluated in monotherapy as well as in vaccines containing chicken ovalbumin in addition to the adjuvant. The antitumor effect of Ridostin Pro and Poly(I:C) was evaluated when used in different vaccination regimens: in one case treatment was started after tumour transplantation and in the other case before tumour transplantation. The criteria of antitumor response were inhibition of tumour growth, increased survival of mice and cure.

Results. Ridostin Pro and Poly(I:C) both as part of the vaccine and when administered without ovalbumin increased the percentage of tumour growth inhibition and survival of mice with E.G7-OVA lymphoma. In a regime where vaccination with ovalbumin and Ridostin Pro or Poly(I:C) was started before tumour transfection, a complete cure of the mice was shown.

Conclusion. Ridostin Pro and Poly(I:C) enhance the antitumor effect of a peptide vaccine against E.G7-OVA lymphoma.

Keywords: Ridostin Pro, Poly(I:C), peptide vaccine, ovalbumin, E.G7-OVA

For citation: Tsarapaev P.V., Baryshnikova M.A., Ponomarev A.V. et al. Study of Ridostin Pro and Poly(I:C) as adjuvants for cancer vaccine on the E.G7-OVA model. *Rossijskij bioterapevticeskij zurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2024;23(2):78–84. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-2-78-84>

Введение

Для эффективной вакцинации необходимо применение адъювантов, которые привлекают иммунные клетки к месту инъекции, обеспечивают транспорт антигенов к дренирующим лимфатическим узлам и активируют антиген-презентирующие клетки [1]. Сами по себе антигены в составе вакцин обычно недостаточно эффективно стимулируют адаптивный иммунный ответ. Если антигены, нацеленные на незрелые антиген-презентирующие клетки, вводятся без использования адъюванта и при отсутствии воспаления или микробной активации, то они, скорее, индуцируют толерантность, чем вызовут сильный иммунный ответ [2].

Агонисты TLR все чаще применяются в качестве адъювантов вакцин, поскольку они имитируют микробную стимуляцию и повышают эффективность вакцинации, особенно при онкологических заболеваниях [3, 4]. Синтетические аналоги двуцепочечной РНК, распознаваемые Toll-подобным рецептором 3 (TLR-3), являются привлекательным кандидатом в качестве адъювантов для вакцин, особенно против внутриклеточных патогенов или опухолей, из-за их способности усиливать Т-клеточные и антительные иммунные ответы [5]. Один из наиболее изученных агонистов TLR-3 – Poly(I:C), полиинозиновая: полицитидиловая кислота, обладает противовирусным и противоопухолевым потенциалом. Poly(I:C) активирует врожденный иммунитет, что впоследствии приводит к регуляции адаптивного иммунитета, корректровке микроокружения опухоли и заметному подавлению роста опухоли. Однако Poly(I:C) не применяется в клинике из-за неоднородного размера

молекул, непоследовательной активности, низкой стабильности и токсичности [6].

Ранее мы исследовали в качестве адъюванта для пептидной противоопухолевой неоантигенной вакцины препарат Ридостин Про, разработанный в ИМБТ ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. Ридостин Про – комплекс натриевых солей двуспиральных и одноцепочечных рибонуклеиновых кислот из киллерного штамма пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Мы показали, что вакцинация мышей неоантигенными пептидами с препаратом Ридостин Про способствовала появлению специфического иммунного ответа к пептидам, входившим в состав вакцины. На модели мышинной меланомы B16-F10 также показали, что Ридостин Про как самостоятельно, так и в составе вакцины тормозил рост опухоли и увеличивал продолжительность жизни мышей с опухолью [7].

В данной работе мы продолжили исследование препарата Ридостин Про в качестве адъюванта противоопухолевой вакцины, сравнивая его с Poly(I:C), на другой модели опухоли – лимфоме мышей E.G7-OVA, и при разных режимах вакцинации: в одном случае лечение начинали после перевивки опухоли, а в другом случае – до перевивки опухоли.

Лимфома мышей E.G7-OVA получена в 1988 г. из клеточной линии мышинной лимфомы EL4, трансфицированной плазмидой pAc-neo-OVA, содержащей полную копию мРНК куриного овальбумина и гена устойчивости к неомицину (G418). E.G7-OVA экспрессирует овальбумин (OVA) и растет у мышей C57BL/6, данная линия часто применяется для изучения новых вакцинных адъювантов, так как

содержит известный антиген — овалбумин, и обычно противоопухолевый эффект оказывается достаточно выраженным [8].

Цель исследования — оценить противоопухолевую эффективность адъювантов Ридостин Про и Poly(I:C) в отношении лимфомы мышей E.G7-OVA.

Материалы и методы

Ридостин Про — рибонуклеинат натрия, индуктор интерферона пролонгированного действия, иммуномодулятор, предоставлен ИМБТ ГНЦ ВБ «Вектор». Состав препарата Ридостин Про: комплекс натриевых солей двуспиральных и одноцепочечных рибонуклеиновых кислот из киллерного штамма пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* с содержанием нуклеотидного материала от 70 до 90 %, двуспиральной РНК — от 10 до 22 % (действующее начало), субстанция для изготовления лекарственных форм (ФСП Р№ 002021/01—070420090769—08); поливинилпирролидон (стабилизатор, обеспечивает пролонгацию биологических эффектов РНК). Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения.

Poly(I:C) (Polyinosinic-polycytidylic acid sodium salt, P1530-100MG, Sigma), синтетический аналог двуцепочечной РНК.

Препараты исследовали при одиночном применении и в составе вакцины, содержащей овалбумин (куриный яичный альбумин для использования *in vivo* — Ovalbumin EndoFit, InvivoGen).

Исследование проводили на мышах-самках линии C57BL/6 весом 20–22 г (экспериментально-биологическая лаборатория [виварий] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). Мышей содержали при комнатной температуре воздуха и естественном освещении. Животные имели постоянный доступ к питьевой воде и корму. Эксперименты проводили в соответствии с этическими требованиями к исследованиям на биологических моделях и экспериментальных животных, утвержденными в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

В исследовании использовали опухолевую модель лимфомы мыши E.G7-OVA, полученную из Биоресурсной коллекции ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Клетки наращивали *in vitro* в среде RPMI-1640, содержащей 2 мМ L-глутамин (НПП «ПанЭко», Россия), антибиотики пенициллин — стрептомицин (НПП «ПанЭко», Россия), 10 % телячьей эмбриональной сыворотки (HyClone), при 37 °C в атмосфере 5 % CO₂. Перед введением животным клетки отмывали, подсчитывали и разводили до требуемой концентрации в бессывороточной среде RPMI-1640. Клетки перевивали по 2 млн клеток

на мышь в 200 мкл бессывороточной среды RPMI-1640 подкожно.

На I этапе исследования изучали противоопухолевый эффект терапевтической вакцинации после перевивки опухолей. Мышей разделили на группы:

- группа 1 — контроль (без препаратов) ($n = 6$);
- группа 2 — Ридостин Про ($n = 6$);
- группа 3 — Poly(I:C) ($n = 6$);
- группа 4 — овалбумин и Ридостин Про ($n = 6$);
- группа 5 — овалбумин и Poly(I:C) ($n = 6$).

Мышам на 7-е и 14-е сутки после перевивки E.G7-OVA вводили овалбумин 100 мкг в 200 мкл физраствора или Ридостин Про 100 мкг в 300 мкл физраствора, или Poly(I:C) 50 мкг в 300 мкл физраствора, или смесь овалбумина с препаратом Ридостин Про (100 мкг и 100 мкг соответственно) в 500 мкл физраствора, или смесь овалбумина с Poly(I:C) (100 и 50 мкг соответственно) в 500 мкл физраствора подкожно рядом с опухолью. Измеряли рост лимфомы E.G7-OVA от дня перевивки опухоли (0-й день), чтобы оценить торможение роста опухоли.

На II этапе исследования изучали противоопухолевый эффект при начале вакцинации до перевивки опухоли. Мышей разделили на группы:

- группа 1 — контроль (без препаратов) ($n = 5$);
- группа 2 — Ридостин Про ($n = 5$);
- группа 3 — Poly(I:C) ($n = 4$);
- группа 4 — овалбумин и Ридостин Про ($n = 5$);
- группа 5 — овалбумин и Poly(I:C) ($n = 5$).

Мышей иммунизировали четырехкратно на 0; 7; 14 и 21-й дни эксперимента. На 11-й день от начала введения препаратов мышам перевивали подкожно лимфому E.G7-OVA по 2 млн клеток на мышь. Далее измеряли рост E.G7-OVA от дня перевивки опухоли (0-й день), чтобы оценить торможение роста опухоли (ТРО).

Показатель ТРО рассчитывали по следующей формуле:

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

где V_k — средний объем опухолей в контрольной группе (мм³), V_o — средний объем опухолей в опытной группе (мм³).

Оценивали также изменение продолжительности жизни мышей в группах, получавших препараты, по сравнению с контролем. Увеличение продолжительности жизни (УПЖ, %) вычисляли после гибели всех животных в опыте по формуле

$$\text{УПЖ (\%)} = (\text{СПЖ}_o - \text{СПЖ}_k) / \text{СПЖ}_k \times 100,$$

где СПЖ_к — средняя продолжительность жизни животных в контрольной группе (дни), СПЖ_о — средняя продолжительность жизни животных в опытной группе (дни).

Для статистического анализа использовали критерий Манна–Уитни и применяли программу Statistica v. 7. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На I этапе исследовали влияние вакцинации овалбумином с адьювантами в терапевтическом режиме применения – вакцинацию проводили двукратно на 7-й и 14-й дни после перевивки опухоли E.G7-OVA. Результаты представлены в табл. 1. Овалбумин без адьювантов и Poly(I:C) не вызывали статистически значимого торможения роста опухоли. Введение препарата Ридостин Про без овалбумина и вакцинация обоими адьювантами совместно с овалбумином приводили к торможению роста уже имеющейся в начале лечения опухоли, статистически значимому по сравнению с контрольной группой. При совместном применении с овалбумином Ридостин Про ($p = 0,002$ на 30-е сутки по сравнению с контролем) был более эффективным, чем Poly (I:C) ($p = 0,02$ на 30-е сутки по сравнению с контролем).

На II этапе исследовали влияние вакцинации овалбумином с адьювантами в смешанном (профилактическом/терапевтическом) режиме применения, когда 2 вакцинации проводили до перевивки опухоли, а 2 – после таковой. Результаты представлены в табл. 2. При таком режиме вакцинации наблюдали торможение роста опухоли во всех группах по сравнению с контролем. В группах, вакцинированных овалбумином с Poly(I:C) и овалбумином с препа-

ратом Ридостин Про, опухоли не выросли ни у одной из мышей, наблюдали 100 % излечение.

На рис. 1 представлены результаты оценки выживаемости мышей при разных режимах вакцинации – терапевтическом, когда лечение начиналось после перевивки опухоли, и смешанном (профилактическом/терапевтическом), когда лечение начиналось до перевивки опухоли. При начале лечения после перевивки опухоли, несмотря на наблюдаемое торможение роста опухоли, мыши во всех группах погибли (см. рисунок, а). При режиме, когда вакцинация начиналась до перевивки опухоли, наблюдали полное излечение мышей в группах, вакцинированных овалбумином с препаратом Ридостин Про и овалбумином с Poly(I:C), а в группах, вакцинированных только адьювантами, детектировали увеличение продолжительности жизни и излечение части мышей (см. рисунок, б).

Таким образом, при сравнении 2 режимов вакцинации показано, что более эффективно тормозит рост опухоли E.G7-OVA и увеличивает продолжительность жизни, а также вызывает полное излечение мышей вакцинация в смешанном (профилактическом/терапевтическом) режиме, когда лечение начинается еще до перевивки опухоли. Иммунный ответ, развивающийся при таком режиме вакцинации, способен убить перевиваемые опухолевые клетки, тогда как вакцинация в терапевтическом режиме, которая начиналась через 1 нед после перевивки опухоли, приводила только к торможению роста лимфомы E.G7-OVA. Это еще раз подтверждает постулат о том,

Таблица 1. Противоопухолевая эффективность адьювантов и овалбумина при начале лечения после перевивки опухоли

Table 1. Antitumor efficacy of adjuvants and ovalbumin at the beginning of treatment after tumor inoculation

Группа Group	ТРО, % Inhibition of tumor growth, %									УПЖ, % Increase in life expectancy, %
	5-е сутки 5 th day	9-е сутки 9 th day	12-е сутки 12 th day	16-е сутки 16 th day	20-е сутки 20 th day	23-е сутки 23 rd day	26-е сутки 26 th day	28-е сутки 28 th day	30-е сутки 30 th day	
Овалбумин Ovalbumin	54	31	15	-1	13	10	4	-1	11	12
Ридостин Про Ridostin Pro	33	25	33	25	44*	45*	39*	36*	25	14
Poly(I:C)	39	39	36	8	19	21	8	10	16	9
Овалбумин + Ридостин Про Ovalbumin + Ridostin Pro	-6	21	22	70*	79*	76*	67*	65*	54*	24
Овалбумин + Poly(I:C) Ovalbumin + Poly(I:C)	-38	35	49*	54*	57*	57*	40*	46*	31*	23

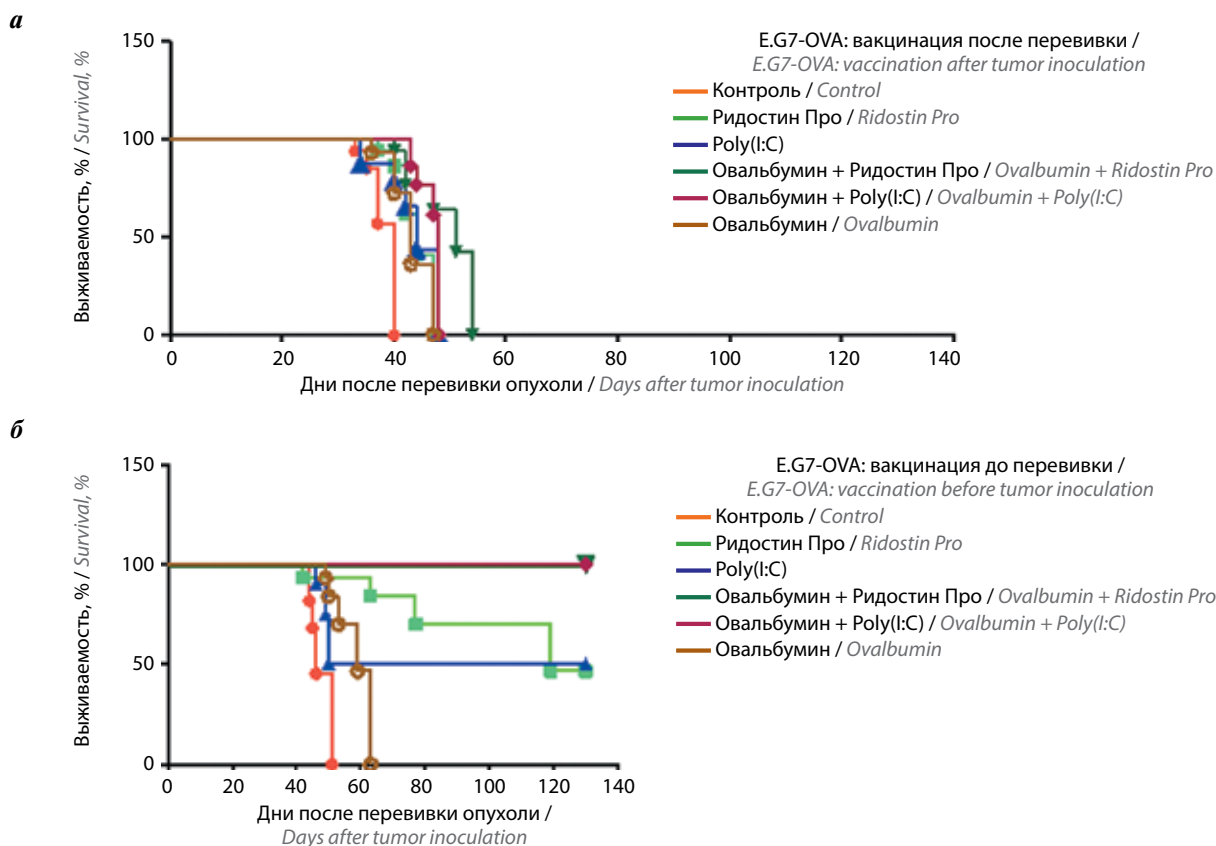
Примечание. Здесь и в табл. 2: * $p \leq 0,05$ по сравнению с контролем. ТРО – торможение роста опухоли, УПЖ – увеличение продолжительности жизни.

Note. Here and in Table 2: * $p \leq 0.05$ compared to control.

Таблица 2. Противоопухолевая эффективность адъювантов и овальбумина при начале лечения до перевивки опухоли

Table 2. Antitumor efficacy of adjuvants and ovalbumin at the beginning of treatment before tumor inoculation

Группа Group	ТРО, % Inhibition of tumor growth, %								УПЖ, % Increase in life expectan- cy, %	Изле- чение, % Recov- ery, %
	10-е сутки 10 th day	14-е сутки 14 th day	17-е сутки 17 th day	21-е сутки 21 st day	23-е сутки 23 rd day	25-е сутки 25 th day	29-е сутки 29 th day	32-е сутки 32 nd day		
Овальбумин Ovalbumin	58	48	64*	64*	62*	57*	57*	56*	41	Нет
Ридостин Про Ridostin Pro	100*	100*	99*	98*	94*	94*	90*	87*	64	20
Poly(I:C)	51	74	57	60	58	54	55	47	8	25
Овальбумин + Ридостин Про Ovalbumin + Ridostin Pro	100*	100*	100*	100*	100*	100*	100*	100*	—	100
Овальбумин + Poly(I:C) Ovalbumin + Poly(I:C)	100*	100*	100*	100*	100*	100*	100*	100*	—	100



Выживаемость мышей с лимфомой E.G7-OVA при начале вакцинации после перевивки (а) и до перевивки (б) опухоли
Survival of mice with lymphoma E.G7-OVA with vaccination after tumor inoculation (a) and before tumor inoculation (b)

что противоопухолевые вакцины наиболее эффективны при минимальной опухолевой нагрузке и их стоит применять для предотвращения рецидива после удаления опухоли.

Обнаружено, что при одиночном применении препарата Ридостин Про сильнее тормозил рост опухоли в обоих экспериментах по сравнению с Poly(I:C). При применении с овальбумином в эксперименте,

в котором лечение начиналось после перевивки опухоли, вакцина с препаратом Ридостин Про оказалась немного эффективнее, чем с Poly(I:C).

Это коррелирует с данными, полученными на модели меланомы B16-F10: включение препарата Ридостин Про в качестве адъюванта в состав нескольких моделей пептидной неоантигенной вакцины с разными пептидами показало, что он более эффективно усиливает иммуногенность пептидов, чем препарат сравнения Poly(I:C), а вакцина с адъювантом Ридостин Про замедляла рост меланомы B16-F10 и увеличивала среднюю продолжительность жизни мышей с опухолями [7].

Предполагается, что повышенная иммуностимулирующая активность препарата Ридостин Про связана с тем, что он, помимо двуцепочечной РНК, содержит и односпиральную РНК, что допускает во-

влечение в иммунный ответ не только TLR-3, но и TLR-7 и TLR-8 [9].

Заключение

На модели лимфомы мышей E.G7-OVA проведено сравнение препарата Ридостин Про с препаратом Poly(I:C) в качестве возможных адъювантов для противоопухолевых вакцин. Противоопухолевый эффект вакцин, содержащих в составе Ридостин Про, оказался немного сильнее по сравнению с вакцинами, содержащими Poly(I:C). Показано также, что начало вакцинации до перевивки опухоли более эффективно тормозит рост опухоли E.G7-OVA во всех группах, а применение в таком режиме препарата Ридостин Про с овальбумином или Poly(I:C) с овальбумином привело к полному излечению мышей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Барышникова М.А., Косоруков В.С. Адъюванты в вакцино-терапии опухолей. Российский биотерапевтический журнал 2018;17(4):36–44. DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-4-36-34 Baryshnikova M.A., Kosorukov V.S. Cancer vaccine adjuvants. Rossijskij bioterapevticeskij zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2018;17(4):36–44 (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-4-36-34
2. Paston S.J., Brentville V.A., Symonds P., Durrant L.G. Cancer vaccines, adjuvants, and delivery systems. Front Immunol 2021;12:627932. DOI: 10.3389/fimmu.2021.627932
3. Ammi R., De Waele J., Willemen Y. et al. Poly(I:C) as cancer vaccine adjuvant: Knocking on the door of medical breakthroughs. Pharmacol Ther 2015;146:120–31. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.09.010
4. Luchner M., Reinke S., Milicic A. TLR agonists as vaccine adjuvants targeting cancer and infectious diseases. Pharmaceutics 2021;13(2):142. DOI: 10.3390/pharmaceutics13020142
5. Ko K.H., Cha S.B., Lee S.-H. et al. A novel defined TLR3 agonist as an effective vaccine adjuvant. Front Immunol 2023;14:1075291. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1075291
6. Komal A., Noreen M., El-Kott A.F. TLR3 agonists: RGC100, ARNAX, and poly-IC: A comparative review. Immunol Res 2021;69(4):312–22. DOI: 10.1007/s12026-021-09203-6
7. Барышникова М.А., Пономарев А.В., Рудакова А.А. и др. Сравнение Ридостина Про и Poly(I:C) в качестве адъюванта для противоопухолевой неоантигенной пептидной вакцины. Российский биотерапевтический журнал 2022;21(3):82–9. DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-3-82-89 Baryshnikova M.A., Ponomarev A.V., Rudakova A.A. et al. Comparison of Ridostin Pro and Poly(I:C) as adjuvant for a cancer neoantigen peptide vaccine. Rossijskij bioterapevticeskij zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2022;21(3):82–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-3-82-89
8. Ponomarev A.V., Shubina I.Z., Sokolova Z.A. et al. Transplantable murine tumors in the studies of peptide antitumor vaccines. Oncol Rev 2024;17:12189. DOI: 10.3389/or.2023.12189
9. Vasilakos J.P., Tomai M.A. The use of Toll-like receptor 7/8 agonists as vaccine adjuvants. Expert Rev Vaccines 2013;12(7):809–19. DOI: 10.1586/14760584.2013.811208

Вклад авторов

П.В. Царапаев, М.А. Барышникова, А.В. Пономарев: разработка концепции и дизайна, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи, редактирование рукописи;

А.А. Рудакова, З.А. Соколова: предоставление материалов исследования, сбор и обработка данных, редактирование рукописи;

Г.М. Левагина, Е.Д. Даниленко: предоставление материалов исследования, анализ и интерпретация данных, редактирование рукописи;

К.А. Барышников, В.С. Косоруков: разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, редактирование рукописи.

Author's contributions

P.V. Tsarapaev, M.A. Baryshnikova, A.V. Ponomarev: development of concept and design, data collection and processing, provision of study materials, data analysis and interpretation, article preparation, editing of the article;

A.A. Rudakova, Z.A. Sokolova: provision of study materials, data collection and processing, editing of the article;

G.M. Levagina, E.D. Danilenko: provision of study materials, data analysis and interpretation, editing of the article;

K.A. Baryshnikov, V.S. Kosorukov: development of concept and design, data analysis and interpretation, editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.В. Царапаев / P.V. Tsarapaev: <https://orcid.org/0000-0002-1182-1010>

М.А. Барышникова / M.A. Baryshnikova: <https://orcid.org/0000-0002-6688-8423>

А.В. Пономарев / A.V. Ponomarev: <https://orcid.org/0000-0001-9517-8183>

А.А. Рудакова / A.A. Rudakova: <https://orcid.org/0000-0001-7266-7689>

З.А. Соколова / Z.A. Sokolova: <https://orcid.org/0000-0003-4755-5313>

К.А. Барышников / K.A. Baryshnikov: <https://orcid.org/0000-0002-9532-4264>

Г.М. Левагина / G.M. Levagina: <https://orcid.org/0000-0002-6749-5074>

Е.Д. Даниленко / E.D. Danilenko: <https://orcid.org/0000-0001-5026-1602>

В.С. Косоруков / V.S. Kosorukov: <https://orcid.org/0000-0002-8462-2178>

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение правил биоэтики. Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей.

Statement of the welfare of animals. The study was carried out in accordance with the ethical standards for the treatment of animals adopted by the European Convention for the Protection of Vertebrates Used for Research and Other Scientific Purposes.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках научно-исследовательской работы № 075-15-2021-1060 «Создание и развитие биоресурсной коллекции генетически и фенотипически охарактеризованных клеточных линий и первичных опухолей человека».

Funding. The work was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of research work No 075-15-2021-1060 "Creation and development of a bioresource collection of genetically and phenotypically characterized human cell lines and primary tumors".

Статья поступила: 25.03.2024. Принята в печать: 27.04.2024.

Article received: 25.03.2024. Accepted for publication: 27.04.2024.