

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ИММУННЫХ КЛЕТОК ПОД ДЕЙСТВИЕМ ЭКСТРАКТОВ ГРИБОВ *GANODERMA LUCIDUM, LENTINULA EDODES, BOLETUS EDULIS*¹

Е. В. ДУЖ¹⁾, А. Е. ГОНЧАРОВ¹⁾

¹⁾Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси,
ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Беларусь

Водные экстракты грибов отдела Basidiomycota, таких как *Boletus edulis*, *Ganoderma lucidum*, *Lentinula edodes*, обладают широким спектром иммуномодулирующей активности. Показано, что *Boletus edulis* в равной степени усиливает экспрессию поверхностных маркеров на перевиваемых лимфоидных линиях клеток Jurkat-tat и Daudi, увеличивает продукцию свободных радикалов кислорода дендритными клетками, моноцитами и нейтрофилами периферической крови, активизирует базофилы. Влияние грибных экстрактов на НК-клетки не установлено.

Ключевые слова: *Ganoderma lucidum*; *Lentinula edodes*; *Boletus edulis*; базофилы; дендритные клетки; клеточные линии; НК-клетки; проточная цитометрия.

FUNCTIONAL PROPERTIES OF IMMUNE CELLS UNDER THE INFLUENCE OF EXTRACTS OF MUSHROOMS *GANODERMA LUCIDUM, LENTINULA EDODES, BOLETUS EDULIS*

E. V. DUZH^a, A. Y. HANCHAROU^a

^aThe Institute of Biophysics and Cell Engineering, National Academy of Sciences of Belarus,
27 Akademicheskaya Street, Minsk 220072, Belarus

Corresponding author: E. V. Duzh (lenaduzh@gmail.com)

The water extracts of Basidiomycota division mushrooms such as *Boletus edulis*, *Ganoderma lucidum*, *Lentinula edodes* possessed a wide spectrum of immunomodulatory activity. It was shown that *Boletus edulis* enhances the expression of surface markers on lymphoid cell lines Jurkat-tat and Daudi, and also increases the expression of reactive oxygen species by dendritic cells, monocytes and peripheral blood neutrophils, activates basophils. There was observed no effect of fungal extracts on NK-cells.

Keywords: *Ganoderma lucidum*; *Lentinula edodes*; *Boletus edulis*; basophils; dendritic cells; cell line; NK-cells; flow cytometry.

¹Материал статьи представлен в виде доклада на Международной научной конференции «Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем», проводившейся в рамках XIV съезда Белорусского общественного объединения фотобиологов и биофизиков (Минск, 17–19 июня 2020 г.).

Образец цитирования:

Дуж ЕВ, Гончаров АЕ. Функциональные свойства иммунных клеток под действием экстрактов грибов *Ganoderma lucidum*, *Lentinula edodes*, *Boletus edulis*. Журнал Белорусского государственного университета. Биология. 2020;3: 29–36.
<https://doi.org/10.33581/2521-1722-2020-3-29-36>

For citation:

Duzh EV, Hancharou AY. Functional properties of immune cells under the influence of extracts of mushrooms *Ganoderma lucidum*, *Lentinula edodes*, *Boletus edulis*. Journal of the Belarusian State University. Biology. 2020;3:29–36. Russian.
<https://doi.org/10.33581/2521-1722-2020-3-29-36>

Авторы:

Елена Васильевна Дуж – научный сотрудник.
Андрей Евгеньевич Гончаров – кандидат медицинских наук, доцент; директор.

Authors:

Elena V. Duzh, researcher.
lenaduzh@gmail.com
Andrei Y. Hancharou, PhD (medicine), docent; director.
andrei.hancharou@gmail.com

Введение

На протяжении тысячелетий грибы широко применялись благодаря своей пищевой и лекарственной ценности. Современные исследования подтверждают терапевтический эффект традиционно используемых видов [1].

Грибы отдела Basidiomycota, такие как *Ganoderma lucidum* (рейши) и *Lentinula edodes* (шиитаке), представляют собой обширный и в то же время значительный ресурс мощных фармацевтических продуктов. В частности, они являются неограниченным источником полисахаридов с противоопухолевыми и иммуномодулирующими свойствами, что наиболее важно для современной медицины [2]. Кроме того, эти грибы богаты биологически активными полисахаридами, фенольными и индольными соединениями, микостероидами, жирными кислотами, каротиноидами, витаминами и биометаллами [3; 4].

Несмотря на высокий интерес медицины стран Юго-Восточной Азии к *Ganoderma lucidum* и *Lentinula edodes* с точки зрения иммуномодулирующих свойств, перспективными для изучения с последующим применением в медицине и биологии могут быть и другие представители этого отдела грибов, в том числе типичные для Восточно-Европейского региона. Так, *Boletus edulis* (белый гриб, боровик), относящийся к семейству болетовых (Boletaceae), – распространенный гриб в Республике Беларусь [5].

На сегодняшний день в информационных базах имеется огромное количество научных данных разных лет о том, что в состав гриба *Boletus edulis* входят вещества, обладающие большим лечебным потенциалом, спектр активности которых довольно широк. Однако в то же время, несмотря на множество публикаций, нет достаточно данных об иммуномодулирующем действии *Boletus edulis* на иммунные клетки [6]. Целью исследования была оценка иммуномодулирующей активности *Boletus edulis* (боровик), *Ganoderma lucidum* (рейши), *Lentinula edodes* (шиитаке) *in vitro* в отношении функциональных свойств иммунных клеток.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования являлись грибы видов *Ganoderma lucidum*, *Lentinula edodes* и *Boletus edulis*. В работе использовали перевиваемые линии клеток: Т-лимфоцитарную клеточную линию человека Jurkat-tat (Т-лимфобластный лейкоз) и В-лимфоцитарную клеточную линию Daudi (лимфома Беркитта), а также периферическую кровь доноров ($n = 9$).

Приготовление суспензии водного экстракта грибов. Исследуемые грибы высушивали до постоянного веса при 35 °С, затем измельчали в бытовой кофемолке. Для приготовления водного экстракта взвешивали 100 мг сухого гриба, смешивали с 2 мл бидистиллированной воды. Грибной экстракт выдерживали 30 мин при комнатной температуре, после чего нагревали суспензию на водяной бане при 90 °С в течение 10 мин. Далее полученный водный грибной экстракт центрифугировали для осаждения нерастворенных веществ и пропускали через фильтр 0,22 мкм для стерилизации.

Культивирование перевиваемых гемопоэтических клеточных линий. В качестве модели В- и Т-лимфоцитов были использованы перевиваемые гемопоэтические клеточные линии человека, которые способны отвечать на различные стимулы изменением экспрессии поверхностных молекул. Клеточные культуры Daudi и Jurkat-tat растили в питательной среде RPMI-1640, содержащей 10 % термически инактивированную телячью эмбриональную сыворотку, L-глутамин, по 50 мкг/мл гентамицина и пирувата натрия.

Получение дендритных клеток (ДК). Мононуклеары периферической крови (МПК) выделяли из образцов периферической крови доноров путем центрифугирования на градиенте плотности фиколла-пака (1077 г/л). Моноциты выделяли из фракции МПК методом адгезии и культивировали на протяжении 4 сут в питательной среде RPMI-1640 с добавлением 10 % телячьей эмбриональной сыворотки и комбинации цитокинов (100 нг/мл гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и интерферона альфа) при 37 °С в увлажненной атмосфере с 5 % CO₂, что позволило получить фенотипически дифференцированные ДК из моноцитов крови [7].

Инкубация клеток с водными экстрактами грибов. Исследования были проведены в 3–5-кратной повторяемости. Взвесь культуры ДК, клеточные линии и гепаринизированную цельную кровь разливали по ячейкам 24-луночного планшета. Планшеты с клетками инкубировали при 37 °С в увлажненной атмосфере с 5 % CO₂. В-клетки и ДК сокультивировали с исследуемыми водными экстрактами грибов на протяжении 24 ч, Т-клетки – 6 ч, базофилы, нейтрофилы и моноциты периферической крови – 30 мин.

Определение поверхностных молекул. Для определения экспрессии поверхностных молекул к суспензии клеток добавляли моноклональные антитела и инкубировали в течение 15 мин при +4 °С в темноте. Несвязавшиеся антитела удаляли путем центрифугирования клеток в DPBS. После удаления супернатанта клетки ресуспендировали в DPBS [8].

Определение продукции свободных радикалов кислорода. Детекцию реактивных форм кислорода (*reactive oxygen species*, ROS) осуществляли с использованием дигидроортоаминобензола (DHR123). Для детекции ROS в 1,5 мл гепаринизированной периферической крови вносили DHR123 в концентрации 10 мкмоль/л и доводили объем взвеси питательной средой RPMI-1640 до 3,0 мл [9]. Суспензию инкубировали в термостате при температуре 37 °C в течение 10 мин. Затем к образцам добавляли: 1) 100 мкл DPBS – отрицательный контроль (ОК); 2) 25 нг/мл форбол-12-мирикат-13-ацетата (ФМА) – положительный контроль (ПК); 3) рабочие растворы исследуемых грибов.

В каждую пробирку вносили по 200 мкл взвеси крови с DHR123 и инкубировали пробирки при температуре 37 °C на протяжении 30 мин. Эритроциты лизировали раствором хлорида аммония, клетки осаждали путем центрифугирования, после чего в пробирки вносили по 300 мкл DPBS и осуществляли учет результатов с помощью проточного цитофлуориметра.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных проводили с помощью программного обеспечения *Statistica 12* (StatSoft Inc., США) и *StatPlus 4.9* (AnalystSoft, США). Полученные показатели представлены как медиана с интерквартильным размахом в виде 25-го и 75-го перцентилей. В качестве критерия достоверности различий показателей принимали уровень значимости $p < 0,05$ [10].

Результаты и их обсуждение

Оценка влияния водных экстрактов грибов на продукцию свободных радикалов кислорода нейтрофилами, моноцитами и ДК периферической крови. Исследуемые грибные экстракты *Boletus edulis*, *Ganoderma lucidum*, *Lentinula edodes* стимулировали продукцию ROS нейтрофилами, моноцитами и ДК (табл. 1).

Таблица 1

Влияние водных экстрактов *Boletus edulis*, *Ganoderma lucidum*, *Lentinula edodes* на продукцию ROS нейтрофилами, моноцитами и ДК периферической крови

Table 1

Effect of reishi, shiitake and boletus mushroom water soluble fraction on the ROS production by peripheral blood neutrophils, monocytes and DC

Образец	Нейтрофилы, %	p (с ОК)	Моноциты, %	p (с ОК)	ДК, %	p (с ОК)
ОК	1,66 (1,48–2,74)	–	12,4 (10,9–13,5)	–	28,1 (22,5–33,6)	–
ПК (ФМА)	98,9 (98,7–99,5)	0,025	92,1 (89,5–96,5)	0,032	87,1 (82,3–88,5)	0,190
<i>Boletus edulis</i>	19,2 (15,4–21,7)	0,018	86,6 (71,5–89,1)	0,017	92,5 (90,1–92,8)	0,029
<i>Ganoderma lucidum</i>	12,5 (11,8–15,2)	0,031	80,2 (75,7–90,5)	0,035	58,9 (57,1–65,2)	0,037
<i>Lentinula edodes</i>	11,7 (9,6–17,9)	0,040	75,6 (69,9–83,5)	0,012	57,1 (55,8–60,4)	0,040

Количество нейтрофилов, продуцирующих свободные радикалы кислорода, под действием водных экстрактов *Boletus edulis*, *Ganoderma lucidum* и *Lentinula edodes* достоверно отличалось от отрицательного контроля. Экстракт *Boletus edulis* усиливал продукцию свободных радикалов кислорода нейтрофилов до 20 %, а экстракты других грибов – в 2 раза ниже.

Положительный контроль и все водные грибные экстракты характеризовались способностью индуцировать продукцию моноцитами значительного количества свободных радикалов кислорода (70–90 % клеток), тогда как в отрицательном контроле доля моноцитов, продуцирующих ROS без стимуляции, составила чуть более 10 %.

Показано, что количество ДК, продуцирующих свободные радикалы кислорода, было достоверно выше по сравнению с отрицательным контролем. При сокультивировании клеток с экстрактами грибов полученные результаты не различались достоверно между экстрактами *Ganoderma lucidum* ($p = 0,037$) и *Lentinula edodes* ($p = 0,04$), но имели достоверные различия с отрицательным и положительным контролем. *Boletus edulis* индуцировал усиление продукции свободных радикалов кислорода, сравнимое с действием других грибов (> 80 %) ($p = 0,029$).

Изучение влияния водных экстрактов грибов на дендритные клетки. Оценивали экспрессию CD205, CD206 и HLA-DR на ДК. На рис. 1 продемонстрированы результаты оценки экспрессии маркеров.

Выявлено увеличение экспрессии молекул CD205 при стимуляции ДК с липополисахаридом (ЛПС) в качестве положительного контроля. Результаты определения молекулы CD205 на поверхности ДК показали, что положительный контроль, *Boletus edulis* и *Lentinula edodes* вызывали активацию клеток ($p < 0,05$), в отличие от стимуляции ДК с *Ganoderma lucidum* (см. рис. 1).

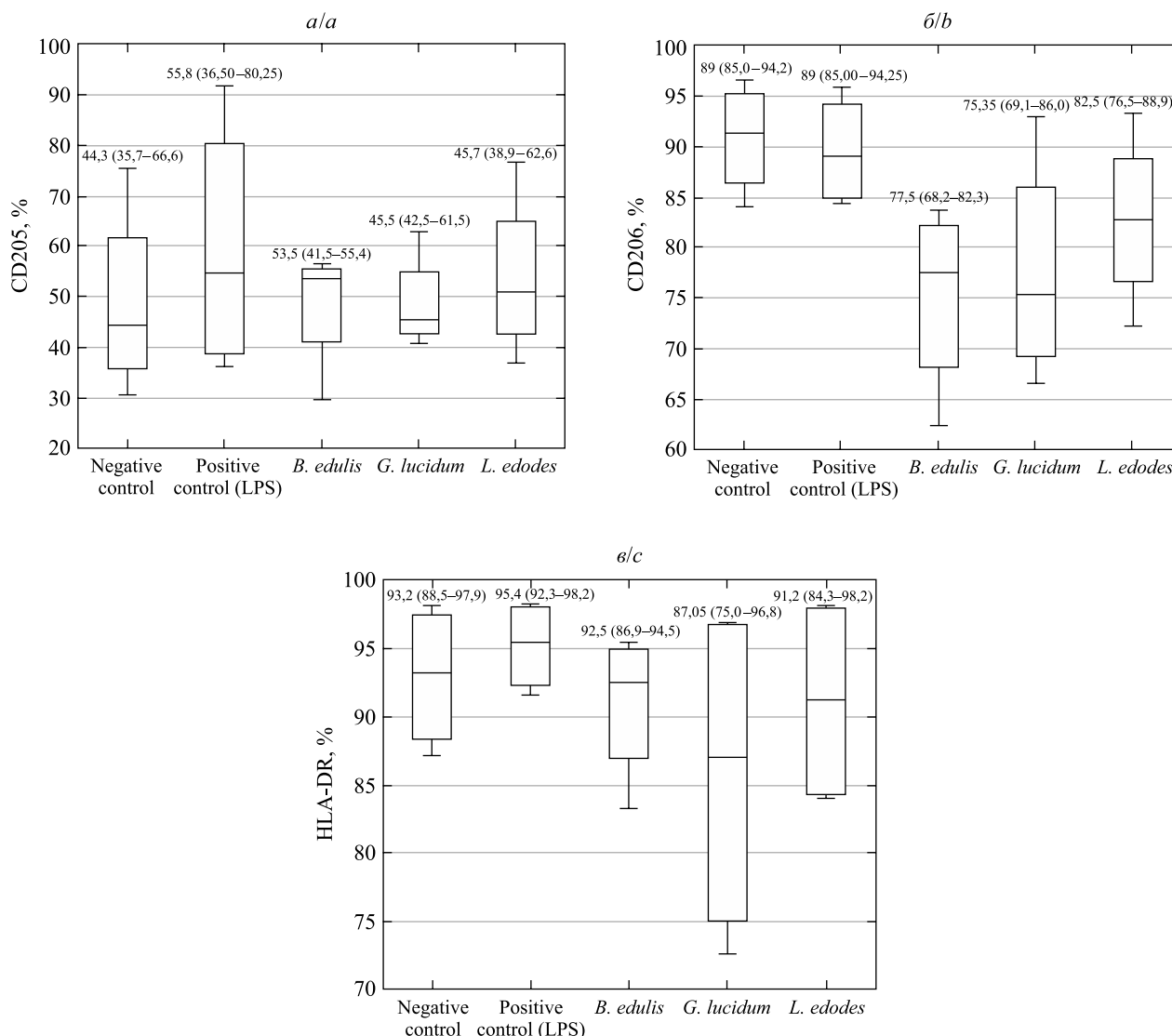


Рис. 1. Показатели экспрессии молекул CD205, CD206, HLA-DR дендритными клетками при сокультивировании с водными экстрактами грибов
Fig. 1. CD205, CD206, HLA-DR expression by DC incubated with water mushroom extracts

Исходя из представленных данных, экспрессия молекул CD206 и HLA-DR достоверно не изменилась при сокультивировании ДК с положительным контролем и исследуемыми видами грибных экстрактов.

Изучение влияния водных экстрактов грибов на Т-клетки линии Jurkat-tat. Клеточную линию Jurkat-tat сокультивировали с грибами в течение 6 ч. Положительным контролем выступал интерлейкин-2 (IL-2), который вызывает пролиферацию Т-клеток [11].

Для определения Т-клеточной активации в качестве классических маркеров использовали молекулу CD69 (ранний маркер активации Т-лимфоцитов) и молекулу HLA-DR (рис. 2).

Анализ иммунофенотипа клеток Jurkat-tat, культивированных с грибами, показал, что все исследованные водные грибные экстракты в разной степени усиливали экспрессию молекулы CD69 на линии клеток Jurkat-tat по сравнению с отрицательным контролем ($p < 0,02$). Самая высокая интенсивность экспрессии молекулы CD69 была отмечена при культивировании Jurkat-tat с экстрактом *Boletus edulis*. При сокультивировании клеток с *Ganoderma lucidum* наблюдалась экспрессия CD69 более 30 %, что почти в 3 раза превышает уровень отрицательного контроля. Интенсивность экспрессии CD69 при сокультивировании клеток с *Lentinula edodes* не превышала 15 %. Экспрессия HLA-DR не изменялась достоверно.

Изучение влияния водных грибных экстрактов на В-клетки. При анализе влияния грибов на функциональную активность в качестве В-лимфоцитов была выбрана линия Daudi, отличающаяся наибольшим изменением экспрессии поверхностных маркеров в ответ на стимуляцию [12]. Результаты определения уровня экспрессии молекул CD86 и HLA-DR представлены в табл. 2.

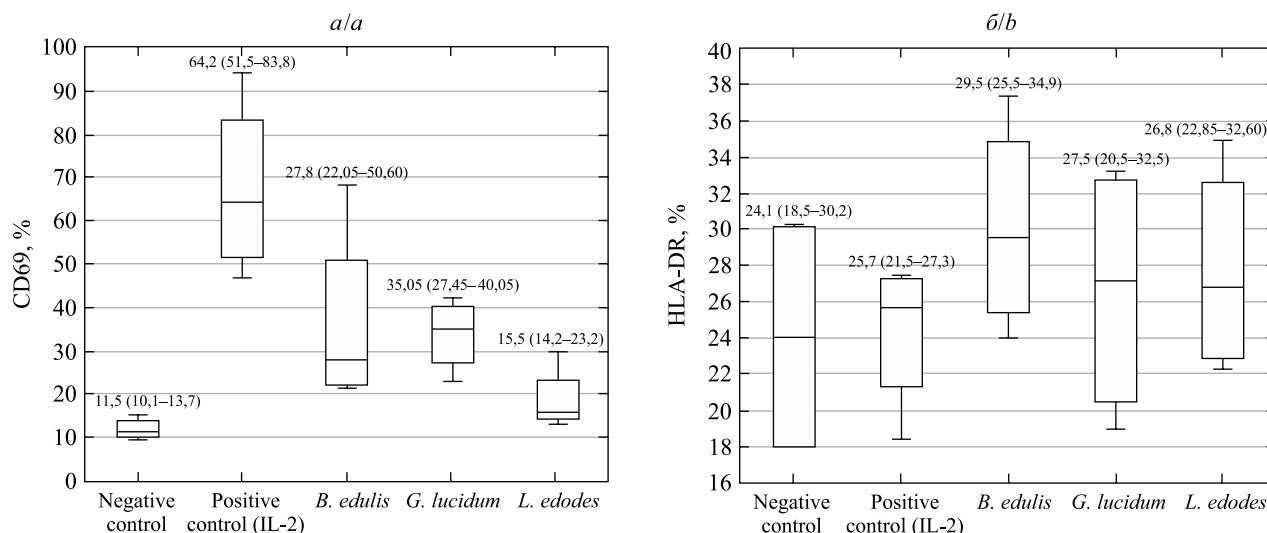


Рис. 2. Экспрессия молекул CD69, HLA-DR клетками линии Jurkat-tat при сокультивировании с водными грибными экстрактами

Fig. 2. CD69, HLA-DR expression by Jurkat-tat incubated with water mushroom extracts

Таблица 2

Экспрессия молекул CD86, HLA-DR В-клетками при сокультивировании с грибами

Table 2

CD86, HLA-DR expression by B-cells incubated with water mushroom extracts

Образец	CD86, %	<i>p</i> (с ОК)	HLA-DR, %	<i>p</i> (с ОК)
ОК	5,4 (4,1–6,7)	–	92,4 (91,9–93,9)	–
ПК (ЛПС)	20,5 (19,5–23,8)	0,020	93,4 (92,0–94,0)	0,028
<i>Boletus edulis</i>	38,6 (35,05–42,6)	0,012	92,5 (92,1–96,1)	0,598
<i>Ganoderma lucidum</i>	24,6 (23,45–30,05)	0,023	93,4 (92,6–94,2)	0,752
<i>Lentinula edodes</i>	16,5 (14,2–20,25)	0,042	96,4 (93,0–97,4)	0,635

Молекула CD86 в данном исследовании характеризуется усилением экспрессии по сравнению с отрицательным контролем, значение в котором составило чуть более 5 %. Под влиянием ЛПС достоверно увеличивалось содержание CD86 В-клеточной линии Daudi, а под влиянием *Boletus edulis* ($p = 0,012$) уровень молекулы CD86 почти в 2 раза превысил показатели положительного контроля ($p = 0,02$).

Анализ экспрессии HLA-DR не выявил отличий при сокультивировании ДК с ЛПС и всеми грибами.

Оценка функциональной активности базофилов периферической крови. Базофилы под действием различных стимуляционных факторов на своей поверхности могут повышать экспрессию молекул активации [13]. В качестве маркера активации была выбрана молекула CD203с (E-NPP3), а в качестве маркеров дегрануляции – молекулы CD63 (LAMP-3) и CD107a (LAMP-1), для положительного контроля использовали ФМА.

Показано, что положительный контроль ($p = 0,009$) и *Boletus edulis* ($p = 0,015$) достоверно усиливали активацию маркера CD203с ($p < 0,05$), а сокультивирование с *Ganoderma lucidum* и *Lentinula edodes* повысило экспрессию CD203с в несколько раз по сравнению с отрицательным контролем (табл. 3).

Экспрессия молекулы дегрануляции CD63 также значительно усилилась после активации базофилов с водными грибными экстрактами *Boletus edulis* (52,5 (42,7–55,3) %), *Ganoderma lucidum* (33,7 (32,3–35,3) %) и *Lentinula edodes* (23,9 (23,7–24,7) %) по сравнению с нестимулированными базофилами (8,6 (5,74–11,70) %).

Таблица 3

Экспрессия молекул CD63, CD107a и CD203c
базофилами при сокультивировании с грибами

Table 3

CD63, CD107a, CD203c expression by basophils
incubated with water mushroom extracts

Образец	CD63, %	<i>p</i> (с ОК)	CD107a, %	<i>p</i> (с ОК)	CD203c, %	<i>p</i> (с ОК)
ОК	8,6 (5,74–11,70)	–	2,8 (1,57–3,66)	–	4,2 (3,43–4,70)	–
ПК (ФМА)	92,8 (91,3–97,6)	0,028	5,71 (5,32–6,10)	0,032	97,5 (94,6–98,3)	0,009
<i>Boletus edulis</i>	52,5 (42,7–55,3)	0,030	7,8 (5,34–12,30)	0,012	54,6 (52,9–66,5)	0,015
<i>Ganoderma lucidum</i>	33,7 (32,3–35,3)	0,025	6,8 (3,15–9,53)	0,019	33,5 (30,2–37,8)	0,041
<i>Lentinula edodes</i>	23,9 (23,7–24,7)	0,031	3,1 (2,1–4,2)	0,034	34,2 (31,2–35,2)	0,032

В то же время на неактивированных базофилах отмечалась незначительная экспрессия CD107a как в положительном контроле, так и в образцах при сокультивировании с грибами рейши и шиитаке. Максимальный уровень экспрессии CD107a выявлен под действием *Boletus edulis* по сравнению с отрицательным контролем ($p = 0,012$).

Изучение влияния водных грибных экстрактов на НК-клетки периферической крови. Результаты оценки влияния грибных экстрактов на экспрессию поверхностных молекул CD16 и CD336 (NCR2) НК-клетками представлены в табл. 4.

Таблица 4

Экспрессия молекул CD16, CD336 НК-клетками
при сокультивировании с грибами

Table 4

CD16, CD336 expression
by NK-cells incubated with water mushroom extracts

Образец	CD16, %	<i>p</i> (с ОК)	CD336, %	<i>p</i> (с ОК)
ОК	5,3 (4,1–6,7)	–	1,5 (0,9–1,7)	–
ПК (IL-2)	12,3 (10,95–13,25)	0,047	12,7 (11,55–12,90)	0,015
<i>Boletus edulis</i>	4,1 (3,45–5,55)	0,541	1,9 (1,85–2,54)	0,054
<i>Ganoderma lucidum</i>	3,95 (3,35–4,30)	0,768	3,6 (2,1–4,2)	0,035
<i>Lentinula edodes</i>	5,74 (4,60–7,55)	0,045	2,2 (2,05–3,20)	0,027

Установлено, что экстракты *Boletus edulis*, *Ganoderma lucidum*, *Lentinula edodes* не оказали значимого влияния на экспрессию CD16 и CD336 НК-клетками. Интерлейкин-2 как положительный контроль, напротив, увеличил экспрессию молекул CD16 и CD336 более чем в 2 раза.

В результате проведенного эксперимента было установлено, что сокультивирование НК-клеток с грибными экстрактами не приводило к их активации.

Заключение

По результатам проведенных исследований было выявлено, что водные экстракты всех изученных грибов отдела Basidiomycota индуцировали увеличение продукции ROS нейтрофилами, моноцитами и ДК. Каждый из экстрактов грибов стимулировал продукцию ROS, уровень которых был по крайней мере на 20 % больше, чем в отрицательном контроле. Эффект грибов родов *Ganoderma*, *Lentinula*, *Boletus* проявлялся в усилении экспрессии CD205 ДК, повышении экспрессии CD69 Т-лимфоцитами, CD86 В-лимфоцитами, в увеличении экспрессии маркера активации CD203c и молекул дегрануляции базофилов CD63 и CD107a, что свидетельствует о выраженной иммунобиологической активности исследуемых грибов. При сокультивировании НК-клеток с экстрактами грибов не было обнаружено статистически значимых эффектов, что подтверждается отсутствием усиления экспрессии молекул CD16 и CD336.

Установлено, что водные экстракты *Boletus edulis* (боровик) обладают иммуномодулирующей активностью, сравнимой с грибами *Ganoderma lucidum* (рейши) и *Lentinula edodes* (шиитаке). Таким образом, результаты исследований убедительно доказывают возможность применения экстрактов гриба *Boletus edulis* и биологически активных соединений, извлеченных из него, в перспективе в качестве нового природного иммуномодулятора.

Библиографические ссылки

1. Wasser SP. Medicinal mushroom science: history, current status, future trends, and unsolved problems. *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2010;12(1):1–16. DOI: 10.1615/IntJMedMushr.v12.i1.10.
2. Bastiaan-Net S, Chanput W, Hertz A, Zwartink RD, Mes JJ, Wichers HJ. Biochemical and functional characterization of recombinant fungal immunomodulatory proteins (rFIPs). *International Immunopharmacology*. 2013;15(1):167–175. DOI: 10.1016/j.intimp.2012.11.003.
3. Пучкова ТА, Черноок ТВ, Осадчая ОВ, Иконникова НВ, Капич АН. Перспективы использования новых штаммов лекарственных макромицетов для создания функциональных продуктов питания. В: Пручковская ОН, редактор. *Микробные биотехнологии: фундаментальные и прикладные аспекты. Том 3*. Минск: Беларуская навука; 2011. с. 284–302.
4. Rubel R, Dalla Santa HS, Dos Santos LF, Fernandes LC, Figueiredo BC, Socol CR. Immunomodulatory and Antitumoral Properties of *Ganoderma lucidum* and *Agaricus brasiliensis* (Agaricomycetes) Medicinal Mushrooms. *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2018;20(4):393–403. DOI: 10.1615/IntJMedMushrooms.2018025979.
5. Wang D, Sun S-Q, Wu W-Z, Yang S-L, Tan J-M. Characterization of a water-soluble polysaccharide from *Boletus edulis* and its antitumor and immunomodulatory activities on renal cancer in mice. *Carbohydrate Polymers*. 2014;105:127–134. DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.12.085.
6. Lemieszek MK, Ribeiro M, Marques G, Nunes FM, Pożarowski P, Rzeski W. New insights into the molecular mechanism of *Boletus edulis* ribonucleic acid fraction (BE3) concerning antiproliferative activity on human colon cancer cells. *Food & Function*. 2017;8(5):1830–1839. DOI: 10.1039/c6fo01626j.
7. Гончаров АЕ, Титов ЛП, Романова ИВ, Скрягин АЕ, Солодовникова ВВ, Шпаковская НС и др. Оптимизация метода получения дендритных клеток из гемопоэтических стволовых клеток костного мозга для иммунотерапии пациентов с туберкулезом. *Доклады Национальной академии наук Беларуси*. 2012;56(4):94–102.
8. Дуж ЕВ, Гончаров АЕ. Сравнительный профиль экспрессии поверхностных и внутриклеточных молекул Т-лимфоцитарных клеточных линий человека. *Новости медико-биологических наук*. 2018;18(3):126–134.
9. Титов ЛП, Гончаров АЕ, Мурашко АС, Головнева НА, Найдено ИА, Коломиец ЭИ. Взаимодействие лактобацилл и их компонентов с нейтрофилами, моноцитами и лимфоцитами периферической крови человека. *Известия НАН Беларуси. Серия медицинских наук*. 2013;3:19–27.
10. Genser B, Cooper PJ, Yazdanbakhsh M, Barreto ML, Rodrigues LC. A guide to modern statistical analysis of immunological data. *BMC Immunology* [Internet]. 2007 [cited 2014 May 22];8:27. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2172/8/27>. DOI: 10.1186/1471-2172-8-27.
11. Ross SH, Cantrell DA. Signaling and function of interleukin-2 in T-lymphocytes. *Annual Review of Immunology*. 2018;36(1):411–433. DOI: 10.1146/annurev-immunol-042617-053352.
12. Дуж ЕВ, Гончаров АЕ. Расширенная иммунофенотипическая характеристика В-лимфоцитарных клеточных линий человека. В: Титов ЛП, редактор. *Современные проблемы инфекционной патологии человека. Выпуск 11*. Минск: Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии; 2018. с. 165–171.
13. Karasuyama H, Mukai K, Tsujimura Y, Obata K. Newly discovered roles for basophils: a neglected minority gains new respect. *Nature Reviews Immunology*. 2009;9(1):9–13. DOI: 10.1038/nri2458.

References

1. Wasser SP. Medicinal mushroom science: history, current status, future trends, and unsolved problems. *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2010;12(1):1–16. DOI: 10.1615/IntJMedMushr.v12.i1.10.
2. Bastiaan-Net S, Chanput W, Hertz A, Zwartink RD, Mes JJ, Wichers HJ. Biochemical and functional characterization of recombinant fungal immunomodulatory proteins (rFIPs). *International Immunopharmacology*. 2013;15(1):167–175. DOI: 10.1016/j.intimp.2012.11.003.
3. Puchkova TA, Chernook TV, Osadchya OV, Ikonnikova NV, Kapich AN. Application prospects of new medicinal macromycetes strains for production of functional food. In: Pruchkovskaya ON, editor. *Mikrobynye biotekhnologii: fundamental'nye i prikladnye aspekty. Tom 3* [Microbial biotechnology: fundamental and applied aspects. Volume 3]. Minsk: Belaruskaya navuka; 2011. p. 284–302. Russian.
4. Rubel R, Dalla Santa HS, Dos Santos LF, Fernandes LC, Figueiredo BC, Socol CR. Immunomodulatory and Antitumoral Properties of *Ganoderma lucidum* and *Agaricus brasiliensis* (Agaricomycetes) Medicinal Mushrooms. *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2018;20(4):393–403. DOI: 10.1615/IntJMedMushrooms.2018025979.
5. Wang D, Sun S-Q, Wu W-Z, Yang S-L, Tan J-M. Characterization of a water-soluble polysaccharide from *Boletus edulis* and its antitumor and immunomodulatory activities on renal cancer in mice. *Carbohydrate Polymers*. 2014;105:127–134. DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.12.085.
6. Lemieszek MK, Ribeiro M, Marques G, Nunes FM, Pożarowski P, Rzeski W. New insights into the molecular mechanism of *Boletus edulis* ribonucleic acid fraction (BE3) concerning antiproliferative activity on human colon cancer cells. *Food & Function*. 2017;8(5):1830–1839. DOI: 10.1039/c6fo01626j.
7. Hancharou AY, Titov LP, Ramanava IU, Skrahin AE, Solodovnikova VV, Shpakovskaya NS, et al. Optimization of the method of dendritic cell generation from hematopoietic bone marrow derived stem cells for the purposes of immunotherapy of patients with tuberculosis. *Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*. 2012;56(4):94–102. Russian.

8. Duzh EV, Goncharov AE. Comparative profile of surface and intracellular molecule expression of human T-lymphocyte cell lines. *News of Biomedical Sciences*. 2018;18(3):126–134. Russian.
9. Titov LP, Goncharov AE, Murashko AS, Golovneva NA, Naidenko IA, Kolomiets EI. Interaction of lactobacilli and their components with neutrophils, monocytes and lymphocytes of human peripheral blood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical Series*. 2013;3:19–27. Russian.
10. Genser B, Cooper PJ, Yazdanbaksh M, Barreto ML, Rodrigues LC. A guide to modern statistical analysis of immunological data. *BMC Immunology* [Internet]. 2007 [cited 2014 May 22];8:27. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2172/8/27>. DOI: 10.1186/1471-2172-8-27.
11. Ross SH, Cantrell DA. Signaling and function of interleukin-2 in T-lymphocytes. *Annual Review of Immunology*. 2018;36(1):411–433. DOI: 10.1146/annurev-immunol-042617-053352.
12. Duzh EV, Hancharou AY. Extended immunophenotypic characteristic of human B-lymphocyte cell lines. In: Titov LP, editor. *Sovremennye problemy infektsionnoi patologii cheloveka. Vypusk 11* [Modern problems of human infectious pathology. Volume 11]. Minsk: The Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology; 2018. p. 165–171. Russian.
13. Karasuyama H, Mukai K, Tsujimura Y, Obata K. Newly discovered roles for basophils: a neglected minority gains new respect. *Nature Reviews Immunology*. 2009;9(1):9–13. DOI: 10.1038/nri2458.

Статья поступила в редколлегию 08.07.2020.
Received by editorial board 08.07.2020.