

**Герасименя В.П., Гумаргалиева К.З., Захаров С.В.,
Милевич Т.И., Трезвова А.В.**

ЭКСТРАКТЫ БАЗИДИАЛЬНЫХ ГРИБОВ И ИХ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИКО- БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Монография

Под редакцией:

*доктора технических наук, заслуженного деятеля науки
Российской Федерации, профессора ГЕРАСИМЕНИ В.П.;*
доктора биологических наук, профессора ПОЛЯКОВА В.Ю.

Москва 2014

УДК 615.322:582.281.24.012.6

ББК 52.82

Э 41

Герасименя В.П. Экстракты базидиальных грибов и их полифункциональная медико-биологическая активность. / В.П. Герасименя, К.З. Гумаргалиева, С.В. Захаров, Т.И. Милевич, А.В. Трезвова, под ред. В.П. Герасимени, В.Ю. Полякова. -М.: Институт химической физики имени Н.Н. Семенова РАН, ООО «Инбиофарм», 2014. - 128 с.

ISBN 978-5-9904905-3-6

В монографии изложен аналитический обзор результатов медико-биологических исследований активных веществ, выделенных из базидиальных грибов. В ней приведены данные о противоопухолевой активности и иммуномодулирующем действии экстрактов, об их специфической фармакологической активности, в том числе бронхолитической, противовоспалительной, гиполипидемической, гепатопротекторной, антигипертензивной. Особое внимание уделяется описанию свойств экстрактов, полученных из мицелия гриба *Pleurotus ostreatus*, как одного из перспективных базидиомицетов, нашедших широкое применение в медицинской практике. Приведенные в обзоре результаты научных исследований подтверждают полифункциональную медико-биологическую активность исследованных базидиальных грибов и раскрывают перспективы их использования для разработки и создания новых эффективных лекарственных средств.

Издание предназначено для микологов, биологов, онкологов, фтизиатров, фитотерапевтов, а также научных работников различных вузов и НИИ в качестве квалифицированной информации, используемой в фармацевтической практике при создании новых лекарственных средств на основе природных компонентов.

Печатается в соответствии с решением Ученого Совета Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химической физики им. Н.Н.Семенова Российской академии наук.

© Коллектив авторов, 2014

© Институт химической физики имени Н.Н. Семенова РАН, 2014

© ООО «Инбиофарм», 2014

Предисловие редакторов

Изучение лечебных свойств базидиальных грибов и создание новых лекарственных средств на их основе является одним из активно развивающихся направлений современной фармакологии и медицины. Результаты этих исследований особенно широко используются в Китае, России, Японии, Корее, США, Норвегии и Канаде.

Значительный вклад в решение задач по изучению культурально-морфологических свойств штаммов базидиальных грибов, разработке биотехнологий их культивирования, выделению из мицелия и плодовых тел базидиомицетов биологически активных веществ и всестороннему изучению их медико-биологической активности в разные годы внесли ученые и специалисты Бухало А.С., Бисько Н.А., Гарибова Л.В., Герасименя В.П., Дудка И.Д., Дьяков Ю.Т., Ефременкова О.В., Капич А.Н., Касперовичюс М.М., Камзолкина О.В., Кириянов Г.И., Краснопольская Л.М., Корзун В.Н., Конопля Е.Ф., Кузьминский Б.Б., Морозова Г.Р., Медведев В.А., Мюллер Э., Милевич Т.И., Соломко Э.Ф., Таратутина Л.В., Решетников С.В., Поляков В.Ю., Преображенская Е.И., Феофилова Е.П., Bobek P., Bumett J.H., Hilber O., Li A., Begin M., Elisashvili V., Miller O.K., Nobles M.K., Peterson R. H., Wasser S.P., Weis A.L., Lavi I., Osdin L., Mizuno T. и др.

Среди исследуемых штаммов базидиомицетов наибольший интерес представляют культуры съедобных грибов, лечебные свойства которых изучены достаточно глубоко.

В настоящее время в практику медицины внедрены следующие лекарственные средства и БАД к пище: из плодовых тел *Lentinus edodes* – лентинан (Япония); из *Inonotus obliquus* – бифунгин (Россия); *Agaricus blazei* (США); из культуральной жидкости *Schizophyllum commune* – сонифилан, PSG; шизофиллан (Япония) (Mizuno, 1996, Miles, Chang, 1997); БАД к пище «Мипро-ВИТ» (Патент РФ 2092179, 1996); БАД к пище из гриба *Fusarium sambucinum* Fuskel var. *ossicolum* (berk. et curf) bilai (РФ), (Патент РФ 2040932, 1993); БАД к пище «Микотон» (Украина), (Горовой, Сенюк, Трутнева, 1997).

В то же время, анализ многочисленных литературных данных показывает, что потенциал базидиомицетов, как продуцентов биологически активных веществ, используемых для лекарственных

препаратов, далеко не исчерпан. В частности, до настоящего времени не разработаны и не внедрены в практику медицины лекарственные препараты на основе грибов *Pleurotus ostreatus*, несмотря на всестороннее исследование их медико-биологических свойств и оценку их полифункциональной активности. Одним из существенных факторов, препятствующих этому процессу является отсутствие в настоящее время технологии промышленного культивирования мицелия *Pleurotus ostreatus* в глубоинной культуре, позволяющей производить стандартизованный продукт в виде ферментационного мицелия, из которого возможно получение различных экстрактов и выделение из них активных веществ.

В настоящее время активную работу в данном направлении проводят ученые и специалисты ООО «Инбиофарм» в сотрудничестве с учеными других научных организаций. В частности ими впервые разработаны технологические регламенты промышленного культивирования мицелия *Pleurotus ostreatus* 1137. На их основе создана технология промышленного культивирования мицелия, которая является по целому ряду факторов наиболее перспективной с точки зрения ее освоения в регионах Российской Федерации. Разработаны методы получения экстрактов мицелия *Pleurotus ostreatus* 1137 с постоянным составом компонентов, проведено фракционирование биологически активных веществ, выделено и изучено активное вещество, используемое для создания целого ряда лекарственных препаратов.

Это позволило приступить к комплексному исследованию цитологических (*in vitro*) и медико-биологических (*in vivo*) свойств различных вариантов стандартизованных составов экстракта мицелия *Pleurotus ostreatus* 1137.

При разработке принципиально нового поколения лекарственных препаратов на основе экстрактов мицелия *Pleurotus ostreatus* 1137 используются результаты научно-исследовательских работ, проанализированных авторами в настоящем издании.

Монография может представлять интерес для специалистов в различных областях медицины и для производителей лекарственных препаратов.

В.П. Герасименя, В.Ю. Поляков.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
РАЗДЕЛ 1 МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТОВ ИЗ БАЗИДИАЛЬНЫХ ГРИБОВ	11
1.1 Противоопухолевое действие и влияние на иммунную систему	11
1.2 Эффективность экстрактов базидиальных грибов при гиперхолестеринемии	23
1.3 Антибактериальная, противовирусная и антипаразитарная активность веществ, выделенных из базидиомицетов	24
1.4 Гепатопротекторная активность	26
Выводы по разделу 1	27
РАЗДЕЛ 2 ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ БАЗИДИОМИЦЕТА <i>Pleurotus ostreatus</i> (Fr.) Kumm	28
2.1 Противоопухолевое действие и влияние на иммунную систему	29
2.2 Антитоксическое действие	39
2.3 Антибактериальная и противопаразитарная активность	40
2.4 Гиполипидемическая активность	41
2.5 Гепатопротекторная активность	45
2.6 Кардиопротекторная активность	48
2.7 Антиатеросклеротическое действие	48
2.8 Антиоксидантная активность	49
2.9 Гипоаллергенное действие	50
2.10 Содержание витаминов	51
2.11 Радиопротекторное действие и сорбционные свойства	52
Выводы по разделу 2	56
РАЗДЕЛ 3 ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА МИЦЕЛИЯ ВЕШЕНКИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	61
3.1 Сведения о препаратах	61

3.2 Клиническая апробация «Экстракта мицелия вешенки» (гель) у больных раком молочной железы 2-3А стадий	63
3.3 Изучение влияния «Экстракта мицелия вешенки» (гель) на иммунологическую реактивность больных раком молочной железы 2-3А стадии на этапе неoadъювантной полихимиотерапии	65
3.4 Клиническая апробация «Экстракта мицелия вешенки» (гель) у больных с лимфопролиферативными заболеваниями ...	68
3.5 Клиническое исследование гиполипидемического действия «Экстракта мицелия вешенки» (гель)	72
3.6 Оценка антиатерогенного действия «Экстракта мицелия вешенки» (гель)	74
3.7 Клиническая апробация «Экстракта мицелия вешенки» (гель) у больных с метаболическим синдромом, осложненным жировым гепатозом и стеатогепатитом	75
3.8 Клиническая апробация «Экстракта мицелия вешенки» (гель) у больных с хроническим вирусным гепатитом	78
3.9 Коррекция состояния больных сахарным диабетом 2 типа ..	85
3.10 Клиническая апробация «Экстракта мицелия вешенки» (гель) у больных с бронхиальной астмой, осложненной висцеральным микозом	86
3.11 Открытое исследование клинической эффективности «Экстракта мицелия вешенки» (сироп) у больных туберкулезом легких с побочными реакциями на противотуберкулезные препараты	92
3.12 Клиническая апробация «Экстракта мицелия вешенки» (гель) у пациентов с абдоминальным ожирением при наличии противопоказаний к медикаментозной коррекции	98
3.13 Клиническая апробация «Экстракта мицелия вешенки» (сироп) у пациентов с нарушенными (на) функциональными характеристиками эякулята	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	110

ВВЕДЕНИЕ

Основу приведенного в монографии аналитического обзора составляют сведения о свойствах биологически активных веществ, образуемых базидиомицетами, опубликованные в отечественных и зарубежных изданиях в период с 1960 по 2014 годы.

Главным являлось обобщение результатов применения в медицинской практике биологически активных веществ базидиальных грибов с точки зрения их полифункционального воздействия на организм животных и человека, в том числе влияния на снижение токсических нагрузок на организм при применении современных цитостатиков у онкологических больных, а также других токсических лекарственных препаратов при различных системных заболеваниях.

К базидиомицетам относятся примерно 10 000 видов из 550 родов 80 семейств (Dudka and Wasser, 1987; Hawksworth et al., 1995).

Согласно современным данным, около 2000 видов базидиальных грибов из 30 родов считаются съедобными, из них только 20 видов выращивают в коммерческих целях, но всего 5-6 видов культивируют в промышленных масштабах, причем основными являются *Lentinus edodes*, *Pleurotus ostreatus*, *Agaricus bisporus* [1-5].

Из числа исследуемых штаммов базидиомицетов наибольший интерес для ученых представляли виды культивируемых грибов, лечебные свойства которых изучены достаточно глубоко. К числу таких грибов, прежде всего, следует отнести: вешенку обыкновенную (*Pleurotus ostreatus*), шиитаке или японский гриб (*Lentinus edodes*), зимний гриб (*Flammulina velutipes*), навозник компостный (*Coprinus comatus*), шиммию (*Hypsizyguis tessulatus*), намеко (*Pholiota nameko*), трутовик лаковый (*Ganoderma lucidum*), «Рейши», гриб-баран (*Grifola frondosa*), трутовик (*Grifola neumonia*), львиную гриву (*Hericium erinaceus*) [2,6,7,8,9,10].

Вместе с тем, значительная часть биологически активных веществ, выделяемых из плодовых тел и мицелия этих грибов, ещё не идентифицирована (Wasser and Weis, 1999).

За последние 60 лет проведены многочисленные исследования и получены убедительные научные результаты, раскрывающие перспективу применения в медицинской практике нового поколения безопасных и, вместе с тем, высокоэффективных для человека лекар-

ственных препаратов на основе биологически активных веществ из базидиомицетов, обладающих заданными медико-биологическими свойствами [1-59]. В связи с важностью для здоровья человека биологически активных веществ, выделяемых из высших грибов, в последние годы эти грибы стали называть «медицинскими» или «лекарственными».

В результате многолетнего изучения было установлено, что «медицинские» грибы содержат полноценный комплекс биологически активных веществ, к числу которых, прежде всего, относятся: полисахариды, обладающие иммунномодулирующей и противоопухолевой активностью; коэнзим Q10 (убихинон) – необходимое вещество для работы сердца и печени; набор необходимых организму витаминов (β -каротин, витамин E, витамины группы B и др.). В состав биологически активных веществ медицинских грибов входят также незаменимые аминокислоты и питательные белки, большая группа ферментов, эссенциальные жирные кислоты и фосфолипиды, микроэлементы (калий, фосфор, кальций, железо, магний, цинк, селен, марганец, бор, кобальт и др.) [2,11,12].

Из целого ряда грибов были выделены антибактериальные вещества и установлено их химическое строение.

Изучение медико-биологических свойств базидиомицетов показало, что выделенные из них химические вещества или композиции биологически активных веществ обладают рядом фармакологических активностей.

Одним из важных направлений исследований явилось изучение продуцируемых ими биологически активных веществ - таких, как ферменты, антибиотики, вещества, обладающие противоопухолевой активностью и др.

Современные научные и медицинские подходы выявили достаточно высокую эффективность экстрактов из базидиомицетов при лечении целого ряда заболеваний.

Большое количество веществ, являющихся компонентами клеточных стенок или вторичными метаболитами, воздействуют на иммунную систему и поэтому могут использоваться при многих заболеваниях [60-64]. Перспективным считается применение этих веществ с целью повышения адаптационных возможностей организма при лечении рака, иммунодефицитных состояний (в том числе

СПИДа) или генерализованной иммуносупрессии после применения лекарственных средств.

Среди метаболитов высших грибов выделены и идентифицированы вещества, которые являются иммуномодуляторами, проявляют существенные противоопухолевые, кардиоваскулярные, противовирусные, противопаразитарные, гепатопротекторные, гиполипидемические, противовирусные, антибактериальные, иммуномодулирующие и гипогликемические свойства [2,6,7,13,14,15,17,42].

Вещества, выделенные из базидиомицетов, обладают также выраженными адаптогенными свойствами [6,7,13,14,15]. У ряда грибов обнаружена активность против вирусов полиомиелита и гриппа. Было установлено, что пищевое использование таких грибов является хорошей профилактикой против вирусных инфекций. Экстракты некоторых грибов индуцируют выработку интерферона в организме. У них обнаружена также способность регулировать уровень глюкозы в крови. У 16 видов базидиомицетов обнаружена липометическая активность.

В последние десятилетия базидиальные грибы стали предметом для серьезного изучения с точки зрения поиска новых противоопухолевых и других лекарственных биологически активных веществ. В настоящее время известно примерно 200 видов шляпочных грибов медицинского назначения, которые обладают ярко выраженным эффектом ингибирования роста различных опухолей [2,65-72]. С каждым годом расширяются области их исследования [73-79].

Однако, несмотря на огромный объем исследований, в настоящее время только 10 видов медицинских грибов используются для получения лекарственных средств. Так, например, в Японии, России, Китае, Корее, США и Норвегии в качестве лекарственных препаратов, используемых при химиотерапии опухолей, применяются препараты на основе биологически активных веществ, выделяемых при культивировании *Trametes versicolor* в погруженных условиях (PSK, Krestin; Japan).

Из некоторых видов базидиальных грибов получены противоопухолевые препараты, например: фламмулин, ламптероп, кальвацин, лентинан, крестин, гризофиллан [2,7].

В настоящее время в медицинскую практику внедрены следующие

щие лекарственные препараты и биологически активные добавки (БАД): из плодовых тел *Lentinus edodes* – лентинан (Япония); из *Inonotus obliquus* – бифунгин (Россия); *Agaricus blazei* (США); из культуральной жидкости *Schizophyllum commune* – сонифилан, PSG; шизофиллан (Япония) (Mizuno, 1996, Miles, Chang, 1997); БАД к пище «Мипро-ВИТ» (Патент РФ 2092179, 1996); БАД к пище из гриба *Fusarium sambucinum* Fuskel var. *Ossicolum* (berk. Etcurf) bilai (РФ), (Патент РФ 2040932, 1993); БАД к пище «Микотон» (Украина), (Горовой, Сенюк, Трутнева, 1997 [2,13]).

У препаратов на основе медицинских грибов не выявлено побочных эффектов и токсического действия на организм человека.

Однако широкого внедрения результаты исследований не получили, в основном, из-за отсутствия надежной технологии и базы по выращиванию культур медицинских грибов, получению экстрактов и выделению из них компонентов с заданными медико-биологическими свойствами.

Анализ результатов исследований в этой области показал, что сдерживающим фактором широкого внедрения в практику препаратов на основе медицинских грибов является трудоемкая и сложная работа по выделению из них чистых химических веществ.

При подготовке настоящего издания использованы печатные труды (информационные материалы, методические разработки, рекомендации, статьи, тезисы докладов, патенты на изобретения и др.), отчеты о НИР и протоколы результатов исследований применения препаратов на основе экстракта мицелия вешенки в клинической практике.

РАЗДЕЛ 1 МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТОВ ИЗ БАЗИДИАЛЬНЫХ ГРИБОВ

1.1 Противоопухолевое действие и влияние на иммунную систему

Противоопухолевая активность обнаружена у биологически активных веществ, выделенных из многих базидиомицетов [2,6,13]. Впервые противоопухолевая активность высших базидиомицетов была показана Lucas с сотрудниками, которые исследовали экстракты плодовых тел *Boletus edulis* Bull.: Fr. и других базидиомицетов в опытах при лечении саркомы-180 у мышей [65]. В 60-е годы двадцатого столетия из гигантского дождевика (*Calvatia Langermannia* (Batsch: Pers.) Lloyd) был выделен кальвацин, который широко использовался как противоопухолевый препарат [65,80]. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* показано, что кальвацин оказывает противоопухолевое действие в отношении многих видов опухолей, в том числе саркомы-180, аденокарциномы молочной железы-755 и лейкемии L-1210.

В сообщениях Ikekawa [81,82], Gregory [83] приводятся данные, что пятьдесят культур, относящихся к 22 видам из проанализированных 7000 высших базидиомицетов, проявили ингибирующий эффект в отношении саркомы-180, аденокарциномы молочной железы-755 и лейкемии L-1210. Клинически была доказана их эффективность при лечении рака желудка, пищевода, молочной железы и других новообразований [84, 85].

Однако наибольший интерес к высшим грибам возник после появления данных о составе их клеточных стенок, в частности, о содержащихся в них полисахаридах. Интенсивное изучение этих биополимеров, проводимое, в основном, в Японии, позволило установить наличие двух типов полисахаридов, отличающихся по растворимости в воде. Водорастворимые полисахариды были представлены гетерополисахаридами, связанными с белком и состоящими из глюкозных, маннозных, арабинозных и галактозных остатков. Нерастворимые полисахариды представлены β -D-глюканами (в основном β -(1-3)-D-глюканами) [86-88]. Многим исследователям, в том числе Whister, Zakany, Chihara G., Fachel удалось выделить активные полисахариды [78,79]. Все выделенные вещества были β -D-глюканами, которые при кислотном гидролизе

разрушаются до D-глюкозы.

В результате поиска ингибиторов роста опухолевых клеток из шляпочных грибов был выделен и идентифицирован ряд низкомолекулярных органических веществ, таких как терпеноиды, стероиды, гамма-пирены, фенолы [70,73]. Показано, что действие этих биологически активных веществ базируется на активации иммунной системы организма [89-91].

Chihara был выделен водорастворимый полисахарид из плодовых тел *Lentinus edodes*, названный лентинаном [92-94]. Лентинан обладает высокой активностью не только против аллогенных опухолей, таких как саркома-180, но также против различных синергических и аутохтонных опухолей; он предупреждает химический и вирусный онкогенез [78,79]. Лентинан нетоксичен для опухолевых клеток, но ингибирует рост опухолей за счет стимулирования иммунной системы [95,96]. В настоящее время считают, что β -D-глюкан связывается с поверхностью лимфоцита или специфическими белками плазмы крови, которые активируют макрофаги, Т-хелперы, НК и другие эффекторные клетки. Это приводит к увеличению продукции антител, интерлейкинов и интерферонов [78,79].

Из мицелия и культуральной жидкости *Lentinus edodes* были получены препараты LEM, LAP, EP3, которые показали высокую противоопухолевую активность в опытах на животных и на людях. Эти препараты активируют иммунную систему [78,79,97,98].

Из культуральной жидкости и мицелия *Agaricus blazei* впервые был выделен водорастворимый комплекс β -(1-6)-D-глюканопроtein (профламин), который проявляет выраженную противоопухолевую активность [99,100]. Профламин был выделен из мицелия и плодовых тел *Flammulina velutipes* [101]. Он состоит из 90% белков и 10% полисахаридов, эффективен при пероральном применении в отношении аллогенных и изогенных опухолей. Профламин проявляет высокую противоопухолевую активность в отношении саркомы-180, меланомы В-16, аденокарциномы-755 и лимфомы Гарднера. Было установлено, что профламин эффективен также в комбинации с другими противоопухолевыми средствами, лечебное действие которых осуществляется посредством увеличения образования

антител и стимуляции бластогенеза активированных лимфоцитов [102].

Кроме того, рядом исследователей были предприняты попытки объединить в единый механизм противоопухолевые и иммуномодулирующие эффекты биологически активных веществ, выделенных из различных базидиомицетов, выявить их общие структурные и физико-химические свойства, ответственные за эти эффекты. Так, ещё в 1999 г в обзоре [103] были проанализированы медико-биологические свойства различных глюканов из базидиомицетов. Было показано, что β -(1-3)-D-глюканы как в составе экстрактов, так и выделенные в чистом виде обладают иммуномодулирующим и противоопухолевым действием. Однако было отмечено, что, несмотря на структурную и функциональную схожесть глюканов из разных видов базидиомицетов, они отличаются по эффективности действия на различные раковые опухоли и по способности индуцировать специфические клеточные реакции, в частности экспрессию и выработку цитокинов.

Глубокое исследование противоопухолевых и иммуномодулирующих свойств полисахаридов из медицинских грибов было выполнено в работе [104]. Показано, что практически все базидиомицеты содержат большое количество полисахаридов в плодовых телах, но особенно высока их концентрация в мицелии. Эти вещества отличаются химической структурой, но все имеют β -(1-3)-глюкановые группы в главной цепи и дополнительные β -(1-6)-глюкановые группы в боковых цепях, которые необходимы для проявления их противоопухолевой активности. Показано, что для увеличения противоопухолевой активности полисахаридов перспективны различные методы их химической модификации, в первую очередь, увеличивающие растворимость в воде и биодоступность.

В обзоре [105] обобщены противоопухолевые и иммуномодулирующие свойства различных биологически активных веществ. Показано, что кроме высокомолекулярных β -глюканов прямым действием на опухолевые клетки обладают низкомолекулярные вещества (индуцируют в них апоптоз, подавляют ангиогенез и метастазирование). Высокомолекулярные полисахариды и полисахаропептиды стимулируют иммунные реакции, усиливающие противоопухолевую активность. Отмечена также выраженная про-

тивоопухолева́я активность селеносодержащих комплексов, обнаруженных в базидиомицетах.

В одной из последних работ [106] на культуре колоректального рака (SW 480) была специально исследована антипролиферативная активность двух фракций, выделенных из экстракта гриба *Ganoderma lucidum*, препараты из которого традиционно используются в Китае и Японии в качестве противоопухолевых средств. Фракция 1 содержала, в основном, полисахариды, а в состав фракции 2 входили только тритерпены. Было показано, что обе фракции существенно ингибируют пролиферацию клеток SW 480. При этом тритерпеновая фракция оказывала большее антипролиферативное действие и, помимо этого, подавляла синтез ДНК и образование высокоактивных митогенных радикалов.

В последние годы проведен ряд экспериментальных и клинических исследований, направленных на выявление механизмов противоопухолевого действия веществ и препаратов, полученных из экстрактов плодовых тел и мицелия медицинских грибов. Эти исследования были направлены на оценку возможности проведения монотерапии, увеличение эффективности и снижение токсичности противоопухолевой химиотерапии, а также ускорение реабилитации больных после химиотерапии.

В обзоре [107] представлены результаты многолетних наблюдений над репрезентативными выборками населения в Японии, в которых было показано, что длительное потребление продуктов из грибов существенно снижало частоту возникновения рака желудка. В работе [108] представлены данные о том, что частота смертности от рака среди фермеров, выращивающих древесные грибы и постоянно потребляющих их в пищу, существенно ниже, чем у других сельскохозяйственных рабочих.

В исследовании [109] на культуре клеток гормоно-резистентного рака простаты (CD-3) было выявлено дозозависимое цитотоксическое действие β -глюкана из гриба *Grifola frondosa* (мейтаке). При этом апоптоз индуцировался в 95% клеток при высоких дозах β -глюкана. Комбинация с цитостатиком кармустином позволила достигнуть 95% апоптоза при существенном снижении дозы β -глюкана и цитостатика. В результате проведенных исследований был сделан вывод, что β -глюкан, даже в малых дозах, существенно сенсibili-

лизирует опухолевые клетки к действию цитостатика, что позволяет рекомендовать его для комбинированной химиотерапии с целью снижения её доз и, соответственно, токсического действия.

В проведенном исследовании [110] была поставлена цель выяснить механизмы проапоптозного действия полисахаридов, выделенных из гриба *Phellinus linteus* и их комбинации с цитостатиком доксорубицином на клетки гормоночувствительного рака простаты (LNCaP). Было показано, что полисахарид и доксорубицин в относительно низких дозах по отдельности не индуцируют апоптоз в клетках опухоли. Однако комбинация полисахарида и доксорубицина в тех же низких дозах обладает синергетическим эффектом, приводящим к индукции апоптоза. При этом проапоптозное действие полисахарида реализуется путём активации клеточных каспаз. Авторы рекомендуют применение изученных полисахаридов в качестве модификаторов для повышения эффективности лекарственной терапии при раке простаты.

В работе [111] показано, что гликопротеин, выделенный из экстракта гриба *Coriolus versicolor*, дозозависимо увеличивает апоптоз клеток лейкемии человека HL-60 в комбинации с доксорубицином и этопозидом. При этом клеточный цикл прерывается в S-фазе, а эффект проявляется даже при сниженных, нетоксичных дозах цитостатиков. В работе отмечается, что препарат из экстракта *Coriolus versicolor* с успехом применяется в Китае в составе комбинированной химиотерапии лейкемии.

Способность индуцировать апоптоз в различных культурах опухолевых клеток обнаружена у компонентов экстракта из гриба *Albatrellus confluens* [112]. При этом выявлена важная роль митохондриального цитохрома С в активации каспаз и других факторов индукции апоптоза.

Противоопухолевое действие β -(1-6)-D-глюкана, выделенного из гриба *A. Blazei*, было изучено *in vitro* и *in vivo* в работе [113]. Показано, что β -(1-6)-D-глюкан оказывает выраженный цитотоксический эффект на клетки человеческой культуры рака яичника, блокируя их пролиферацию и индуцируя апоптоз, путём активации проапоптотических белков и каспаз митохондриальным цитохромом С. Отмечено подавление роста метастазов в лёгких и брюшной области при пероральном введении β -(1-6)-D-глюкана мышам с привитыми

опухолями рака яичников и рака лёгких. Авторы делают вывод о перспективности применения β -(1-6)-D-глюкана из высших грибов для лечения больных с диссеминированным и метастатическим раком.

В настоящее время считается, что одним из важнейших механизмов противоопухолевого и антиметастатического действия различных веществ является их антиангиогенное действие. В работе [114] изучали влияние полисахаропептида, выделенного из гриба *Coriolus versicolor* на ангиогенез в опухоли S-180 у мышей. Было показано, что у мышей, получавших полисахаропептид, плотность сосудов в опухоли была существенно меньше, чем в контроле. Этому соответствовало подавление экспрессии эндотелиального фактора роста и значительное уменьшение размера и массы опухоли. Сделан вывод, что подавление ангиогенеза является одним из важных механизмов противоопухолевого действия полисахаропептида.

Важная роль активации иммунных реакций в обеспечении противоопухолевого действия β -глюканов из медицинских грибов на органном уровне была продемонстрирована в работе [115]. В эксперименте на животных с привитой карциномой было показано, что D-фракция β -глюкана из плодовых тел гриба *Grifola frondosa* снижает повышенную активность В-клеток и потенцирует активацию Т-хелперов, усиливая клеточный компонент иммунной реакции. При этом увеличивается продукция интерферона, интерлейкинов IL-12 и IL-18, но подавляется продукция IL-4. Это сопровождается подавлением роста опухоли и метастазов.

Из плодовых тел зимнего гриба выделен полисахарид фламмунин, который обладает высокой противораковой активностью. В 1987 г в лабораторных тестах на мышах фламмунин на 80-100% ингибировал развитие саркомы-180 и карциномы Эрлиха.

Эпидемиологические исследования в Японии показали, что население города Хачено, где производят и потребляют большое количество зимнего гриба, имеет очень низкий уровень заболеваемости раком. Группу активных веществ, экстрагируемых из плодовых тел зимнего гриба, обычно называют «FVR» и полисахариды.

Особый интерес представляет исследование [116], в котором изучена возможность гемопоэтического действия β -(1-3)-D-глюкана из гриба *Sparassis crispa* на модели лейкопении у мышей, вызванной введением циклофосфана. Показано, что пероральное введение β -(1-3)-D-глюкана приводит к увеличению числа моноцитов, гранулоцитов и веса селезёнки по сравнению с контролем. Этот эффект усиливался при совместном применении с другими гемопоэтическими препаратами. Рекомендовано применение β -глюканов для реабилитации онкологических больных после химиотерапии.

В обзоре [117] проанализированы противоопухолевые и иммуномодулирующие свойства полисахаридов и полисахаридпептидных комплексов различных базидиомицетов. Отмечается сходство противоопухолевых и иммуномодулирующих механизмов действия этих веществ. Подчёркивается, что они индуцируют активность цитокинов и их рецепторов, способствуя нормализации различных патологических состояний, в том числе при канцерогенезе.

Вместе с тем, несмотря на опубликование многочисленных результатов лабораторных исследований, количество клинических исследований, подтверждающих противоопухолевое действие экстрактов из базидиомицетов, по-прежнему ограничено.

В обзоре [118] обобщены результаты лечения больных различными видами рака (2-4 степени) препаратом, содержащим β -(1-6)-глюкан из гриба мейтаке. Регресс опухолей и/или значительное уменьшение симптомов опухолевого процесса наблюдали у 58,3 % больных раком печени, у 68,8 % больных раком молочной железы и у 62,5 % больных раком легких. В то же время улучшение отметили только у 10-20 % больных лейкемией, раком желудка и опухолями мозга. Применение препарата в комбинации с химиотерапией улучшало эффективность лечения в 1,2-1,4 раза. Кроме того, у этих больных отмечали существенно меньшее угнетение иммунитета.

В работе [119] отмечается, что противоопухолевые препараты на основе полисахаридного и пептидно-полисахаридного комплексов из гриба *Coriolus versicolor* клинически более эффективны, чем препараты лентинан (*Lentinus edodes*) и сонифиллан (*Schizophyllum commune*). В клинических исследованиях, проведенных в Японии, начиная с 1970 г., было показано, что длительный приём этих

препаратов существенно увеличивал 5-летнюю и более выживаемость больных раком пищевода, желудка, прямой кишки, гортани, лёгких и рака молочной железы. Клинические испытания 2 и 3 фаз лекарственного препарата были выполнены в Китае. В этих рандомизированных исследованиях, проведенных под двойным слепым контролем, показано, что лечение препаратами лентинан значительно увеличивало 5-летнюю выживаемость больных раком пищевода. Кроме того, приём препаратов существенно улучшал качество жизни, обеспечивал стойкий обезболивающий эффект и повышал иммунный статус у 70-97% больных раком желудка, пищевода, лёгких, яичников и шейки матки. Было показано, что как полисахаридный, так и пептидно-полисахаридный комплексы повышали количество иммунокомпетентных клеток, увеличивали инфильтрацию опухолей цитотоксичными Т-клетками и предотвращали развитие побочных эффектов химиотерапии. Отмечена хорошая переносимость препаратов, их совместимость с химио- и лучевой терапией.

Данные исследований коммерческого препарата лингши на основе экстракта из гриба *Ganoderma lucidum* были обобщены в обзоре [120]. В исследованиях *in vivo* было выявлено прямое цитостатическое и антиангиогенное действие препарата. В двух рандомизированных и одном нерандомизированном клинических исследованиях показано, что приём препарата улучшал качество жизни у 65 % больных раком и существенно повышал у них реакции клеточного иммунитета.

Несмотря на сходство противоопухолевых механизмов действия и однонаправленность эффектов биологически активных веществ, выделенных из различных видов базидиомицетов, их активности значительно отличаются, как качественно, так и количественно. Поэтому в одной из последних работ [121] было проведено сравнительное исследование противоопухолевой активности экстрактов из 20 видов наиболее известных базидиомицетов на культуре клеток гормоно-резистентного рака простаты (РС-3).

В Японии в 1987г. из плодовых тел шиитакэ был выделен водорастворимый полисахарид лентинан β -(1-3)-глюкан, обладающий противоопухолевыми свойствами. Так, например, была установлена высокая активность лентинана при саркоме-180, а

также фибросаркоме. Показано, что лентинан проявляет иммуномодулирующие свойства, активируя системы защиты, такие как клетки-киллеры или Т-лимфоциты.

В настоящее время лентинан разрешен для клинического применения при лечении злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта.

В этот же период в Японии из плодовых тел шиитакэ был получен другой полисахарид, названный KS-2, который показал высокую эффективность при саркоме-180 и карциноме Эрлиха в лабораторных тестах на мышах.

Проведенные в США исследования показали эффективность экстракта шиитакэ против вируса СПИДа, но только в лабораторных тестах.

За рубежом за последние годы было опубликовано более 100 работ по химическому составу и лечебным свойствам шиитакэ.

Экстракт плодовых тел навозника компостного обладает высокой противоопухолевой активностью. Так, например, в лабораторных тестах на мышах развитие саркомы-180 ингибировалось на 100%, а карциномы Эрлиха – на 90%.

Плодовые тела шимии также обладают сильной противоопухолевой активностью. Установлено, что водный экстракт плодовых тел в дозе 1 г/кг веса в сутки на 100% ингибирует развитие карциномы Эрлиха у мышей.

Водный и щелочной экстракт плодовых тел намеко ингибировал на 60-90% развитие у мышей саркомы-180.

Из плодовых тел лакового трутовика выделена ганодериковая кислота, обладающая антикоагуляционным действием и способствующая снижению уровня холестерина. Способность экстракта рейши излечивать рак, хроническую усталость, дегенеративные изменения печени и многие другие «современные болезни» создали этому грибу славу как панацеи от всех болезней, в том числе от рака и импотенции.

В лабораторных условиях установлено, что мука из сушеных плодовых тел гриба-барана активна в отношении вируса СПИДа. Из плодовых тел этого гриба выделен полисахарид грифолен β -(1-6)-глюкан, проявляющий иммуномодулирующие свойства. Установлено, что водный экстракт плодовых тел этого гриба в дозе 1...10 мг/кг

веса ингибирует на 80-90% развитие саркомы-180 у мышей. Показана также активность экстракта гриба-барана при синдроме общей хронической усталости (CFS), диабете, повышенном уровне сахара в крови, гипертонии.

Трутовик обладает сильным противоопухолевым эффектом и сильной иммуномодулирующей активностью. Показано, что введение препарата из гриба в дозе 1 мг/кг ингибировало на 50-70% развитие у мышей саркомы-180.

Таблетки из сушеного порошка плодовых тел гриба львиная грива применяют для лечения язвы желудка, рака пищеварительного тракта.

Выше были рассмотрены примеры противоопухолевых эффектов водных экстрактов из плодовых тел и мицелиев грибов или выделенных из них β -глюканов и лектинов. Значительно меньше информации об экстрактах другого вида.

На практике применяются два полярных подхода к получению экстрактов.

В первом из них экстрагирование ведется в водных средах при варьировании pH. В этом варианте в экстракт переходят полимерные вещества - белки и полисахариды β -глюканы, пищевые некрахмалистые волокна.

Вторая схема экстрагирования заключается в использовании различных органических растворителей (этанола, метанола, этилацетата и др.) как экстрагентов. В этом случае ни белки, ни полисахариды в экстракт не переходят. Следовательно, активными компонентами в таких экстрактах являются низкомолекулярные соединения, часть из которых в настоящее время идентифицирована.

Так, антиоксидантной и гиполипидемической активностью обладают метанольные и этилацетатные экстракты из *P.Citrinopileatus* [122]. Большинство антиоксидантных веществ базидиомицетов переходят в метанольный экстракт [123]. Главными компонентами таких экстрактов являются эргостерины и никотиновая кислота. Эти же экстракты оказывают ингибирующий эффект на тумор-индуцированную неоваскуляризацию и препятствуют подавлению иммунитета, индуцированного опухолью [124].

Из *Ganoderma lucidum* выделены производные стильбена - ресвератрол и его димер - каззиагрол, которые обладают антиметастатической активностью [125]. Антираковыми эффектами обладают фракции полифенолов [126]. Эллаготаннины и гидролизуемые танины в экстрактах органических растворителей из базидиомицетов ингибируют, например, туморогенез почек у CD-1 мышей [127].

Сравнение водных и этанольных экстрактов гриба *Ganoderma lucidum* показало, что оба экстракта индуцируют апоптоз в MCF-7 – линии раковых клеток. Такие же противоопухолевые свойства наблюдали у водной фракции, переосажденной этанолом.

В целом, ясно, что круг активных соединений из базидиомицетов достаточно широк. Противоопухолевые эффекты на клеточном уровне, по-видимому, опосредованы индукцией апоптоза, однако, мишени для разных экстрактов могут быть различными.

Нельзя исключить и возможность такого явления, как «синергизм» действия разнонаправленных биологически активных соединений. В этой связи любопытен пример с эпигаллокатехином. Этот представитель класса танинов эффективен при диабете и ряде опухолей. Известно, что танины обладают высокой комплексообразующей способностью. В клетках (и, по-видимому, в водных лизатах) они эффективно связываются с белками и полисахаридами, используя различные варианты связей:

- водородные связи между фенольными гидроксильными группами танинов и свободными аминокислотами белков, или гидроксильными и карбоксильными группами полисахаридов;
- ионные связи между анионными группами танинов и катионными группами белков;
- смешанные соли с другими полимерами с участием ионов двухвалентных металлов (Ca^{2+});
- ковалентные связи через хиноновые группы танинов и соответствующие группы в молекулах полимеров.

Наибольший эффект стимуляции иммунной системы человека, по мнению большинства ученых, дает комбинация нескольких видов медицинских грибов. Полисахариды из разных грибов оказывают влияние на разные структуры иммунной системы за счет чего повышается их суммарная эффективность. В 1997 году Wedam и

Haynes сообщили, что удалось излечить рак молочной железы сочетанием аллопатического и натуропатического лечения с применением комбинации из четырех медицинских грибов (Карпов, Хомякова, 2001).

Таким образом, проведенный анализ литературных данных по противоопухолевому действию биологически активных веществ базидиомицетов показывает, что по механизму действия эти вещества можно разделить на две основные группы.

Первая группа объединяет вещества, непосредственно воздействующие на клетки злокачественных опухолей.

Вторую группу веществ составляют соединения, которые оказывают лечебное действие опосредованно, стимулируя противоопухолевый иммунитет.

К первой группе относятся вырабатываемые базидиальными грибами терпеноиды, гамма-пироны и др., способные подавлять развитие раковых клеток *in vitro*.

Вторую группу составляют иммунологические агенты, чье противоопухолевое действие основано на усилении иммунных реакций. Подавляющее большинство соединений этой группы представлено полисахаридами, основными компонентами которых являются β -(1-3)-D-глюканы. Описаны также эффективные иммуностимуляторы иной химической природы, например, конъюгаты полисахаридов, лектины, белки и другие пептиды.

Было установлено, что механизм иммунотерапевтического действия выделенных биологически активных веществ основан на восстановлении различных иммунологических процессов, обычно угнетенных у онкологических больных, и реализуется за счет активации макрофагов, увеличения активности Т-клеток, повышения уровня сывороточных факторов, а также с помощью минорных эффектов, приводящих к уменьшению токсичности химиотерапевтических средств. Показано, что иммуностимулирующее действие активных веществ базидиомицетов обусловлено неспецифической индукцией синтеза интерферона и активацией NK клеток-киллеров. Антивирусная и канцеростатическая активности были выявлены у β -D-глюканов, выделенных из плодовых тел, и у водорастворимых лигно-гликопротеиновых комплексов, полученных из автолизата глубинного мицелия.

Выявлены метаболиты базидиальных грибов с антиканцерогенной активностью, способные блокировать действие ряда канцерогенов, в частности, N-бутил-M-бутанол-нитрозоамина, а также обнаружено вещество с антимуtagenной активностью, блокирующее образование N-нитрозосоединений. Выделены гуминоподобные биоантиоксиданты, обладающие выраженной антиканцерогенной активностью.

Исходя из проведенного анализа механизмов действия биологически активных веществ, выделенных из базидиомицетов, можно представить основной механизм противоопухолевого действия активных веществ из медицинских грибов, заключающийся как в прямом цитотоксическом действии на клетки опухоли, в том числе за счёт индукции апоптоза, так и опосредованно, путём стимуляции противоопухолевого иммунитета.

1.2 Эффективность экстрактов базидиальных грибов при гиперхолестеринемии

Во многих странах основной причиной смертности является поражение сердечно-сосудистой системы. При этом гиперхолестеринемия является основным фактором, приводящим к патологическим изменениям в сердечно-сосудистой системе.

В 1987 году впервые появились сообщения о принципиально новой группе лекарственных средств – ингибиторов синтеза холестерина. Первым препаратом из этой группы был ловастатин, выделенный из штамма гриба *Aspergillus terreus* [128].

Известно, что *Lentinus edodes* может снижать уровень холестерина в плазме крови на 10–12% посредством действия эритаденина [129]. Установлено, что эритаденин снижает холестерин в плазме крови не за счёт ингибирования биосинтеза холестерина, а скорее приводит к усилению выведения холестерина, поступившего в организм с пищей, и его метаболического разрушения [129-133].

Полисахариды из *Tremella fuciformis* снижают риск тромбозов, проявляют гиполипидемическую активность, понижая на 30% уровень холестерина в крови крыс, которым давали препарат [134].

Изучение действия гриба *Armillaria mellea* на животных показало, что он способен снижать частоту пульса и сопротивление току крови

в периферических и сердечных сосудах, увеличивать церебральный ток крови. Вещество AMG-1-а, выделенное из гриба, оказывает защитное действие на мозг [135], увеличивает содержание кислорода в крови и, при этом, не изменяет кровяное давление [136].

По данным [137,138] этанольный экстракт из *Grifola frondosa* снижает у крыс кровяное давление. Водные экстракты *G. Frondosa* также снижают содержание холестерина в крови [139].

В экспериментах на животных и в тестах *in vitro* гликопротеин, выделенный из биомассы погруженной культуры *Trametes versicolor*, проявлял активность при экспериментальной гипертонии и тромбозе кровеносных сосудов [140].

Белки, выделенные из *Volvariella volvacea* обладают кардиопротективной активностью и снижают кровяное давление [141].

1.3 Антибактериальная, противовирусная и антипаразитарная активность веществ, выделенных из базидиомицетов

Большое внимание уделяется изучению антибиотической активности высших базидиомицетов. В последние десятилетия учеными выделен и идентифицирован ряд активных веществ, содержащихся в базидиомицетах, эффективных в отношении различных типов вирусов (в том числе вируса СПИДа), бактерий и паразитарных инвазий [142-151].

Биологически активные вещества, входящие в состав высших базидиомицетов, способны мобилизовать иммунитет в ответ на бактериальную, вирусную, паразитарную (включая патогенные грибки) инфекцию, устойчивую к антибиотикам. Многие больные раком и СПИДом умирают от оппортунистических инфекций, поскольку у них нарушена работа иммунной системы. Лечение СПИДа, в значительной степени, должно быть направлено (включать в себя задачу) на повышение активности иммунной системы. Среди терапевтических подходов при лечении инфицированных ВИЧ следует обратить особое внимание на предупреждение развития симптомов СПИДа у носителей вируса. Показано, что эта задача может быть реализована за счет использования природных иммуномодуляторов, таких как лентинан или подобных ему веществ. Исследования Tsuchikura [147] показали, что лентинан и

сульфат лентинана из *Lentinus edodes* проявляют потенциальную анти-ВИЧ активность, заключающуюся в подавлении репликации вируса и слияния клеток. LEM также эффективен при лечении СПИДа. Установлено, что это вещество ингибирует ВИЧ инфекцию культивируемых Т-клеток человека [153]. Механизм их действия точно не определен, но было обнаружено, что данные препараты активируют макрофаги и стимулируют синтез интерлейкинов [154].

Эритаденин – вещество из *Lentinus edodes*, которое влияет на метаболизм холестерина, также обладает противовирусным действием [152].

Armillaria mellea проявил антибиотическую активность *in vitro* в отношении патогенных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* *B. Subtilis*. Армиляриевая кислота, выделенная из *A. Mellea* подавляет рост грамположительных бактерий и дрожжей [155]. Экстракты из мицелия *A. mellea* проявили *in vitro* высокую активность в отношении грамположительных бактерий [156-158].

Полисахарид из *Schizophyllum commune*, названный шизофиллан, в опытах на мышах продемонстрировал антимикробное действие в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* [159].

Спиртовой экстракт из *Dendropolyporus umbellatus* проявил антибиотическую активность *in vitro* в отношении *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* [159]. Виды грибов рода *Trametes* содержат кориолин – антибиотик, который ингибирует грамположительные бактерии и *Trichomonas vaginalis* [160].

Сесквитерпены веллерал и изовеллерал, выделенные из *Lactarius vellereus*, проявляют высокую антибактериальную активность в отношении *Escherichia coli* и антигрибковую в отношении *Candida utilis* [161-162].

Базидиомицеты из рода *Ganoderma* (*G. lucidum*, *G. Applanatum*, *G. Oregonense*) проявили высокую активность в отношении видов *Staphylococcus* и *Streptococcus*, а также *Bacillus pneumoniae*, что возможно, объясняется противовирусным эффектом и усилением активности иммунной системы, обусловленной выработкой интерферона [162].

Agaricus campestris вырабатывает кампострин, эффективный в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий

[163].

A. bisporus и *A. arvensis* активны к грамположительным и грамотрицательным бактериям. *A. xanthoderma* содержит антибиотик псаллиотин, который был выделен из культуральной жидкости, и является ингибитором грамположительных бактерий [164].

Выделены антибиотические вещества и установлена их химическая природа у *Coprinus quadrifidus*, *Lactarius deliciosus*, *Marasmius ramealis*, *Pleurotus ostreatus* [165,166]. Из *Pleurotus mutilis* получен антибиотик плевромутилин, а из *P.griseus* – плейротин [167].

1.4 Гепатопротекторная активность

В последние 20-25 лет лекарственные грибы используются при лечении многих заболеваний печени, в том числе гепатитов [168].

Исследования на мышах показали, что инъекция LEM из *Lentinus edodes* тормозит развитие рака печени [169], а также стимулирует работу печени и выработку антител к гепатиту В [82, 83,169-173]. Лентинан показал хорошие результаты при лечении хронического персистирующего гепатита и вирусного гепатита В [174-176].

Гепатопротекторный эффект обнаружен у экстракта шляпочного гриба мейтаке (*Grifola frondosa*) [177,178]. Шизофиллан (SPG), выделенный из базидиального гриба, называемого «перистые жабры» (*Schizophyllum commune*), в клинических испытаниях показал, что способен повышать иммунный ответ на вирус за счет выработки интерферонов и может эффективно использоваться при лечении хронической формы гепатита В [179].

Полисахариды из гриба «индюшачий хвост» (*Trametes versicolor*) поддерживают работу печени и предупреждают развитие рака печени [180].

Полисахариды из спор *Tremella fuciformis* при пероральном применении проявляют гепатопротекторную активность [181].

Введение пахимана, полученного из *Wolfipora cocos*, приводит при отсутствии побочных эффектов к излечению хронического гепатита, восстанавливает у пациентов иммунный статус, стабилизирует ритм сердечной деятельности [182].

Выводы по разделу 1

Из проведенного анализа медико-биологических свойств базидиомицетов можно сделать ряд выводов.

Во-первых, поражает полифункциональность различных экстрактов из базидиальных грибов и разнообразие их медицинского применения.

Во-вторых, выявляется разнообразие действующих веществ экстрактов, в том числе биополимеров – полисахаридов различного химического состава и их комплексов с белками и низкомолекулярными веществами, а также разнообразных низкомолекулярных биологически активных веществ.

В то же время эти многочисленные данные не систематизированы ни по группам химических соединений, ни по их эффекту. В меньшей степени это относится к β – глюканам и статинам, но и в этом случае далек от разрешения вопрос о механизме их действия и мишенях на клеточном и органном уровнях.

В связи с этим, можно сформулировать ряд базовых принципов, которые должны быть положены в основу научных исследований, посвященных изучению и практическому применению базидиальных грибов:

1. Максимальная стандартизация процесса культивирования мицелия, гарантирующая постоянство его химического состава.
2. Получение экстрактов биологически активных веществ мицелия с заданными параметрами.
3. Установление максимально полного химического состава экстракта.
4. Выявления и идентификация активных веществ в экстрактах.
5. Максимально полное выявление мишеней и механизма действия активного вещества.

РАЗДЕЛ 2 ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ БАЗИДИОМИЦЕТА *Pleurotus ostreatus* (Fr.) Kumm.

Еще в древней японской и китайской литературе указывалось, что регулярное употребление вешенки обыкновенной оказывает благоприятное действие на людей, снижает высокое кровяное давление, тонизирует организм и оказывает положительное влияние на нервную систему.

Pleurotus ostreatus (Fr.) Kumm. широко известен и культивируется во многих странах как съедобный гриб, но не столь хорошо изучен в качестве продуцента биологически активных веществ, хотя данный вид известен как продуцент ряда ферментов и стеролов (Wasser and Weis, 1999).

Известно [2, 6, 7, 13, 14, 15, 17, 42], что плодовые тела *Pleurotus ostreatus* содержат вещества полисахаридной природы, обладающие противоопухолевой активностью.

Проведенный в разделе 2.1 анализ медицинских свойств базидиомицетов показал, что по сравнению с ними *Pleurotus ostreatus* обладает наиболее широким спектром свойств.

Технология промышленного твердофазного культивирования вешенки в настоящее время хорошо освоена и является по целому ряду факторов наиболее продуктивной при ее внедрении в регионах Российской Федерации.

Вместе с тем, промышленная технология глубинного культивирования мицелия *Pleurotus ostreatus* для получения стандартизованных биологически активных веществ, или выделения из их смеси различных чистых активных соединений, на сегодняшний день как в России, так и за рубежом практически не освоена. Поэтому, несмотря на широко изученный в мировой практике спектр медицинских свойств *Pleurotus ostreatus* (Fr.) Kumm. в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, они не нашли применения в медицинской практике.

В настоящее время учеными целого ряда стран, в том числе и России, [2,6,7,13,14,15,17,42] подтверждены следующие медико-биологические свойства *Pleurotus ostreatus*:

- противоопухолевая и иммуностропная активности;
- антитоксическое действие;

- антибактериальное и противопаразитарное действие;
- гиполипидемическая активность;
- гепатопротекторная активность;
- кардиопротекторная активность;
- антиатеросклеротическое действие;
- антиоксидантная активность;
- гипоаллергенное действие;
- радиопротекторное действие и сорбционные свойства.

2.1 Противоопухолевое действие и влияние на иммунную систему

Известно, что включение гриба *Pleurotus ostreatus* в рацион питания существенно снижает риск возникновения раковых заболеваний. Так, например, в 1997 году этот эффект был экспериментально подтвержден японскими учеными. Добавление в пищу мышей сильного канцерогена N-бутил-N'-бутанолнитрозоамина в течение двух месяцев приводило у испытуемых мышей к раку мочевого пузыря в 100% случаев. Когда одновременно с канцерогеном в рацион питания добавили гриб *Pleurotus ostreatus*, то по истечении двух месяцев только 65% животных имели раковую опухоль (карцинома мочевого пузыря). Авторы эксперимента, объясняя защитное действие *Pleurotus ostreatus*, предположили, что полисахариды гриба (глюканы) стимулируют иммунную систему (Карпов, Хомякова, 2001).

В большом количестве экспериментов была подтверждена иммуностимулирующая активность *Pleurotus ostreatus* и выделенных из нее полисахаридов. Так, было показано, что водорастворимые глюканы увеличивают как количество иммунокомпетентных клеток в крови, так и их функциональную активность. Этот эффект имеет устойчивый характер. Он наблюдается более двух недель после введения глюканов.

Многочисленными исследованиями было доказано, что *Pleurotus ostreatus* эффективен как при доброкачественных, так и при злокачественных опухолях.

При исследовании противоопухолевого действия и влияния на иммунную систему доказано наличие в плодовых телах и

вегетативном мицелии съедобных грибов рода вешенка (*Pleurotus ostreatus*, *Pleurotus spodoleucus*, *Pleurotus sajorcaju* и др.) целого ряда метаболитов с антиканцерогенной и противоопухоловой активностью. Это полисахариды (прежде всего β -(1-3)-D-глюканы) и их комплексы с пептидами. Действие этих соединений базируется на усилении иммунных реакций организма. Подавляющее большинство работ выполнено на лабораторных животных (Mizuno et. al., 1993; Benjamin, 1995; Lusman et. al., 1997; Kurashige et. al., 1997).

Сравнение показателей иммунной системы, таких как хемотоксическая активность макрофагов, реакция бласттрансформации лимфоцитов и цитостатическая активность натуральных киллеров показало, что добавление в рацион вешенки полностью восстанавливает исследуемые показатели.

Кроме того, значительно возрастает цитостатическая активность натуральных киллеров против раковых клеток даже по сравнению с контрольной группой мышей, которые не получали ни канцероген, ни грибы (Kurashige 1997; Sasaki, Takasuka, 1993; Zhuang, Mizuno, Shimada, Jto h., 1993).

Известно, что с целью поддержания иммунной системы организма при проведении операций по пересадке органов для сопроводительной терапии в качестве иммуномодулятора и как агента, обладающего противоопухоловой и антибактериальной активностью, используют ловастатин. Исследования, проведенные при трансплантации почек и сердца, показали, что применение ловастатина позволяет снижать дозы иммунодепрессантов, в частности, циклоспорина. Эффективность ловастатина при пересадке сердца проявляется в его способности снижать уровень холестерина в крови, что крайне важно для больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (Карпов, Хомякова, 2001).

Одним из компонентов в препаратах из *Pleurotus ostreatus*, эффективных при саркоме и гепатоме, является лектин, сходный по N-концевой последовательности с известным лектином из *Aleuria aurantia*. По-видимому, в зависимости от метода выделения биологически активных веществ содержание лектина в них варьирует, поскольку он разрушается при кислотной и щелочной обработке. Он также термолабилен (Wang, 2000, Biochem. Biophys. Res. Commun., 275, 110).

Недавнее исследование (Gu Y.H. a Sivam G.) посвящено поиску активного соединения, обеспечивающего противоопухолевую активность экстрактов из *Pleurotus ostreatus* (Med. Food, 2006, 9, 196). Приводится ссылка на то, что проанализировано уже два десятка видов медицинских грибов и выделенных из них полисахаридов с точки зрения их антиканцерогенного действия на PC-3 клетки андрогеннезависимого рака человека. Авторы изучали водорастворимый экстракт из *Pleurotus ostreatus* (POE). Отмечено, что POE быстро индуцировал апоптоз PC-3 клеток в дозе 150 мкг/мл в течение 2 часов, через 6 часов наблюдали сопутствующую апоптозу фрагментацию ДНК. Оба эффекта дозозависимы. Также блокировалась колониеобразующая способность клеток. Интересно, что биологическая активность препарата снижалась при высокой температуре (80°C, 2 часа), но оставалась стабильна в течение длительного времени при температуре ниже 40°C.

Механизм действия иммуномодулирующих веществ, т.н. BRM (Biological response modifier), тормозящих развитие метастазов, связан с запуском каскада иммунологических реакций, активирующих макрофаги. Испытывали действие водорастворимого компонента грибов, включающего β-глюканы (Ebina, 2005, Gan To Kadaku Ryoho, 32, 1654). Различные экстракты представляли комплекс β-глюканов с белками (50,4 % белка). В более ранних работах (Zhang. et al., 1994; Bios. Biotechnol Biochem., 58, 1195) приведены результаты исследований гетерополисахарида (от 10 до 40% белка).

В исследовании [183], проведенном на мышах, было выявлено протективное действие экстракта *Pleurotus ostreatus* на индукцию карциномы мочевого пузыря в ответ на введение канцерогена (*N-butyl-N'-butanolnitrosoamine*). При этом показано, что активность макрофагов, лейкоцитов и цитотоксическая реакция НК лимфоцитов противоопухолевых клеток были снижены у мышей, получавших только канцероген. А у мышей, получавших канцероген и экстракт, активность этих клеток оставалась на уровне нормы.

В другом исследовании [184] было установлено противоопухолевое и иммуномодулирующее действие водорастворимой фракции экстракта из глубиннокультивируемого мицелия *Pleurotus ostreatus* (ЭМПО), содержащего три нейтральных фракции протеогликанов, отличающихся соотношением полисахарид/белок:

14,2, 18,3 и 26,4 соответственно. Эти фракции тестировали *in vivo* на мышах с привитой опухолью (Sarcoma-180). Было выявлено выраженное противоопухолевое действие всех фракций ЭМПО, заключающееся в существенном снижении числа опухолевых клеток. Показано, что у большинства клеток опухоли цикл деления прерывался в пре-S(0)/(C1) фазе. Все три фракции существенно увеличивали цитотоксическое действие НК клеток и стимулировали выработку N0 макрофагов. Было рекомендовано применение ЭМПО в качестве противоопухолевого и иммуномодулирующего комплекса.

В работе [185] исследовали противоопухолевое действие лектина с молекулярным весом 40-41кДа, выделенного из плодовых тел гриба *Pleurotus ostreatus*. Было выявлено потенциальное противоопухолевое действие лектина на мышах с привитыми опухолями (саркома S-180 и гепатома H-22). Однако лектин обладал существенным гемагглютинирующим действием.

В отдельном исследовании [186] было показано иммуномодулирующее и противоопухолевое действие ДНК, выделенной из плодовых тел гриба *Pleurotus ostreatus* (ДПО). Введение ДПО мышам с привитой саркомой Эрлиха приводило к существенному увеличению их выживаемости. При этом отмечали выраженное повышение цитотоксической активности НК клеток.

В работе [187] изучали протекторное действие высушенного порошка *Pleurotus ostreatus* (ППО) на рак прямой кишки, индуцированный введением канцерогена *dimethylhydrazine* (DMH), у самцов крыс. Введение ППО совместно с DMH приводило к значительному снижению числа опухолей, гиперплазированных лимфоузлов и атипичных клеток. При этом отмечено подавление активности тканевых онкомаркёров в прямой кишке и печени.

В работе [188] изучали антипролиферативное и проапоптотическое действие ЭМПО на культуре клеток HT-29 рака прямой кишки. Показано, что ЭМПО дозозависимо подавлял пролиферацию опухолевых клеток вследствие индукции в них апоптоза. При этом выявили активацию проапоптотического белка Вахи цитозольного цитохрома С. Был выделен и охарактеризован основной активный компонент ЭМПО в виде низкомолекулярного полисахарида альфа-глюкана. Сделан вывод, что основным механизмом антипроли-

феративного действия ЭМПО является индукция программируемой смерти в опухолевых клетках.

Исследования, проведенные в последние годы, были посвящены изучению механизмов противоопухолевого действия экстрактов из *Pleurotus ostreatus*, а также идентификации активных веществ, вызывающих этот эффект [14-35].

Влияние экстракта *Pleurotus ostreatus* на апоптоз, пролиферативный клеточно-ядерный антиген (ПКЯА) и белок p53 исследовано при индукции рака прямой кишки у крыс канцерогеном *dimethylhydrazine* (DMH). Введение экстракта совместно с DMH приводило к существенному снижению частоты возникновения раковых опухолей. При этом у крыс, получавших корм с экстрактом, отмечено существенное повышение в тканях индекса апоптоза, содержания p53 и снижение ПКЯА [189].

В 1997 году Zusman и соавторы убедительно продемонстрировали влияние гриба на опухолевые клетки, точнее на процессы апоптоза в них, которые приводят к гибели опухолевых клеток и препятствуют распространению опухолевого процесса. В экспериментах было исследовано три группы крыс. Первую группу кормили полусинтетическим кормом, не содержащим диетические волокна. Вторую группу кормили высоковолокнистой диетой, включающей кочерыжки кукурузных початков. Третью группу крыс кормили также высоковолокнистой диетой, которая включала, в отличие от второй группы, кочерыжки кукурузных початков, зарощенные *Pleurotus ostreatus*.

Опухоли были вызваны пятью подкожными введениями 1,2-диметилгидразина (20 мг/кг массы тела, еженедельно). Крысы забивались спустя 24 недели после первого введения канцерогена.

Наилучший эффект по ограничению распространения опухоли показала третья группа животных, хотя средний результат второй группы ненамного, но достоверно отличался от результата первой группы крыс. Более того, все данные (индекс апоптоза, концентрация апоптозного белка p53), полученные для третьей группы, свидетельствовали, что опухолевые клетки подвержены апоптозу.

Таким образом, результаты эксперимента показали, что для предупреждения образования опухолей желудочно-кишечного тракта кроме высоковолокнистых продуктов следует включать в диету

Pleurotus ostreatus. По мнению авторов, регулярное употребление *Pleurotus ostreatus* необходимо для усиления защиты иммунной системы организма и эффективности апоптотических процессов (Zusman et al., 1997).

Открытие у ловастатина противоопухолевых свойств привело к тому, что активным соединением *Pleurotus ostreatus*, отвечающим за противоопухолевую активность, стали считать ловастатин. Многочисленными экспериментами было доказано, что ловастатин ингибирует *in vitro* и *in vivo* рост различных клеточных линий, но наиболее чувствительны к нему опухолевые клетки, особенно лейкозные. Для индукции апоптоза лейкозных клеток необходимо использовать в 10 раз меньшую концентрацию ловастатина, чем для других опухолевых клеток. В основе второй гипотезы лежит аккумуляция в цитоплазме особых белков (p21 и p27), стимулирующих апоптоз. С одной стороны ловастатин активизирует процессы синтеза этих белков, с другой - ингибирует протеасому, препятствуя их протеолизу. Апоптотические белки останавливают жизненный цикл клетки и выводят ее на путь апоптоза.

Эксперименты, подтверждающие данную гипотезу, были проведены на клеточных линиях рака молочной железы (Карпов, Хомякова, 2001). Показано, что водный экстракт из гриба *Pleurotus ostreatus* оказывал наиболее выраженное цитостатическое действие на опухолевые клетки по сравнению с экстрактами из всех остальных видов грибов. При этом *Pleurotus ostreatus* быстро индуцировал апоптоз в клетках опухоли РС-3 при концентрации 150 мкг/мл и экспозиции в течение 2 часов. Экспозиция опухолевых клеток в течение 6 час с экстрактом *Pleurotus ostreatus* в концентрации 200 мкг/мл приводила к разрыву участков ДНК и полной остановке клеточного деления. При этом как цитотоксическое действие, так и способность индуцировать апоптоз были дозозависимыми. Было показано, что колониеобразующая способность опухолевых клеток снижалась от 100% до 4,5% и 0,5 % при концентрациях экстракта, равных 60 мкг/мл и 120 мкг/мл, соответственно.

Противоопухолевая активность экстракта существенно зависела от температуры в процессе экстракции: она полностью исчезала при экспозиции в течение 2 час при температуре 80⁰С и сохранялась

при длительной экспозиции при температуре 40°C. Была идентифицирована наиболее активная фракция экстракта *Pleurotus ostreatus* – ПОЭ-Ф2, также чувствительная к тепловой обработке. Полученные данные, а также анализ физико-химических характеристик ПОЭ-Ф2 позволил предположить, что активным компонентом экстракта *Pleurotus ostreatus* является водорастворимый полипептид.

Анализ литературных данных по изучению медико-биологических свойств веществ, выделенных из *Pleurotus ostreatus*, показал, что особая роль среди изученных веществ отводится водорастворимым высокомолекулярным полисахаридам β -глюканам, обладающим, по мнению многочисленных авторов, ярко выраженным противоопухолевым эффектом.

Рассмотрим более подробно механизмы действия β -глюканов.

Известно, что β -глюкан представляет собой полимер из остатков глюкозы, соединенных β (1-3) связями. В большинстве грибных β -глюканов от основной цепи отходят боковые группы, также образованные глюкозой со связями β (1-3) или β (1-6) (Sasaki and Tanaka, 1976; Schmid et al., 2001).

В свою очередь, разнообразие медико-биологических свойств β -глюканов привело к необходимости поиска общей мишени их действия, и такая мишень действия была найдена – иммунная система организма. Однако до конца неясно, какие элементы структуры β -глюканов определяют их иммуномодулирующее действие.

Схематично механизм формирования иммунного ответа под действием β -глюканов можно представить следующим образом.

Известно (Kurashige et al., 1997, Munz et al., 2005), что β -глюканы стимулируют «inneк» иммунную систему (систему врожденного иммунитета). Одним из звеньев этого процесса является активация фагоцитов (эозинофилы, нейтрофилы). Клетки-макрофаги элиминируют затем патогены (в том числе бактерии), атакуют мертвые клетки и внутриклеточные патогены. Так называемые природные клетки-киллеры (NKs), циркулирующие в крови, лизируют раковые клетки и вирусинфицированные клетки. Наряду с этим β -глюканы стимулируют адаптивный иммунитет. Этот ответ включает в себя активацию макрофагов к продукции цитокинов, являющихся иммуномодуляторами. К ним относятся интерлейкины: IL-2, IL-10, IL-12 (Du et al.,

2006; Brown 2006), фактор некроза опухолей TNF2. Интерлейкины, в свою очередь, активируют Т-клетки и В-клетки, формирующие клеточный и гуморальный иммунный ответ, приводящий, в конечном счете, к синтезу антител.

Активация иммунной системы посредством β -глюкана происходит по рецепторному механизму.

Было установлено, что такими рецепторами являются Dectin 1 (лектин) (Marschall et al., 2004), CR 3-рецептор (Thornton et al, 1996), Scavenger-рецептор (Acton et al., 1994), LecCer-рецептор (Zimmerman et al., 1998) и т.д. Не вполне ясен сложный путь, определяющий связь между иммуномодулирующим и антираковым действием β -глюканов. Показано, что β -глюканы активируют молекулярные механизмы апоптоза. С другой стороны, ранее было показано, что β -глюканы способны предотвращать мутагенное действие окислительного стресса. (Greenwald et al., 2001; Vetricka, Jvin, 2004).

Таким образом становится очевидно, что β -глюканы реализуют свое противоопухолевое действие по нескольким молекулярным и клеточным механизмам.

Необходимость строго подбирать регламент введения β -глюканов как иммуномодулирующего фактора определяется особенностью его биохимического поведения в организме. β -глюкан, введенный животным, остается в печени и почках длительное время (больше месяца), т.е. не метаболизируется. Однако иммуномодулирующая и противоопухолевая активности снижаются довольно быстро. Выяснилось, что такая инактивация β -глюканов определяется связыванием его белками сыворотки или плазмы (Miura et al., 1997; Biol. Pharm. Bull., 20, 1103).

Зависимость иммуностимулирующего эффекта β -глюканов от особенностей их структуры исследована на митогенном тесте на тимоцитах. β -глюкан был выделен из пекарных дрожжей после автолиза клеток, обезжиривания экстракта с последующим отмыванием кислотой и щелочью. Надо отметить, что при этом достигается максимально высокая очистка от сорбированных на β -глюканах биологически активных низкомолекулярных соединений. Остаточный водонерастворимый β -глюкан представляет собой β -(1-3)-полимер с отходящими (1-6)-короткими боковыми цепями. Водорастворимость

β -глюканов достигалась химическими модификациями (были получены карбоксиметил-, карбоксиэтил-, гидроксипропил-производные и т.д.).

Исходный препарат обладал активностью более высокой, чем известный иммуномодулятор зимозан. Водорастворимые формы были еще более активны. Окисленная форма оказалась неактивной (Sandula et al., 1995; Jnt. J.Biol. Macromol., 17, 326).

В ранних работах изучали действие β -глюканов на формирование иммунного ответа (гиперчувствительной реакции на DNFB) и активность фагоцитов. Впервые были определены оптимальные дозы растворимой формы β -глюканов. Они составили ~10 мг/кг. Снижение эффективности наблюдали при 5-кратном увеличении дозы. Аналогичный эффект отмечали и при использовании водорастворимой формы β -глюканов (Panlin et al., 1992, 37,675).

Было установлено, что при выделении β -глюканов из массы биологически активных веществ необходимо строго относиться к их химической чистоте, т.к., по-видимому, некоторые их медико-биологические свойства могут определяться примесями, наличие которых обусловлено чрезвычайно высокой сорбционной активностью молекул β -глюканов. Например, показано высокое и избирательное связывание β -глюканов с микотоксинами. Это взаимодействие зависит от pH среды. При этом реализуются как водородные связи, так и вандерваальсовы взаимодействия. (Jiannikouris et al., 2006, Biomacromolecules, 7, 1146).

К вопросу об оптимальных дозах β -глюканов, обеспечивающих иммуномодулирующий и противоопухолевый эффекты, обращаются авторы статьи (Wang et al., 2005, appl. Microbiol. Biotechnol, m 67, 759). Так, например, было установлено, что β -глюкан, полученный ферментативным способом с последующим спиртовым осаждением из *P. Citrinopileatus*, обладает указанными активностями в дозе 50 мг на 1 кг веса животного.

Авторы (Tao et al., 2006, Carbohydr. Res., 341, 2261) исследовали связь между растворимостью β -глюканов и их антираковыми свойствами. Водорастворимость достигалась разным уровнем

сульфатирования мицелия гриба. Установлено наличие корреляции между растворимостью и антираковой активностью.

Показано, что β -глюкан из *Pleurotus* (плевран), как иммуномодулятор, перспективен в лечении экспериментального колита. При этом установлены эффективные дозы его суточного применения, которые составляют 30-100мг/кг интраперитонеально, или в виде 10% - добавки к пище в течение 4 недель (Nosalova et al., 2001, 50, 575).

При испытании действия β -глюканов из *Pleurotus* как антиракового агента на модели опухоли мышей саркоме-180 in vitro (клетки линии Нер G2 и HL-60) было установлено, что наиболее активной фракцией β -глюканов является фракция, полученная экстракцией горячей щелочью. При этом эффективными концентрациями являются дозы 50-200 мкг/мл среды или 20мг/кг животного. Эффект не зависел от молекулярного веса вещества в интервале от 1×10^4 до 42×10^4 (Zhang et al., 2001, J. Agric Food chem., 49. 5059).

Авторы (Tsuzuky et al., Biosci. Biotechnol. Biochem, 1999, 63, 104) сравнивали гематологическую активность водного раствора высокомолекулярного трехспирального препарата β -глюкан Soniflan и этого же препарата, обработанного 0.5н NaOH (односпиральный). Были изучены: экспрессия генов цитокинов; синтез белка интерлейкина GJL-6; колониеобразующее свойство клеток костного мозга. Показано, что разницы в гематопозитическом ответе нет. Применяемые дозы β -глюкана: в культуре клеток – 100 мкг/мл; для мышей, после индукции циклофосфаном - 250 мкг/мышь.

Таким образом, анализ исследований, направленных на изучение противоопухолевого действия и влияния на иммунную систему экстрактов базидиомицета *Pleurotus ostreatus*, подтверждает перспективность его применения в качестве основного продуцента биологически активных веществ, обладающих указанными медико-биологическими свойствами. В этом направлении наиболее широко изучены водорастворимые высокомолекулярные вещества, к числу которых, прежде всего, следует отнести β -глюканы. Что же касается изучения низкомолекулярных биологически активных веществ, то, за исключением статинов, опубликованных сведений об их эффективности практически нет.

2. 2 Антитоксическое действие

В недавних исследованиях было отмечено наличие антитоксического действия у мицелиального экстракта *Pleurotus ostreatus* (Gerasimenya, Efremenkova et al., 2001). При введении мышам чистой линии СВА внутривнутрибрюшинно или перорально мицелиального экстракта *Pleurotus ostreatus* в сочетании с высокотоксической дозой (100 мг/кг массы тела) циклофосфана кривые, отражающие содержание лейкоцитов в периферической крови в разные сроки после воздействия циклофосфана, всегда во всех опытах располагались выше. По абсолютным показателям содержания лейкоцитов в крови в дни выраженной лейкопении эта разница составляла 2-5 и более раз. При этом, содержание лейкоцитов в периферической крови после сочетанного применения циклофосфана и экстракта мицелия *Pleurotus ostreatus* достигало физиологической нормы на седьмые сутки, в то время как после введения только циклофосфана на этот срок наблюдения у мышей еще сохранялась слабо выраженная лейкопения.

Таким образом, было показано, что применение экстракта мицелия *Pleurotus ostreatus* совместно с циклофосфаном приводит к снижению гематотоксичности последнего. Ежедневное в течение 10 дней введение мышам экстракта мицелия *Pleurotus ostreatus* значительно уменьшало токсический эффект циклофосфана [14,15,23, 24,41].

Одним из важных свойств β -глюканов является способность нормализовать гемопоэз при его нарушении, в частности при химиотерапии. Как известно, главным побочным эффектом большинства противоопухолевых препаратов является нарушение нормального кроветворения, в частности нейтропения. Как следствие, химиотерапия может усиливать риск вирусных и грибковых инфекций. Иммуномодулирующие вещества (BRM) можно использовать при лечении рака. В частности указывается, что к таким веществам относятся β -глюкан – 1,3-разветвленный глюкан с 6-боковыми цепочками. Многочисленными исследованиями показано, что β -глюканы обладают мощным иммуномодулирующим действием, но и одновременно антираковыми свойствами (обзор Harada T., 2002, Biol. Pharm. Bull., 25, 931).

2.3 Антибактериальная и противопаразитарная активность

В результате исследования антимикробной активности было установлено, что плодовые тела и вегетативный мицелий грибов рода вешенка (*P. Ostreatus*, *P. Cornucopia*, *P. Florida*, *P. Griseus*, *P. Mutilus*, *P. Passekerianus*, *P. Sajorcaju*, *P. Ulmaris*) обладают выраженной антибактериальной активностью в отношении *Bacillus subtilis*, *B. Mycoides*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*.

Установлена активность этих грибов в отношении микроскопических грибов *Aspergillus niger*, *Fusarium oxysporum* и дрожжей *Candida albicans*, а также антибактериальная активность в отношении грамотрицательной аэробной бактерии *Proteus vulgaris*. Эта бактерия может вызывать такие опасные заболевания как пневмония, бактериальные язвы роговицы глаза и др. (Gavrilova, Fomina, 2001).

Исследования Краснопольской Л.М. показали широкий спектр антимикробной активности штаммов *Pleurotus ostreatus*. В роли тестеров использовались грамположительные и грамотрицательные бактерии из родов *Bacillus*, *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Pseudomonas*, *Comamonas*, *Escherichia*, мицелиальные грибы из родов *Aspergillus* и *Fusarium*, а также дрожжи (род *Candida*). Активный штамм вешенки ингибировал рост всех тестерных организмов, кроме *Fusarium bulbigenum* [190].

Из гриба *P. Passekerianus* выделен дитерпен плейромутилин, обладающий, кроме антибактериальной, еще и противовирусной активностью, в частности, в отношении вируса гриппа (Шиврина, 1965, данные НИИНА РАМН; Низковская, Милова, 1963; Шиврина, 1965).

Смесь летучих компонентов, выделенных из *Pleurotus ostreatus*, показала высокую антибактериальную активность (Beltran-Garcia et al., 1997). Гидрофобины – короткие гидрофобные белки (примерно 100 аминокислот) с высоким содержанием цистеина, содержащиеся в клеточных стенках *Pleurotus ostreatus* и иногда выделяемые во внешнюю среду. Биологическая роль этих веществ заключается в защите от бактерий и грибов (Penas et al., 1998). Обнаруженный в плодовых телах и мицелии *Pleurotus ostreatus* ловастатин проявляет

антимикробную активность и является одним из группы родственных соединений, выделенных из разных, далеких в систематическом плане видов грибов. Кроме того, данное вещество известно как ингибитор биосинтеза стеролов (Gunde-Cimerman and Cimerman, 1995; Тренин, 1998).

Из *Pleurotus mutilis* получен антибиотик плевромутилин, а из *Pleurotus griseus* получен плейротин. Авторы этой работы считают, что образование антибиотиков более свойственно дереворазрушающим базидиомицетам, чем микоризообразующим. Среди первых свойство образовывать антибиотики в большей мере характерно для возбудителей бурой гнили древесины. Антибактериальная активность у базидиомицетов выражена сильнее, чем противогрибная активность (Suay, Arenal et al., 2000).

Показано, что *Pleurotus ostreatus* обладает антибактериальной активностью. Например, сообщается о его высокой активности в отношении грамотрицательной аэробной бактерии *Proteus vulgaris*.

Pleurotus ostreatus имеет перспективы в борьбе с таким заболеванием, как тропическая малярия. В экспериментах *in vitro* было показано, что ловастатин, содержащийся в *Pleurotus ostreatus*, ингибирует развитие возбудителя малярии *Plasmodium falciparum* в эритроцитах крови. Тем самым он предотвращает разрушение эритроцитов и выход паразита в кровь.

Одно важное свойство *Pleurotus ostreatus* было продемонстрировано на животных с аскаридозом. Применение препарата из глюканов *Pleurotus ostreatus* в сочетании с иммуноглобулином и цинком приводило к снижению миграции личинок аскарид в легкие животных. При этом наблюдалось значительное повышение количества Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов в крови (Карпов, Хомякова, 2001).

2.4 Гиполипидемическая активность

Механизм снижения уровня холестерина в крови долгое время полностью приписывался комплексу диетических волокон гриба, пока не нашли в *Pleurotus ostreatus* низкомолекулярное соединение ловастатин (мевинолин) – ингибитор 3-гидрокси-3-метил-глутарил-

CoA-редуктазы, ключевого фермента в метаболизме холестерина. (Gunde-Cimerman et. al., 1995).

В 1987 году впервые появились сообщения о принципиально новой группе лекарственных средств – ингибиторов синтеза холестерина. Первым препаратом из этой группы был ловастатин, выделенный из штамма гриба *Aspergillus terreus*. В 1993 году в Словении были обнаружены новые потенциальные продуценты ловастатина среди высших грибов. Наиболее активными оказались базидиомицеты рода *Pleurotus*. Уже в 1995 году были опубликованы данные по содержанию ловастатина в различных частях гриба в процессе его развития [200,201,202].

Эксперименты свидетельствовали, что коэффициент корреляции между употреблением вешенки и снижением уровня холестерина в сыворотке крови очень высокий – 0,98. Так, добавление в рацион 1; 2,5; 5; 10% грибов приводит к снижению уровня холестерина на 11; 31; 46 и 65% соответственно. Одновременно происходит снижение уровня холестерина в печени на 60%, сердце на 47%, мышцах на 25% и в аорте на 80% [39].

При исследовании гипополипидемической активности выявлена способность грибов рода *Pleurotus ostreatus* уменьшать содержание холестерина и нейтральных жиров в крови. При введении 5% сухих плодовых тел в пищевой рацион лабораторных животных снижение холестерина в крови достигает 20-25% (Kaneda et. al., 1964).

Механизм действия ловастатина, приводящий к снижению холестерина в организме, достаточно хорошо исследован. Уже не один год это лекарственное средство применяется в практической медицине. Ловастатин ингибирует фермент, благодаря которому происходит превращение ацетил-CoA в мевалонат (предшественник холестерина (Gunde-Cimerman and Cumerman, 1995).

Авторы статьи (Hu et al., 2006) попытались определить действующее начало экстракта из мицелия *P. Citrinopileatus* при изучении его гипополипидемической активности. Они использовали водный, этилацетатный и метанольный экстракты из мицелия вешенки.

Все три экстракта имели терапевтический эффект. Авторы считают, что главным компонентом экстрактов являются эргостеролы никотиновой кислоты.

Ловастатин появляется в мицелии на стадии формирования примордиев. Однако для локализации его в плодовых телах необходимы соответствующие внешние условия. Плодовые тела *Pleurotus ostreatus*, выращенные в темноте и имеющие длинную ножку и маленькую шляпку, содержат очень мало ловастатина, так как в этих условиях он равномерно распределяется по всем тканям. В нормально развивающемся плодовом теле большая часть ловастатина обнаруживается в пластинках и базидиоспорах. Исследования показали, что присутствие ловастатина в базидиоспорах может быть объяснено его ролью как фунгицидного агента, который помогает грибу ослабить конкуренцию других грибов на ранних этапах его роста. Процесс накопления ловастатина в базидиоспорах приводит к тому, что наиболее богаты им шляпки диаметром около 10 см. Шляпки же более молодых (диаметром меньше 10 см) или, наоборот, более зрелых плодовых тел (диаметром около 15 см) содержат его гораздо меньше. Этот факт объясняется тем, что созревшие плодовые тела постепенно теряют базидиоспоры, в которых аккумулировалась значительная часть ловастатина (Gunde-Cimerman and Cymerman, 1995).

Роль диетических волокон в снижении холестерина нельзя полностью отрицать, как это было сделано сразу после обнаружения в *Pleurotus ostreatus* ловастатина. Волокна обладают способностью связывать свободный холестерин и жирные кислоты, предотвращая всасывание этих соединений в желудочно-кишечном тракте и обеспечивая беспрепятственное выведение их из организма.

Таким образом, для предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний очень полезно включать *Pleurotus ostreatus* в рацион питания.

Кроме гиполипидемического действия β -глюканы обладают также гипогликемической активностью. В данном случае речь идет о водорастворимом полисахариде из *Pleurotuscits* (Hu, 2006, *App. Microbiol. Biotechnol*, 70,107) и его защитном действии по отношению к клеткам поджелудочной железы. Действующие дозы – 0.4 г/кг веса животного.

Хитозан продуцируется многими грибами, в том числе из рода *Pleurotus* с выходом нескольких десятков мг/г сухого веса. (Pochanavanich, Suntornsuk, 2002, *Lett Appl. Microbiol*, 35,17).

Авторы работы (Hossain et al., 2003, Clin. Exp. Pharmacol Physiol., 30, 470) оценивали гиполипидимическое действие суммарного сухого порошка из *Pleurotus* на экспериментальных моделях. Критерием эффективности препарата было выбрано соотношение фракций липопротеидов. Положительный эффект наступал при добавлении в пищу 5% порошка. Естественно, что в данном случае наблюдаемый эффект относится не к отдельному веществу, а к смеси биологически активных веществ, содержащихся в порошке.

В последние годы проявляется активный интерес специалистов к базидиомицетам, как продуцентам веществ с выраженной гиполипидимической активностью и высоким профилем безопасности [40]. Проводятся исследования по изучению механизмов действия выделенных из базидиомицетов веществ, определяющих их гиполипидемическую активность [203]. Выполнены клинические исследования, показавшие эффективность лечения гиперлипидемии веществами, полученными из культивируемого мицелия базидиомицетов [204].

В этот же период в качестве наиболее перспективного источника эффективных биологически активных веществ рассматривается экстракт, полученный из мицелия *Pleurotus ostreatus* 1137. Гиполипидемическое и антиатерогенное действие исследуемого экстракта выявлено как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях [205-207]. В экспериментальных исследованиях показано, что, в отличие от статинов, основной механизм гиполипидемического действия экстракта заключается не в снижении выработки эндогенного холестерина, а в уменьшении абсорбции экзогенного холестерина и улучшении его усвоения клетками [208]. При этом скорость деградации и выведения холестерина в составе хиломикрон и липидов низкой плотности увеличивается на 50 % [209].

Показано также, что экстракт мицелия *Pleurotus ostreatus* 1137 подавляет продукцию холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), увеличивая при этом содержание холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Особенно важно, что экстракт существенно снижает содержание триглицеридов в крови [210]. При длительном профилактическом применении он эффективно предупреждает развитие атеросклероза у экспериментальных животных [211].

Несмотря на проведенные экспериментальные исследования, в которых было выявлено гипополидемическое действие экстракта мицелия *Pleurotus ostreatus* 1137 и определен его механизм, в настоящее время в доступной литературе не представлены клинические исследования готовых лекарственных форм препаратов из экстракта мицелия *Pleurotus ostreatus*, получаемых современными методами, и с доказанным терапевтическим действием.

В 2003 г разработана и запатентована технология получения экстракта мицелия *Pleurotus ostreatus* 1137 [41]. Эффективность и безопасность экстракта была доказана в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, а также в клинических исследованиях на больных с гиперлипидемией IIA и IIB типа и больных, которым не показаны статины и фибраты: с метаболическим синдромом, осложненным стеатогепатитом, стеатогепатозом и сахарным диабетом 2 типа с явлениями дислипидемии и нарушениями функции печени.

В этих исследованиях выявлено существенное гипополидемическое действие экстракта мицелия *Pleurotus ostreatus*, сопоставимое со статинами и фибратами. Показано, что приём препарата в течение 1-го месяца приводит к нормализации содержания в крови холестерина, липопротеидов низкой и очень низкой плотности. При этом, в отличие от статинов, на фоне лечения экстрактом снижался до нормы уровень триглицеридов в крови и повышалось содержание липопротеидов высокой плотности. При этом гипополидемический эффект после отмены препарата сохраняется достаточно продолжительное время, что позволяет проводить интермиттирующую терапию, существенно снижающую вероятность возникновения побочных эффектов и привыкания. Кроме того, обнаружено, что, в отличие от статинов и фибратов, экстракт оказывает гепатопротекторное действие, нормализуя уровень трансаминаз, щелочной фосфатазы, креатинина и креатинфосфокиназы. Были также выявлены плейотропные свойства препарата, проявляющиеся в виде антиоксидантного, антиагрегантного и противовоспалительного действия.

2.5 Гепатопротекторная активность

В настоящее время в гепатологии представлено большое количество симптоматических лекарственных препаратов. Несмотря на

это, поиск, разработка и внедрение в медицинскую практику новых средств продолжает оставаться актуальным. В первую очередь, это обусловлено высокими требованиями к безопасности этих средств, так как клетки печени, в которых происходит метаболизм ксенобиотиков, наиболее чувствительны к их токсическому действию. Кроме того, в терапии различных заболеваний печени остается актуальной потребность в препаратах, обладающих эффективными фармакологическими свойствами, низкой токсичностью и незначительным побочным действием. Поэтому особый интерес проявляется к препаратам, полученным из природного сырья и обладающих высокой степенью безопасности [212].

Заболевания печени различной этиологии проявляются на фоне нарушений регуляции метаболических процессов, активации факторов воспаления и деструкции. Поэтому важным свойством современных гепатопротекторных средств является их способность проявлять широкий спектр фармакологической активности, в том числе оказывать детоксицирующее, противовоспалительное, мембраностабилизирующее, антиоксидантное и, как следствие, антифиброзное действие. Такие препараты могут быть особенно перспективны в профилактике и лечении токсических и вирусных гепатитов, приводящих к циррозу и гепатоцеллюлярному раку.

В последние годы в качестве перспективных гепатопротекторных лечебных средств рассматриваются биологически активные вещества из высших базидиомицетов. В этом направлении проводятся широкие экспериментальные исследования. Уже в ранних работах [213,214] было выявлено гепатопротекторное действие экстрактов из базидиомицетов *Pleurotus ostreatus* при индуцированных острых гепатитах у мышей и крыс. В последующих исследованиях [215-217] было показано, что *Pleurotus ostreatus* оказывает гепатопротекторное и мембраностабилизирующее действие при токсических поражениях печени, вызываемых различными химическими агентами: диэтилнитрозамином, диметилнитрозамином, бензапиреном. Также было выявлено онкопротекторное действие экстрактов на моделях гепатокарциногенеза, индуцированного диэтилнитрозамином или N-нитрозодиэтиламином [215, 218].

Особый интерес представляют недавние исследования [219, 220], в которых было показано выраженное антифиброзное действие

экстракта *Pleurotus ostreatus* на классической модели индукции фиброза печени длительным введением тетрахлорметана – CCl_4 [215]. В этих исследованиях было показано, что вызываемый CCl_4 [215] оксидативный стресс приводит к повреждению мембран и генетических структур звёздчатых клеток печени, которые трансформируются в миофибробласты, запускающие и поддерживающие процесс фиброгенеза. Было обнаружено, что механизм антифиброзного действия экстракта обусловлен антиоксидантной активностью, включающей антирадикальную и антиперекисную составляющие.

В последние годы в качестве наиболее перспективного источника эффективных биологически активных веществ рассматривается экстракт, полученный из мицелия *Pleurotus ostreatus*. Гиполипидемическое и антиатерогенное действие экстракта показано как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях [221-223]. Проведен ряд исследований, выявивших высокий иммуномодулирующий и противоопухолевый потенциал экстракта мицелия *Pleurotus ostreatus* [224-226]. Изучение гепатопротекторного и антифиброзного действия препарата активно проводится в последние годы. В работе [118] изучали его влияние на липидный обмен грызунов на модели жировой дегенерации печени, вызываемой длительным потреблением алкоголя. Было показано, что добавление в пищу экстракта полностью восстанавливало липидный обмен в печени, нормализуя повышенные показатели холестерина и триглицеридов. В исследовании [227] изучали влияние бета-1,3-D-глюкана (БГПО), выделенного из мицелия *Pleurotus ostreatus*, на антиоксидантный статус организма и повреждение генетических структур клеток при введении диметилгидразина (ДМГ). Было показано, что введение БГПО предупреждало повреждение клеток печени за счёт нормализации антиоксидантной системы организма. При этом отмечали значительное уменьшение накопления продуктов перекисного окисления (ПОЛ) в клетках печени и эритроцитах, восстановление активностей антиоксидантных ферментов: глутатиона пероксидазы (ГПО), каталазы (КТЛ) и супероксиддисмутазы (СОД). В недавнем исследовании [220] было изучено гепатопротекторное действие экстракта мицелия *Pleurotus ostreatus* на стандартной модели быстрого повреждения клеток печени крыс введением CCl_4 [215] в течение 4 дней. Основное внимание уделяли изучению

влияния экстракта на антиоксидантный статус организма. Введение препарата на фоне индуцированного гепатотоксического эффекта нормализовало активности печёночных ферментов и основных ферментов антиоксидантной системы.

Гистопатологическое изучение печени показало, что экстракт мицелия *Pleurotus ostreatus* защищает клетки печени от повреждающего действия CCl_4 [215], подтверждая тем самым его существенную гепатопротекторную эффективность. Сделан вывод о перспективности использования данного препарата в качестве гепатопротекторного и антифиброзного средства.

Несмотря на большой объём проводимых экспериментальных исследований, в настоящее время в доступной литературе не представлены данные клинического изучения готовых лекарственных форм препаратов из базидиомицетов с гепатопротекторным действием.

2.6 Кардиопротекторная активность

В начале 90-х годов Вовек Р. с сотрудниками экспериментально подтвердили существование высокой активности *Pleurotus ostreatus* по снижению уровня холестерина в крови. Как известно, наблюдается корреляция между повышением уровня холестерина в крови и сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими, как ишемическая болезнь сердца и атеросклероз, которые практически всегда сопровождаются повышенным артериальным давлением (Вовек, 1992; Mizuno, Wang, 1995).

Ученые обнаружили, что добавление *Pleurotus ostreatus* в количестве 2-4% в диете, содержащей холестерин, предотвращает его аккумуляцию как в крови, так и в печени животных. Описана способность этого базидиомицета регулировать повышенное артериальное давление (Mizuno, 1993, Benjamin, 1995).

2.7 Антиатеросклеротическое действие

В настоящее время в Медицинском Университете Южной Каролины (США) проводятся исследования по использованию ловастатина в качестве лекарственного средства при заболеваниях

нервной системы. Наиболее перспективным рассматривается применение ловастатина в лечении рассеянного склероза и черепно-мозговых травм. В программу разработки лекарственных средств, предупреждающих последствия черепно-мозговых травм, входит и ловастатин. Ученые возлагают на это соединение большие надежды.

Эффект предотвращения развития атеросклероза кроликов показан на препарате сухого порошка плодовых тел вешенки. (Bobek, Galbaby, Ceska Slov, Farm, 1999, 48, 226).

Кроликам на фоне атерогенной диеты давали в виде добавки до 10% к пище порошкообразные пищевые волокна, выделенные из *Pleurotus ostreatus*. Их содержание в сухом мицелии варьировалось от 80 до 96%, а главным компонентом пищевых волокон является β -глюкан. Его содержание оценивали по остаткам глюкозы. Выход β -глюкана из волокон составлял от 90 до 95%.

Оценка медико-биологических свойств пищевых волокон из мицелия (в частности, рода *Pleurotus*) приводится в работе (Wong, Cheung, Agric Food Chem, 2005, 53, 9395).

В результате испытаний было зафиксировано уменьшение холестерина в плазме крови, печени, сердце, аорте животных и уменьшение формирования холестериновых бляшек при включении в диету пищевых волокон из мицелия базидиомицетов.

Экстракт плодовых тел *Pleurotus ostreatus* задерживает развитие атеросклероза (Ryong et.al.,1989).

2.8 Антиоксидантная активность

С давних времен известны антиоксидантные свойства *Pleurotus ostreatus*, задерживающие старение организма. Кроме того, диетические волокна *Pleurotus ostreatus* способны выводить из организма тяжелые металлы.

Способность грибов адсорбировать тяжелые металлы не только из организма человека, но и из окружающей среды накладывает ограничения на условия их выращивания. Условия, в которых растут грибы, в большой степени влияют на их медицинские свойства. Для поддержания высокого качества медицинских свойств грибного продукта грибы должны выращиваться строго в соответствии с ус-

тановленными нормами, включающими контроль не только за качеством субстрата, но и за чистотой воздуха и используемой воды.

Базидиомицеты, как источник антиоксидантов в последнее время привлекают пристальное внимание исследователей (Гончаренко, Деев, Кудряшов, 1977; Бубнова, Баум, 1997; Книжников, Шандала, 1997).

Грибы рода *Pleurotus ostreatus* являются источниками биоантиоксидантов, ингибирующих перекисное окисление липидов клеточных мембран и тем самым препятствующих старению клетки. В процессе утилизации лигнина они образуют гуминоподобный комплекс, с которым связывают их антиокислительное действие (Kanur, 1994).

2.9 Гипоаллергенное действие

Ученые-аллергологи обнаружили еще одно важное свойство *Pleurotus ostreatus*. Существует много заболеваний, связанных с повышенным образованием иммуно-глобулина-Е (IgE). К ним относятся атопическая бронхиальная астма, аллергические риниты, поллиноз, лекарственная аллергия и др. У таких больных плазматические клетки в ответ на аллергены вырабатывают большое количество IgE. IgE, связываясь с Fcε-рецепторами тучных клеток, заставляет их синтезировать биологически активные вещества, которые индуцируют воспаление. Одним из таких индукторов воспаления является гистамин. Развитие воспаления облегчает проникновение новых порций аллергена сквозь слизистые оболочки и кожные покровы. Круг замыкается, и развивается бурная аллергическая реакция. Ловастатин, как свидетельствуют опубликованные в научных журналах данные, способен разорвать цепочку реакций, приводящих к аллергии. Он блокирует Fcε-рецепторы тучных клеток. Такие клетки перестают отвечать на действие IgE. Аллергия не развивается (Карпов, Хомякова, 2001). Вместе с тем нельзя забывать, что плодовые тела грибов, в отличие от выделяемого из них ловастатина, сами по себе могут вызывать аллергию (Stamets, 2000).

2.10 Содержание витаминов

Pleurotus ostreatus содержит много необходимых для нашего организма витаминов. Витамины в небольших дозах, как известно, необходимы для нормального протекания метаболических процессов. Они выполняют специфические биохимические функции. Недостаток витаминов приводит к тяжелым заболеваниям. Плодовые тела *Pleurotus ostreatus* содержат как водорастворимые, так и жирорастворимые витамины.

Одним из наиболее важных водорастворимых витаминов является аскорбиновая кислота, которая участвует в регулировании окислительно-восстановительных процессов, углеводного обмена, свертывания крови, регенерации тканей, образовании стероидных гормонов. Одной из важных физиологических функций аскорбиновой кислоты является участие в синтезе коллагена и проколлагена и нормализации проницаемости капилляров. Аскорбиновая кислота должна регулярно поступать в организм, поскольку истощение ее резервов происходит достаточно быстро и приводит к развитию авитаминоза (цинги). В *Pleurotus ostreatus* обнаружены аналоги аскорбиновой кислоты – эритроаскорбиновая кислота, 6-деоксиаскорбиновая кислота и связанные гликозиды. Общее количество этих соединений, превращающихся в аскорбиновую кислоту, составляет от 2 до 9 мг на 100 г продукта. Суточная потребность в аскорбиновой кислоте составляет от 70 до 100 мг для взрослых и от 30 до 70 мг для детей и подростков в зависимости от возраста. Таким образом, килограмм грибов может покрыть суточную потребность в этом витамине (Карпов, Хомякова, 2001).

Исследования ученых показали, что *Pleurotus ostreatus* содержит также водорастворимые витамины группы В. Наиболее важные из них тиамин (витамин В₁), рибофлавин (витамин В₂), пиридоксин (витамин В₆) и кобаламин (витамин В₁₂) предотвращают ряд заболеваний.

Никотиновая кислота, или витамин РР – еще один важный водорастворимый витамин, который был обнаружен в вешенке. Никотиновая кислота, как известно, улучшает углеводный обмен, действует положительно при легких формах диабета, заболеваниях печени, сердца, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной

кишки, энтероколитах, вялозаживающих ранах и язвах. Она оказывает сосудорасширяющее и гиполипидемическое действие.

Из жирорастворимых в *Pleurotus ostreatus* были обнаружены только два витамина – D₂ (эргокальциферол) и E (токоферол).

Основным свойством эргокальциферола является его участие в метаболизме кальция. Он способствует всасыванию кальция из пищеварительного тракта, содействует накоплению его в костях, препятствует резорбции костной ткани. В настоящее время эргокальциферол рассматривают не только как витамин, но и как гормон, регулирующий вместе с гормоном паращитовидной железы концентрацию ионов кальция в плазме крови. Основные количества этого витамина образуются в коже при загаре, однако в зимнее время или в случае противопоказаний к загару он должен поступать с пищей. Витамин D₂ содержится в очень малых количествах в небольшом числе пищевых продуктов. Поэтому ценность грибов, содержащих этот витамин, достаточно высока.

Не менее важную роль в деятельности организма играет и витамин E, также содержащийся в вешенке. У животных, лишенных витамина E, обнаружены дегенеративные изменения в скелетных мышцах и мышце сердца, отмечены повышение проницаемости и ломкости капилляров и другие нарушения. Витамин E, благодаря его антиоксидантным свойствам, используют в качестве лекарственного средства при различных патологических состояниях. Он тормозит перекисное окисление липидов, которым сопровождаются патологические процессы, препятствуя тем самым накоплению продуктов перекисного окисления липидов в органах и тканях (Карпов, Хомякова, 2001).

2.11 Радиопротекторное действие и сорбционные свойства

Важнейшее значение в химической защите от радиации приобретает использование препаратов на основе базидиальных грибов *Pleurotus ostreatus* (Fr.) Kumm. В отличие от других радиопротекторов они применяются и при хроническом низкоинтенсивном облучении, поскольку практически нетоксичны, способны длительное время сохранять активность и использоваться как добавка к пище (применяться в качестве пищевых веществ). Они

повышают общую неспецифическую реакцию организма и эндогенный фон резистентности, стимулируя защитные ресурсы организма и репарацию лучевых повреждений, проявляют свойства антидотов и адаптогенов.

Представления о механизмах действия излучений малой мощности, особенности их биологических эффектов при внешнем и внутреннем облучении организма поставили новые задачи при поиске и оценке защитных средств на основе базидиальных грибов *Pleurotus ostreatus* (Fr.) Kumm.

Проведенные за последние 15 лет исследования показали, что перспективным направлением является создание нового поколения модификаторов лучевого поражения на основе экстрактов мицелия *Pleurotus ostreatus*. Глубокому и всестороннему изучению медико-биологической активности экстрактов, выделенных из мицелия *Pleurotus ostreatus*, а также самого мицелия в условиях пост-радиационного нарушения организма посвящен целый комплекс исследований [42-59].

Анализ результатов этих исследований показывает, что препараты на основе мицелия *Pleurotus ostreatus* уменьшают накопление радионуклидов в организме и способствуют быстрому выведению инкорпорированных радиоизотопов. Анализируя полученные данные, можно с уверенностью сказать, что препараты *Pleurotus ostreatus* проявляют выраженные радиосорбционные свойства. Они препятствуют накоплению радионуклидов в организме, связывая их в кишечнике и тем самым способствуя выведению с экскрементами. Возможность прямого связывания радионуклидов в желудочно-кишечном тракте убедительно подтверждается данными обследования животных, которым вводили препараты *Pleurotus ostreatus*. Так, содержание изотопов цезия-137 и стронция-90 в органах и тканях животных, получавших препараты *Pleurotus ostreatus*, было значительно ниже, чем у крыс, которым вводили только растворы радиоактивных веществ. В то же время удельная активность радионуклидов в экскрементах на 5-е сутки введения препаратов оказалась большей, чем у животных, не принимавших препарат *Pleurotus ostreatus*. К 10-м суткам картина меняется: у крыс, принимавших препараты *Pleurotus ostreatus*, содержание радионуклидов в экскрементах в несколько раз ниже по сравнению с

интактным контролем и исходным уровнем введенной активности изотопов. Увеличение активности радионуклидов в экскрементах в результате применения препаратов *Pleurotus ostreatus* можно объяснить прямым их связыванием в кишечнике, а также улучшением функционального состояния паренхиматозных органов, прежде всего печени и почек, благодаря детоксицирующему действию препаратов.

Анализ экспериментального материала показывает, что реакция периферической крови и костного мозга животных вследствие введения им радиоактивных растворов, имеет определенные особенности и характеризуется, прежде всего, угнетением их функций по сравнению с контрольными животными. При этом обнаружено снижение пролиферативной активности гемопоэтической системы по всем изученным показателям. Клеточные элементы в периферической крови и костном мозге у облученных животных накапливались позднее и в меньшем количестве. Полученные данные свидетельствуют о снижении резервных возможностей в облученном организме.

Применение препаратов *Pleurotus ostreatus* в течение пяти дней способствует улучшению состояния системы кроветворения, а именно к восстановлению количественного состава форменных элементов крови и стабилизации костномозгового кроветворения. Анализ результатов позволяет сделать вывод, что препараты, полученные из мицелия *Pleurotus ostreatus*, можно рассматривать не только как декорпорирующие вещества, но и как средства детоксикации и коррекции нарушенного метаболизма, обусловленного развивающимся радиационным эндотоксическим синдромом.

Некоторые результаты, свидетельствующие о способности грибного порошка из *Pleurotus ostreatus* сорбировать ионы тяжелых металлов, приведены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 Поглощительная способность грибного порошка по отношению к ионам тяжелых металлов.

Тип ионов, моль/мл	Концентрация исходного раствора	Концентрация ионов в фильтрате, моль/мл	Количество поглощенных ионов 1-им граммом грибного порошка, моль
Cd^{2+}	$4,1 \times 10^{-6}$	$4,2 \times 10^{-6} + 0,1 \times 10^{-6}$	$0,26 \times 10^{-4} + 0,03 \times 10^{-4}$
Zn^{2+}	$9,4 \times 10^{-6}$	$9,1 \times 10^{-6} + 0,3 \times 10^{-6}$	$0,10 \times 10^{-4} + 0,10 \times 10^{-4}$
Cu^{2+}	$11,8 \times 10^{-6}$	$8,6 \times 10^{-6} + 1,2 \times 10^{-6}$	$1,10 \times 10^{-4} + 0,3 \times 10^{-4}$
Pb^{2+}	$8,8 \times 10^{-6}$	$3,3 \times 10^{-6} + 0,4 \times 10^{-6}$	$1,10 \times 10^{-4} + 0,04 \times 10^{-4}$

Из таблицы следует, что ионы тяжелых металлов сорбируются грибным порошком по-разному. В ряду Pb^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} лучше всего грибной порошок поглощает ионы Pb^{2+} и Cu^{2+} , значительно хуже ионы Zn^{2+} и Cd^{2+} . Ионы Pb^{2+} и Cu^{2+} поглощаются порошком активно и прочно (обнаружено достоверное снижение их концентрации в единице объема по сравнению с исходной), а ионы Zn^{2+} и Cd^{2+} - пассивно с водой, которую впитывает грибной порошок из раствора. Концентрация ионов Pb^{2+} и Cu^{2+} уменьшается в единице объема по сравнению с исходной в 2,66 раза и в 1,37 раза соответственно.

В целом, сорбция ионов биомассой грибов считается сложным процессом. В нем участвуют как структурные биополимеры, на поверхности которых закреплены ионогенные группы различной природы ($-OH$, $-NH$, $-NHCOCH$), лиганды на основе гликанов и белка и вещества, составляющие матрикс клеточной стенки. Часто этот процесс связывают с наличием определенных биополимеров в клеточной стенке грибов – хитина и хитозана. Активность сорбции на этих биополимерах зависит от степени их кристалличности, доступности их амфорных областей для сорбата, которая связана с существованием сетки водородных связей между макромолекулами и их отдельными фрагментами.

Хотя более вероятным считается предположение о роли координационных связей между сорбентом и функциональными группами биополимеров. Также отмечается, что сорбция ионов

биомассой грибов зависит от pH среды, от типа ионов, состояния биомассы («убитая/высушенная/живая»).

Таким образом, анализ радиопротекторных и сорбционных свойств экстрактов мицелия *Pleurotus ostreatus* показал, что эти препараты обладают полифункциональным действием в условиях радиационного поражения организма, а именно, они эффективно выводят радионуклиды и токсичные метаболические продукты, снижают уровень пострадиационного перекисного окисления липидов, уменьшают выраженность лейкопении и способствуют быстрой нормализации гематологических и иммунологических показателей крови.

Выводы по разделу 2

Анализ медико-биологических свойств экстрактов, полученных из мицелия *Pleurotus ostreatus*, показал, что особый интерес представляет их способность тормозить рост злокачественных новообразований с одновременной стимуляцией противоопухолевой активности иммунитета и гепатопротекторным защитным действием.

Проведенные в этом направлении исследования убедительно подтверждают полифункциональность медико-биологической активности исследуемых ранее экстрактов, полученных из мицелия *Pleurotus ostreatus*.

В ходе проведенных исследований были изучены:

- способность (возможность) экстракта, выделенного из мицелия *Pleurotus ostreatus*, уменьшать токсические проявления цитостатиков, применяемых в химиотерапии онкологических заболеваний, а также устранять пострадиационные нарушения в организме облученных животных;
- иммуномодулирующая активность экстракта и его способность защищать иммунную систему организма от агрессивного воздействия внешнего острого γ -излучения;
- противоопухолевая, антиметастатическая и другие специфические фармакологические активности экстракта на лабораторных животных;
- кардиопротекторное действие экстракта на модели экспериментального инфаркта миокарда на лабораторных животных.

Проведенные исследования показали цитопротективное и адаптогенное действие экстракта мицелия *Pleurotus ostreatus* в условиях химиотерапии по поводу злокачественных новообразований с использованием высоких доз цитостатиков (циклофосфана, доксорубина, 5-фторурацила, метотрексата, вепезида, таксола и др.), а именно: уменьшение частоты и выраженности лейкопении, тромбоцитопении, диспептических расстройств, алопеции и других симптомов токсического поражения организма.

Кроме того, при применении экстракта отмечено снижение пострадиационных нарушений в организме мышей, облученных в дозе 5,5 Гр.

Также были получены положительные результаты в отношении:

- противоопухолевой активности экстракта мицелия *Pleurotus ostreatus* у мышей с привитым асцитным раком молочной железы Эрлиха;
- совместного действия циклофосфана и экстракта мицелия *Pleurotus ostreatus* на модельные FP-экспрессирующие опухоли животных;
- иммуномодулирующего действия экстракта мицелия *Pleurotus ostreatus* в том числе и в условиях пострадиационных нарушений иммунитета.

Доказаны специфические фармакологические активности экстракта мицелия *Pleurotus ostreatus*, в том числе:

- гиполипидемическая активность;
- гепатопротекторная активность;
- бронхолитическая активность;
- противовоспалительная активность;
- антирадикальная активность.

Выявлена его способность стимулировать функциональную активность нейтрофилов и выработку интерлейкинов, а также оказывать анальгетическое, жаропонижающее и антиульцерогенное действие.

Таким образом, можно утверждать, что использование в перспективе экстрактов мицелия *Pleurotus ostreatus* в качестве фармакологической субстанции с добавлением в нее активного вещества и вспомогательных веществ позволит разработать и

создать целый ряд инновационных препаратов с полифункциональной медико-биологической активностью.

В результате 15-летних исследований, проведенных под научным руководством Заслуженного деятеля науки РФ, доктора технических наук, профессора Герасимени В.П., были разработаны и внедрены в лечебную практику препараты в виде биологически активных добавок к пище.

Так, уже к 2002 году созданы две формы БАД к пище «Экстракт мицелия вешенки «ОВО-Д»[®], а в 2003 году они были зарегистрированы и разрешены к применению Минздравом РФ в виде:

- сгущенного экстракта в виде геля (ПУ Минздрава РФ № 005418.Р.643.01.2003 от 29.01.2003 г., ТУ 9317-008-45071256-02);

- спиртового раствора геля (ПУ Минздрава РФ № 005418.Р.643.01.2003 от 29.01.2003 г., ТУ 9317-008-45071256-02).

В дальнейшем в результате проведения исследований по расширению медико-биологических и функциональных свойств препарата была разработана новая форма экстракта в виде сиропа.

В 2007 году «Экстракт мицелия вешенки «ОВО-Д»[®] зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в виде двух форм:

- в форме сгущенного экстракта (геля), в виде вязкого однородного концентрата (Свидетельство о гос. регистрации № 77.99.23.3.У.1380.3.07 от 06.03.2007 г. по ТУ 9317-013-73561083-07);

- в форме сиропа, содержащего в том числе глюкозамин (Свидетельство о гос. регистрации № 77.99.23.3.У.1381.3.07 от 06.03.2007 г. по ТУ 9317-017-73561083-07).

Налажено серийное производство 2-х форм БАД под торговой маркой «ОВО-Д»[®].

В 2008 году Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека зарегистрированы две новые формы БАД к пище «Экстракт мицелия вешенки «ОВО-ДОРИН»[®]:

- в форме сгущенного экстракта, в виде вязкого однородного концентрата, содержащего в том числе глюкозамин (Свидетельство о гос. регистрации № 77.99.23.3.У.10520.12.08 от 11.12.2008 г. по ТУ 9317-01-87552538-08);

- в форме сиропа с дополнительным источником дигидрокверцетина и глюкозамина (Свидетельство о гос. регистрации № 77.99.23.3.У.11103.12.08 от 22.12.2008 г. по ТУ 9317-02-87552538-08).

В 2010 году «Экстракт мицелия вешенки «ОВОДОРИН®» также был зарегистрирован Министерством здравоохранения Республики Беларусь:

- в форме сгущенного экстракта, в виде вязкого однородного концентрата, содержащего в том числе глюкозамин (Удостоверение о гос. гигиенической регистрации № 08-33-0.386435 от 3 июня 2010 г.);

- в форме сиропа с дополнительным источником дигидрокверцетина и глюкозамина (Удостоверение о гос. гигиенической регистрации № 08-33-0.386437 от 3 июня 2010 г.).

В основу разработки препаратов легли цитологические, медико-биологические и медицинские исследования ведущих ученых и специалистов научно-исследовательских институтов и медицинских учреждений России и за рубежом:

- МГУ им. М.В. Ломоносова (г. Москва);
- Института химической физики им. Н.Н. Семенова РАН (г. Москва);
- Института биохимии им А.Н.Баха РАН (г. Москва);
- Института биохимической физики РАН (г. Москва);
- ВНИЦ по безопасности биологически активных веществ (г. Купавна М.О.);
- Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН (г. Москва);
- Государственного НИИ биосинтеза белковых веществ (г. Москва);
- Государственного НИИ витаминов (г. Москва);
- Института элементарноорганических соединений им. А.Н.Несмеянова (г. Москва);
- Научно-исследовательского центра ММА им. И.М. Сеченова (г. Москва);
- Омской Государственной медицинской Академии;
- НИИ атеросклероза РАЕН;
- Института радиобиологии НАН Беларуси (г. Минск);
- Института биоорганической химии НАН Беларуси (г. Минск);
- НИИ онкологии и медицинской радиологии им.

Н.Н.Александрова МЗР Беларусь;
- “AntiCancer,inc.”, США.

В период с 2002 г по 2013 г проведено 12 клинических испытаний препаратов «Экстракт мицелия вешенки» в виде геля и сиропа (**далее по тексту, соответственно - препарат ЭМВ (гель) препарат ЭМВ (сироп)**), и получены положительные результаты по ним:

- у больных раком молочной железы 2-3А стадии;
- у больных с лимфопролиферативными заболеваниями;
- у больных гиперлипидемией;
- у больных сахарным диабетом II типа;
- у больных метаболическим синдромом, осложненным жировым гепатитом с синдромом цитолиза и внутripеченочного холестаза;
- у больных бронхиальной астмой, осложненной грибковой суперинфекцией;
- у больных туберкулезом легких;
- у больных с абдоминальным ожирением при наличии противопоказаний к медикаментозной коррекции;
- у мужчин при сниженной фертильности.

3 ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА МИЦЕЛИЯ ВЕШЕНКИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

3.1 Сведения о препаратах

Торговое название: «Оводорин®» сироп; «Оводорин®» гель.

Разработчик: ООО «Инбиофарм», г. Москва.

Производитель: ООО «Витапром», Россия.

Регистрационные свидетельства: в настоящее время готовый продукт выпускается в виде 2-х форм:

а. Биологически активная добавка к пище «Экстракт мицелия вешенки «Оводорин®» по ТУ 9317-01-87552538-08 (свидетельство о государственной регистрации № 77.99.23.3.У.11397.12.09 от 14.12.2009 г.).

б. Биологически активная добавка к пище «Экстракт мицелия вешенки «Оводорин®» (сироп) по ТУ 9317-02-87552538-08 (свидетельство о государственной регистрации № 77.99.23.3.У.11398.12.09 от 14.12.2009 г.).

Препараты разрешены к применению в качестве БАД к пище Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

тамм культуры *Pleurotus ostreatus* 1137 (ВКПМ, F–819) хранится во Всероссийской Коллекции Промышленных Микроорганизмов, Гос. НИИ генетика под регистрационным номером ВКПМ, F–819.

Экстракт является основой для производства биологически активных добавок для приема внутрь:

«Оводорин®» (гель) – экстракт расфасован по 50 мг и 100 мг в стеклянные флаконы, по 10 флаконов в упаковке.

«Оводорин®» (сироп) – сироп расфасован по 80 мл во флаконе, по 1 флакону в упаковке (картонная коробка). Упаковка оснащена мерной ложкой 5 мл с градуировкой 1,2,3,4 мл.

Описание препаратов

«Оводорин®» (гель) производится в виде сгущенного экстракта (геля) и представляет собой вязкий однородный концентрат, полученный из мицелия вешенки (штамм1137, ВКПМ, F–819), выращенного в регулируемых асептических условиях методом

глубинного культивирования на жидкой питательной среде, содержащей растительное сырье.

Состав экстракта мицелия вешенки:

- углеводы (глюкоза, галактоза, манноза, арабиноза, ксилоза, галактоза, глюкозамин);

- аминокислоты (аспаргин, серин, треонин, глютамин, пролин, глицин, аланин, валин, лейцин, лизин, гистидин, аргинин, цистин, метионин, тирозин, фенилаланин);

- жирные кислоты (C₁₀-C₂₂);

- органические кислоты (масляная, молочная, уксусная, яблочная, щавелевая);

- витамины (B₁, B₂, B₃, B₆, PRD, E, C);

- металлы и микроэлементы (натрий, калий, кальций, магний, фосфор, сера, железо, цинк, марганец, медь, алюминий, бор, барий, кремний, стронций, литий);

- вода.

«Оводорин®» (сироп) производится в виде смеси сгущенного экстракта (геля) мицелия вешенки (штамм 1137, ВКПМ, F-819) и сиропа фруктозы, лимонной кислоты, бензоата натрия, дигидро-квертецина и воды.

Механизм действия «Оводорин®» обусловлен его антиоксидантной и мембранопротективной активностью, влиянием на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях, способностью изменять скорость митоза и апоптоза. «Оводорин®» (сироп) содержит дигидрокверцетин, причем этот мощный антиоксидант не просто добавлен в раствор, а встроен в молекулярные структуры экстракта мицелия вешенки. Благодаря такому составу препарат обладает выраженным антиатерогенным действием и среди препаратов на основе природного сырья является одним из самых современных средств профилактики и лечения атеросклероза. Препарат обладает выраженным гепатопротекторным действием, а также противоопухолевой активностью.

Фармакологическая группа: общеукрепляющие средства.

Фармакокинетика. При пероральном введении препарат определяется в плазме крови на протяжении 24 часов. Время достижения максимальной концентрации составляет 0,45-0,50 часа. Максимальная концентрация при дозах 400-500 мг - 3,5-4,0 мкг/мл.

Фармакодинамика. Обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным действием, противоопухолевой активностью, способностью активировать синтез белков, процессы восстановления и заживления тканей, подавлять грибковую, бактериальную и вирусную инфекцию, имеет специфические фармакологические активности, в том числе бронхолитическую, антигипертензивную, интерлейкин-индуцирующую, анальгетическую, антиульцерогенную, гиполипидемическую и гепатопротективную.

Известные показания к применению: астенический синдром различного генеза, первичный и вторичный иммунодефицит, активные воспалительные процессы любой локализации, хронические гепатиты и цирроз печени; в качестве препарата сопровождения в комплексном лечении злокачественных новообразований и больных туберкулезом легких, грибковой и персистирующей вирусной инфекции.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов, беременность, кормление грудью.

Препарат хранится в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше +25 С.

3.2 Клиническая апробация «Экстракта мицелия вешенки» (гель) у больных раком молочной железы 2-3А стадий

Исследования проведены на базе РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь под руководством академика Путырского Л.А.

Целью исследования являлось изучение влияния препарата ЭМВ (гель) на состояние больных раком молочной железы и результатов комбинированной терапии с применением ЭМВ.

Характеристика пациентов. Эффективность лечения с применением препарата ЭМВ (гель) совместно с полихимиотерапией (ПХТ) оценивалась по двум группам больных раком молочной железы 2-3А стадий (по 22 пациента в каждой группе).

Режим дозирования. Всем пациентам были проведены 3 курса полихимиотерапии по схеме ANVB (доксорубицин, навельбин) через каждые 21-28 дней. С первого дня ПХТ и далее в течение 20 дней

пациенты получали препарата ЭМВ (гель) в дозах: 1-й курс ПХТ по 300 мг в день, 2-й курс по 150 мг/день, 3-й курс по 50 мг в день.

Результаты исследования

В результате проведенного исследования отмечено, что больные основной группы субъективно легче переносили курсы полихимиотерапии, ощущая меньшую слабость, потливость, меньшую потерю аппетита. Их жизненный тонус оставался высоким, они чаще выходили на прогулки, были контактнее в общении, имели лучшее настроение.

Прием препарата ЭМВ (гель) способствовал снижению токсичности полихимиотерапии. Было установлено, что в основной группе в 4 раза реже отмечалось уменьшение количества тромбоцитов ниже показателей нормы, в 2 раза реже была рвота, почти в 2 раза реже отмечалось полное выпадение волос (алопеция). При этом отмечалось, что волосы у женщин в основной группе начинали выпадать чаще всего в период, когда они прекращали принимать экстракт между вторым и третьим курсами полихимиотерапии.

Посттерапевтические изменения в опухоли оценить было сложно из-за небольшого количества больных в сравнительных группах, однако можно заметить, что в основной группе у 2 больных имелись изменения 3 степени (более выраженное повреждение опухолевых клеток), чего не наблюдалось в контрольной группе.

Выводы:

- препарат ЭМВ (гель) в исследуемых дозах (по 300 мг в сутки 20 дней, перерыв 1 месяц, по 150 мг в сутки 20 дней, перерыв 1 месяц, по 50 мг в сутки 20 дней) хорошо переносится больными и не вызывает никаких побочных реакций;

- препарат ЭМВ (гель) субъективно улучшает переносимость больными курсов полихимиотерапии: они ощущают меньшую слабость, потливость, меньшую потерю аппетита, их жизненный тонус оставался высоким;

- препарат ЭМВ (гель) положительно влияет на состояние иммунной системы больных раком молочной железы во время проведения курсов полихимиотерапии. Он повышает активность клеточного звена иммунной системы, показатели фагоцитоза, повышает антителообразование;

- прием препарата ЭМВ (гель) одновременно с противоопухолевыми препаратами снижает частоту алопеции у больных раком молочной железы почти в 2 раза;
- проведение курсов полихимиотерапии в сочетании с ЭМВ (гель) уменьшает частоту диспептических расстройств у больных;
- ЭМВ снижает гематотоксичность противоопухолевых препаратов.

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что применение препарата ЭМВ (гель) в качестве «препарата сопровождения» при полихимиотерапии онкологических больных повышает эффективность проводимого лечения и существенно снижает побочные явления.

3.3 Изучение влияния «Экстракта мицелия вешенки» (гель) на иммунологическую реактивность больных раком молочной железы 2-3А стадии на этапе неoadъювантной полихимиотерапии

Исследования проведены на базе РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь под руководством академика Путырского Л.А.

Целью исследования являлось определение характера действия препарата ЭМВ (гель), как средства сопровождения при неoadъювантной полихимиотерапии (НПХТ), на иммунологический статус (ИС) больных раком молочной железы (РМЖ).

Характеристика пациентов. В исследование были включены 30 женщин в возрасте около 50 лет с инфильтрирующей карциномой молочной железы. При изучении влияния препарата ЭМВ (гель) на иммунологическую реактивность больных раком молочной железы 2-3А стадии на этапе неoadъювантной полихимиотерапии эффективность лечения оценивалась по двум группам больных (по 15 пациентов в каждой группе).

Режим дозирования. Всем пациентам были проведены 3 курса полихимиотерапии по схеме ANVB (доксорубин, навельбин) через каждые 21-28 дней. С первого дня ПХТ и далее в течение 20 дней пациенты получали препарат ЭМВ (гель) в дозах: 1-й курс ПХТ по 300 мг в день, 2-й курс по 150 мг/день, 3-й курс по 50 мг в день.

Результаты исследования

В таблице 1 представлены сведения о частоте токсических реакций после 1 -го курса ПХТ у больных контрольной группы и у больных, принимавших препарат ЭМВ (гель) в ходе комплексного лечения.

Таблица 1- Сведения о частоте токсических реакций после 1 -го курса ПХТ

Вид токсичности	Наличие токсических реакций у пациентов контрольной группы (ПХТ), %				Наличие токсических реакций у пациентов основной группы (ПХТ + ЭМВ), %			
	Дни после ПХТ				Дни после ПХТ			
	5	10	15	20	5	10	15	20
Нейтропения	50	33	17	0	43	21	0	0
Тромбоцитопения	83	17	8	0	71	9	0	0
Гемоглобин	91	33	0	0	67	8	0	0
Рвота	83	8	8	0	75	6	0	0
Мукозит	83	17	0	0	66	13	0	0
Нейротоксичность	92	8	0	0	91	0	0	0
Кардиотоксичность	92	25	0	0	75	0	0	0
Алопеция	8	25	67	67	9	0	0	0
Биллирубинемия	91	8	0	0	93	0	0	0
Протеинурия	100	0	0	0	98	0	0	0

Было установлено, что в группе пациентов, получавших на фоне химиотерапии препарат ЭМВ (гель), к второму-третьему курсу химиотерапии отмечается положительная динамика в изменении иммунологических показателей, а именно, повышается активность элементов клеточного звена иммунной системы: Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, Т-хелперов, улучшаются показатели фагоцитоза.

Все это свидетельствует об уменьшении депрессии иммунной системы, вызванной цитостатиками, на фоне приема препарата ЭМВ (гель) и уменьшении сроков восстановления иммунологических показателей.

Установлено влияние препарата ЭМВ (гель) на гуморальное звено иммунитета. Установлено, что количество Ig A не изменяется, а количество Ig G и Ig M повышается ко второму курсу химиотерапии.

Указанные изменения свидетельствуют об активации процесса антителообразования под воздействием препарата ЭМВ (гель), что, в свою очередь, способствует усилению противовирусной защиты организма. У пациентов, получивших препарат ЭМВ (гель) на фоне химиотерапии, отмечается уменьшение уровня лейкопении, тромбоцитопении, алопеции и билирубинемии по сравнению с показателями контрольной группы пациентов.

Суммируя данные статистического анализа, можно выделить наиболее характерную динамику со стороны иммунной системы в ходе НПХТ по схеме ANVB с включением в лечебный процесс препарата ЭМВ (гель):

- значительный рост количества В-лимфоцитов ко 2-му блоку НПХТ, далее достоверное их снижение к 3-му блоку до исходного уровня;

- достоверное увеличение количества Т-супрессоров ко 2-му блоку НПХТ при некотором их снижении, но не до исходных значений, к 3-му блоку;

- усиление биосинтеза иммуноглобулинов классов G, M с гиперпродукцией JgG к 3-му блоку;

- значительное увеличение концентрации ЦИК с патогенными свойствами после проведения очередного блока НПХТ с последующей нормализацией их содержания к началу очередного блока, что свидетельствует об эффективной элиминации продуктов распада опухолевых клеток в присутствии ЭМВ;

- функциональная активность нейтрофилов, в частности, их поглотительная функция, оставалась достаточно высокой в ходе лечения, рост этого показателя отмечался к 3-му блоку;

- интенсивность кислородзависимого метаболизма нейтрофилов снижалась до нижних границ нормы ко 2-му блоку и оставалась достоверно ниже нормы после 3-го, свидетельствуя о снижении резервных возможностей нейтрофилов.

Индивидуальный анализ динамики ИС больных с РМЖ в ходе НПХТ в присутствии экстракта гриба вешенки позволил выявить у 50% пациентов стимуляцию клеточного звена и у 50% - угнетение; стимуляцию фагоцитарной активности у 30% пациентов, а у 67% пациентов поглотительная активность фагоцитов увеличивалась при снижении их переваривающей способности; интенсивность

метаболизма нейтрофилов снижалась в 100% случаев. Гиперпродукция JgG, JgM наблюдалась в 100% случаев, в 84% случаев происходила гиперпродукция JgA, в 84% случаев – гиперпродукция ЦИК. Таким образом, влияние ЭМВ на динамику показателей ИС имеет индивидуальный характер.

Выводы

Полученные данные по динамике показателей клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев ИС при проведении НПХТ по схеме ANVB у больных раком молочной железы 2-3А стадии свидетельствуют о высокой антигенной нагрузке на иммунокомпетентные клетки и эффекторные звенья ИС больных.

Применение препарата ЭМВ (гель) при НПХТ обеспечивает восстановление иммунологических показателей, нормализацию иммунорегуляции, активацию эффекторных звеньев иммунной системы, направленных на ликвидацию опухолевого процесса, усиление элиминации продуктов распада опухолевых клеток.

Таким образом, применение препарата ЭМВ (гель) в качестве средства сопровождения при полихимиотерапии больных раком молочной железы выявило его выраженное иммунопротекторное и детоксицирующее действие.

Применение препарата ЭМВ (гель) при химиотерапии существенно увеличивает её эффективность, улучшает переносимость и снижает частоту и выраженность осложнений у онкологических больных.

3.4 Результаты клинического применения «Экстракта мицелия вешенки» (гель) у больных с лимфопролиферативными заболеваниями

Исследования проведены на базе Омской государственной медицинской академии под руководством д.м.н., профессора Голевцовой З.Ш.

Целью исследования явилась оценка возможности оптимизации с помощью Экстракта мицелия вешенки комплексной терапии хронических лимфопролиферативных заболеваний (ХППЗ), осложненных вторичным иммунодефицитом, развившимся на фоне основного заболевания и цитостатической терапии, а также его влияние на основные клинические и гематологические параметры основного заболевания, показатели иммунитета и тяжесть осложнений химиотерапии.

Характеристика пациентов. В исследования были включены 15 больных с ХЛПЗ в возрасте от 55 до 77 лет. У 60% больных диагностирована лимфома, у остальных В-ХЛЛ. Давность заболевания в среднем 3,5-4 года. Группа сравнения включала 19 больных. Полихимиотерапия (ПХТ) основного заболевания проводилась по программам COP, ChOP, CPфлударой, курсами по 5-7 дней, с перерывами между курсами в 14-28 дней. Каждый больной основной группы и группы сравнения получил 6 курсов ПХТ.

Режим дозирования. Препарат ЭМВ (гель) назначался больным 1 раз в сутки: во время курсов ПХТ в дозе 200 мг и в течение 7-14 дней после окончания курса ПХТ в дозе 100 мг.

Терапия сопровождения в основной группе больных не назначалась, в группе сравнения все больные получали стандартную терапию сопровождения, в том числе иммуномодуляторы, антимиотики, гепато- и кардиопротекторы.

Результаты исследований

У больных, включенных в исследование, имело место сочетание нескольких типичных для данной патологии синдромов:

1. интоксикационный (общая слабость у 86% больных, снижение аппетита у 80% больных, повышение температуры тела у 20% больных, похудение у 60% больных);

2. гиперпластический (увеличение периферических и внутриполостных лимфоузлов и печени у 47% больных, селезенки у 93% больных);

- анемический (бледность, головная боль, одышка у 27% больных).

Гематологические показатели до начала лечения характеризовались лейкоцитозом, относительным и абсолютным лимфоцитозом, некоторым снижением показателей красной крови и тромбоцитов. Иммунологические нарушения выражались в уменьшении показателей CD3, CD4, CD5, CD8, CD16, CD25, CD38, CD95, увеличении экспрессии HLDR, CD23.

В процессе комплексного лечения больных основной группы изменение общего состояния характеризовалось уменьшением синдрома общей интоксикации, что проявлялось в улучшении самочувствия больных, исчезновении головной боли, слабости, потливости, нормализации сна и температуры тела.

У больных основной группы на фоне комплексного лечения (ПХТ + препарат ЭМВ (гель)) без применения терапии сопровождения достоверно снизилось количество лейкоцитов (с 63 до 22),

лимфоцитов (с 91 до 71 %; абс. с 31 до 17). По иммунологическим показателям отмечено достоверное уменьшение CD4 абс. (с 2,63 до 1,53), CD5 абс. (с 4,72 до 2,32), CD19 (с 7,01 до 0,91), CD20 (с 9,7 до 5,28), CD23 (с 4,32 до 1,01), а также ИРИ (с 1,41 до 0,94) на фоне достоверного увеличения CD3 (с 11 % до 15%) и IgM (с 0,62 до 1,49).

Тенденция изменений в сторону нормализации в ходе лечения получена в отношении основных субпопуляций Т-лимфоцитов CD4 (с 2,63 до 1,53), CD8 (с 1,38 до 1,19), усиления естественной цитотоксичности CD16 (с 3 до 6%), апоптоза опухолевых клеток CD95 (с 0,19 до 0,44) и повышения фагоцитарной активности.

Установлено положительное влияние препарата ЭМВ (гель) на характер и частоту ремиссии, степень токсичности и переносимость химиотерапии, частоту и глубину лейкопении после химиотерапии больных с ХЛПЗ. Сведения об этих показателях представлены в таблице 1.

Таблица 1- Оценка влияния препарата ЭМВ (гель) на характер и частоту ремиссии

№	Эффект применения ПХТ		ПХТ + ЭМВ(п=15)	ПХТ(п=19)
1	Противоопухолевый эффект	Полная ремиссия	20,0%	10,5%
2		Частичная ремиссия	66,67%	52,6%
3		Стабилизация процесса	13,33%	26,3%
4		Прогрессирование процесса	0	10,5%
5	Степень токсичности	0-1	44,7%	31,6%
		2-3	53,3%	63,2%
		4	0	5,3%
6	Переносимость ПХТ по 10-бальной системе		7	2-3
7	Частота лейкопении после ПХТ		13,3%	31,6%
∞	Глубина лейкопении после ПХТ		3,5±0,4x10 ^л ^п	1,7±0,3x10 ^л ^п

Из представленных данных видно, что у пациентов, получавших ПХТ в комплексе с препаратом ЭМВ (гель), чаще развивались ремиссии, не было прогрессирования болезни, меньше были

клинические проявления токсичности ПХТ, лучше её переносимость, реже развивалась лейкогранулоцитопения, а её глубина (по количеству лейкоцитов) была существенно меньше, чем у пациентов, получавших ПХТ без препарата ЭМВ (гель).

Частота инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов основной группы и группы сравнения представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Частота инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов

Виды осложнений, показатели	Частота развития осложнений при ПХТ (%), (M±t)	
	ПХТ + ЭМВ (n= 15)	ПХТ (n=19)
ОРЗ	13,3±7,2	15,8±3,6
Ангины	6,67 ±5,4	10,5±3,3
Острые бронхиты	13,3±7,2	26,3 ±4,5
Пневмонии	20,0 ±8,7	36,8 ±4,8
Прочие инфекционные осложнения	13,3±7,2	21,1 ±4,1
Количество вынужденных госпитализаций за 0,5 года на 1 больного	0,57 ±0,05	1,75 ±0,05*
Количество койко-дней за 0,5 года на 1 больного	7,82 ±0,29	19,95 ±0,26*

Примечание: * - различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Из таблицы следует, что у больных, получавших ПХТ в комплексе с препаратом ЭМВ (гель), частота инфекционно-воспалительных осложнений была ниже, чем в группе сравнения, что можно расценить как доказательство иммунопротективной роли препарата ЭМВ (гель) у пациентов с ХЛПЗ на фоне ПХТ.

Исследуемый препарат в указанной выше суточной дозе хорошо переносился больными, за весь период наблюдения не зарегистрировано случаев осложнений, побочных эффектов и аллергических реакций, связанных с приемом препарата ЭМВ (гель).

Выводы

В результате проведенных исследований доказана высокая биологическая активность препарата ЭМВ (гель) при полихимиотерапии у больных ХЛПЗ, выраженная в уменьшении миелотоксичности, повышении эффективности и лучшей переносимости процедуры, а также в снижении количества инфекционно-воспалительных осложнений.

3.5 Клиническое исследование гиполипидемической активности «Экстракта мицелия вешенки» (гель)

Исследования выполнены на базе Научно-исследовательского центра ММА им. Сеченова, в лаборатории клинической фармакологии на базе ГКБ № 23 г. Москвы под руководством д.м.н., профессора А.К. Стародубцева.

Цель исследования. Оценка гиполипидемической активности (свойств) препарата ЭМВ (гель) у больных с гиперлипидемией II А и II Б типов.

Характеристика пациентов. В исследование были включены больные гиперлипидемией (ГЛП) II А и II Б типов в количестве 14 человек. Под наблюдением находились 14 больных (6 мужчин и 8 женщин), из которых у 9 отмечался II А тип и у 5 — II Б тип гиперлипидемии. Возраст больных - от 29 до 65 лет.

Режим дозирования. Препарат ЭМВ (гель) назначали однократно в сутки в дозе 100 мг. Курс монотерапии - 30 дней.

Приём препарата: 1 раз в день утром за 20 мин до завтрака по 100 мг геля, предварительно растворённого в 100 мл кипячёной охлажденной воды.

Результаты исследования

В таблице 1 представлена динамика биохимических показателей крови больных с ГЛП на фоне применения препарата ЭМВ (гель).

Полученные результаты, свидетельствуют о том, что препарат ЭМВ (гель) проявляет выраженную липидрегулирующую активность, обеспечивающую снижение содержания в крови триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и

очень низкой плотности, в сочетании с повышением содержания холестерина липопротеидов высокой плотности .

Таблица 1 - Динамика биохимических показателей крови больных с ГЛП на фоне применения препарата ЭМВ (гель).

Показатели	Исходные значения	Через 2 недели	Через 3 недели	Через 4 недели
Билирубин общ. мкмоль/л	13,23 ± 0,57	12,03 ± 0,58	0,22 ± 0,48* p < 0,05	10,2 ± 0,47* p < 0,05
Билирубин прямой мкмоль/л	2,57 ± 0,75	2,32 ± 0,14	2,22 ± 0,1	2,22 ± 0,112
Билирубин не прямой мкмоль/л	10,66 ± 0,94	9,71 ± 0,89	8,0 ± 0,46	7,99 ± 0,4* p < 0,05
АлАТ, ед/л	32,5 ± 4,4	21,2 ± 2,9	18,66 ± 1,78* p < 0,05	20,55 ± 3,09
АсАТ, ед/л	34,5 ± 1,63	24,9 ± 2,61* p < 0,05	18,89 ± 1,78* p < 0,01	22,33 ± 3,09* p < 0,05
КФК, ед/л	112,22 ± 11,1	73,33 ± 10,64	82,45 ± 6,8	45,22 ± 5,95* p < 0,01
ЩФ, ед/л	121,83 ± 13,79	119,22 ± 6,07	120,5 ± 17,56	130,5 ± 15,41
Глюкоза, ммоль/л	5,47 ± 0,34	5,71 ± 0,37	5,27 ± 0,48	5,04 ± 0,21
Холестерин общ. ммоль/л	6,67 ± 0,33 N 3,9 - 5,9	6,53 ± 0,28	6,03 ± 0,3	5,33 ± 0,25* p < 0,05
ХСЛПНП, ммол/л	4,54 ± 0,2	4,52 ± 0,35	3,41 ± 0,31* p < 0,05	3,21 ± 0,15* p < 0,01
ХСЛПОНП ммол/л	0,80 ± 0,05	0,68 ± 0,1	0,82 ± 0,07	0,61 ± 0,04* p < 0,05
ХСЛПВП ммол/л	1,32 ± 0,09	1,39 ± 0,08	1,53 ± 0,15	1,59 ± 0,23
Триглицериды ммоль/л	1,76 ± 0,08	1,49 ± 0,14	1,58 ± 0,09	1,35 ± 0,09* p < 0,05

* - достоверность различий с исходными значениями

В то же время препарат не оказывает отрицательного влияния на активность ферментов АлАТ, АсАТ, КФК и уровень билирубина. Более того, отмечена тенденция к снижению этих показателей. Не выявлено отрицательного действия препарата ЭМВ (гель) на активность щелочной фосфатазы (ЩФ) и на содержание глюкозы в крови.

Таким образом, препарат ЭМВ (гель) в дозе 100 мг в сутки проявляет выраженную липидрегулирующую активность и не оказывает гепатотоксического действия.

Выводы

Применение препарата ЭМВ (гель) у больных с II А и II Б типами ГЛП оказывает заметное гиполипидемическое действие, заключающееся в снижении через 4 недели общего холестерина на 20,2%, триглицеридов на 23,3%, холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности на 29,3%. Отмечена тенденция к повышению антиатерогенных липопротеидов высокой плотности на 20,4%.

Холестериновый коэффициент атерогенности начал снижаться уже через 2 недели, а через 4 недели уменьшился на 27,9%.

Прием препарата ЭМВ (гель) в течение 30 дней не оказал отрицательного влияния на содержание в крови больных билирубина, АлАТ, АсАТ, КФК, ЩФ и глюкозы.

Препарат ЭМВ (гель) хорошо переносился больными. Отрицательного влияния на данные общеклинического обследования больных (осмотр, АД, ЭКГ, общий анализ крови, мочи и т.д.) не отмечено.

Препарат ЭМВ (гель) обладает пролонгированным действием.

3.6 Оценка антиатерогенного действия «Экстракта мицелия вешенки» (гель)

Исследования выполнены в НИИ атеросклероза РАЕН под руководством д.б.н. А.Н. Орехова.

Начальным этапом формирования атеросклеротических поражений сосудов на клеточном уровне является избыточное накопление внутриклеточных липидов, главным образом, холестерина и его эфиров. Сыворотки крови людей, страдающих атеросклерозом

магистральных артерий или предрасположенных к данному заболеванию, способны вызывать накопление внутриклеточного холестерина в культуре клеток моноцитов-макрофагов человека, то есть обладают атерогенными свойствами. Степень накопления внутриклеточного холестерина в клетках моноцитов-макрофагов человека характеризует атерогенные свойства сыворотки крови.

Целью исследования являлась оценка прямого антиатерогенного действия препарата ЭМВ (гель) по изменению атерогенности сыворотки крови больных после его приёма.

Характеристика пациентов. Исследование выполнено на 4-х добровольцах женщинах, возраст 47-61 год, без признаков атеросклероза.

Методика исследования. Использовали клеточную модель в виде культуры моноцитов, выделенных из крови добровольцев. Кровь забирали до приема и через 2 и 6 час после приёма препарата ЭМВ (гель). Атерогенность сыворотки оценивали по степени накопления внутриклеточного холестерина.

Режим дозирования. Препарат ЭМВ (гель) принимали однократно по 100 мг, предварительно растворив в 100 мл кипячёной воды, охлажденной до комнатной температуры.

Результаты исследования

Препарат ЭМВ (гель) в дозе 100 мг обладает антиатерогенным действием, что проявляется в снижении атерогенности сыворотки крови на 15% через 6 часов после однократного приёма.

Антиатерогенный эффект сохраняется длительное время после однократного приёма препарата ЭМВ (гель).

3.7 Клиническая апробация «Экстракта мицелия вешенки» (гель) у больных с метаболическим синдромом, осложненным жировым гепатозом и стеатогепатитом

Исследования проводили на базе Омской государственной медицинской академии на кафедре пропедевтики внутренних болезней под руководством д.м.н., профессора З.Ш. Голевцовой.

Метаболический синдром (МС) - заболевание, в основе которого лежит наследственно детерминированное нарушение обмена жиров, белков и углеводов. МС характеризуется сочетанием висце-

рального ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии, инсулинорезистентности и определяет раннее развитие атеросклероза, сахарного диабета, стеатоза печени, жирового гепатита и высокий риск сосудистых катастроф.

Сочетание дислипидемии с синдромом цитолиза и внутрипеченочного холестаза исключает назначение статинов и фибратов, так как может привести к трансформации жирового гепатита в цирроз печени.

У больных с МС нередко наблюдается сочетание таких функциональных расстройств, как гиперхолестеринемия (увеличение содержания атерогенных фракций липопротеидов низкой и очень низкой плотности и триглицеридов, снижение уровня антиатерогенных липопротеидов высокой плотности) со стеатозом печени и стеатогепатитом, синдромом цитолиза и внутрипеченочного холестаза (гиперферментемия с повышением активности АлАТ, АсАТ, щелочной фосфотазы и ГГТ). Всё это ограничивает назначение статинов и других препаратов, снижающих уровень холестерина, так как может привести к трансформации жирового гепатоза в стеатогепатит и цирроз печени. Более того, применение статинов противопоказано при заболеваниях печени и стойком повышении активности трансаминаз.

Целью исследования являлась оценка влияния препарата ЭМВ (гель) на липидный и углеводный обмен, основные клинические и биохимические параметры синдрома цитолиза и внутрипечёночного холестаза и выявление возможности оптимизации гиполипидемической терапии.

Предполагается, что использование препарата ЭМВ (гель), способного снижать уровень холестерина, атерогенных фракций липопротеидов, триглицеридов и обладающего гепатопротекторным эффектом, позволит оптимизировать лечение больных с метаболическим синдромом.

Характеристика пациентов. В исследование было включено 30 больных с метаболическим синдромом с артериальной гипертензией, дислипидемией, синдромом цитолиза и внутрипеченочного холестаза в возрасте от 35 до 72 лет.

Режим дозирования. Препарат ЭМВ (гель) пациентам назначали 1 раз в сутки (утром натощак за 1 час до еды) в дозе 100 мг в

течение 21 дня. Оценку состояния пациентов проводили сразу после лечения и через 2 месяца после его окончания.

Дополнительные гепатопротекторы и гиполипидемические средства больным в ходе лечения не назначались.

Результаты исследования

Результаты клинической апробации препарата ЭМВ (гель) представлены в таблице 1.

Таблица 1 -Динамика показателей липидного и углеводного обмена, биохимических маркеров цитолиза в процессе лечения препаратом ЭМВ (гель) у больных с метаболическим синдромом

Показатели	Исходные значения	После лечения	Через 2 месяца после лечения	Показатели нормы
ХС общий, м моль/л	6,47 ± 0,65	6,06 ± 0,91	5,42 ± 0,64	5,42±0,64
ХС ЛПНП, м моль/л	4,71 ± 0,66	4,06 ± 0,93	3,35 ± 0,69	3,4 ± 0,7
ХС ЛПВП, м моль/л	0,85 ± 0,22	1,1 ± 0,28	1,26 ± 0,29	1,6 ± 0,3
ТГ, ммоль/л	2,9 ± 0,56	1,84 ± 0,97	2,51 ± 0,63	1 ± 0,63
Глюкоза крови, м моль/л	5,41 ± 0,91	5,22 ± 0,66	5,65 ± 0,73	4,7 ± 0,4
Билирубин общ. мкмоль/л	16,79 ± 7,95	15,8 ± 7,25	15,98 ± 5,87	8,5 - 20,5
АлАТ, ммоль/л	1,12 ± 0,28	0,43 ± 0,27	0,41 ± 0,15	0,45
АсАТ, ммоль/л	0,61 ± 0,17	0,39 ± 0,16	0,34 ± 0,11	0,44
ЩФ (МЕ/л)	199,22 ± 98,59	158,84 ± 60,78	158,1 ± 65,1	До 290
ГГТ (МЕ/л)	85,61 ± 23,59	47,48 ± 24,78	42,62 ± 23,55	7 - 5 0
Количество компонентов МС	4,33 ± 0,72	2,7 ± 0,48	2,25 ± 0,7	0 - 2

Результаты данного исследования показали высокую гиполипидемическую и гепатопротекторную активность препарата ЭМВ (гель), а именно:

- уровень ЛПНП снизился на 13,8% непосредственно после лечения и на 28,8% через 2 месяца после окончания курса;
- уровень ЛПВП увеличился на 29,4% и 48,2%, соответственно;

- уровень ТГ снизился на 36,5% и 13,4%, соответственно;
- активность ферментов снизилась: АлАТ - на 61,6 и 63,3%, АсАТ - на 36 и 44,2%,

ЩФ - на 20,1 и 20,2%, ГГТ - на 44,7 и 49,4%, соответственно, по отношению к исходным показателям в группе.

Исследуемый препарат ЭМВ (гель) в указанной дозе хорошо переносился больными, за весь период наблюдения не зарегистрировано случаев осложнений, побочных эффектов и аллергических реакций.

Выводы.

1. Применение препарата ЭМВ (гель) в дозе 100 мг в сутки у больных с метаболическим синдромом, осложнённым жировым гепатозом и стеатогепатитом, приводило к нормализации липидного обмена, восстановлению функционального состояния печени и к существенному снижению выраженности симптомов основного заболевания.

2. Препарат ЭМВ (гель) способен оказывать выраженное антиоксидантное действие, обеспечивающее подавление «кислородного стресса» в организме и клетках печени, как за счёт содержащихся в препарате антиоксидантов, так и путём активации ферментов антиокислительной системы организма.

3. При лечении больных с гиперлипидемией препарат ЭМВ (гель) в дозе 100 мг в сутки проявляет выраженную липидрегулирующую активность, оказывая гепатопротекторное действие.

3.8 Клиническая апробация «Экстракта мицелия вешенки (гель) у больных с хроническим вирусным гепатитом

Исследования проводили на базе Омской государственной медицинской академии на кафедре пропедевтики внутренних болезней под руководством д.м.н., профессора З.Ш. Голевцовой.

Тип исследования: пилотное, открытое, проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование IV фазы (пострегистрационное) с целью изучения возможностей расширения показаний к применению лекарственного средства.

Целью исследования являлось определение возможности оптимизации комплексной терапии хронического вирусного гепатита с помощью препарата ЭМВ (гель).

Характеристика пациентов. В программу включены 34 амбулаторных пациента в возрасте 12-18 лет с ХВГ, наблюдаемые в детском поликлиническом центре (ГКМБ №1, инфекционный стационар). Средний возраст детей составил 14,1 ± 0,54 лет, из них 64,7% - мальчики.

Среди принимавших участие в исследовании были дети с хронической моно- и микст-ВГС-инфекцией.

Морфологически у детей, больных ВГС, наблюдалась преимущественно низкая (67,6%), реже умеренная (32,4%) активность патологического процесса в печени и слабо выраженный фиброз (1-2 стадия) - (88,2%). Все пациенты находились в фазе репликации вируса.

Продолжительность заболевания до начала лечения в исследуемых группах составляла: до 5 лет - 12 больных, до 10 лет - 21, больше 10 лет - 1.

38,2% пациентов имели в качестве сопутствующей патологии онкогематологические заболевания в фазе длительной ремиссии.

Режим дозирования. Препарат ЭМВ (гель) назначали по 100 мг в виде водного раствора утром натощак за один час до приема пищи 1 раз в сутки. Такая дозировка назначена 12 детям. 10 детям назначена максимальная доза по 150 мг в сутки.

Длительность терапии 21 день, у одного ребенка - 28 дней. Во всех случаях назначенная дозировка сохранялась на протяжении всего курса лечения. Различия были связаны с возрастом пациентов и наличием сопутствующей патологии.

Схема программы включала три визита к врачу (первый — до начала лечения, второй – после окончания курса лечения, то есть через 3-4 недели от начала лечения, третий через 1-2 месяца после завершения курса приема исследуемого препарата).

Задачи исследования:

- оценка влияния препарата ЭМВ (гель) на характер клинического течения вирусного гепатита у детей и подростков и динамику биохимических показателей крови.

- оценка влияния препарата ЭМВ (гель) на уровень сывороточных цитокинов и дифференцировочных антигенов у

больных с ХВГ.

- выявление возможных нежелательных эффектов препарата ЭМВ (гель) при его применении.

Критерии оценки эффективности. Эффективность лечения оценивали по динамике клинических признаков заболевания:

- выраженность астено-вегетативного синдрома (головная боль, утомляемость, раздражительность, нарушение сна, сухость кожи);

- выраженность диспепсического синдрома (отрыжка, снижение аппетита, изжога, тошнота, вздутие живота, запоры или поносы);

- выраженность абдоминального синдрома (боли в эпигастрии);

- цвет кожных покровов (желтушный, бледный);

- наличие внепеченочных проявлений (телеангиоэктазия, капиллярит, печеночные ладони, боли в суставах);

- выраженность геморрагического синдрома (кровоточивость десен, носовые кровотечения, увеличение печени и селезенки).

- изменение гематологических показателей (билирубин, активность трансаминаз, уровень цитокинов, содержание дифференцировочных антигенов).

Результаты исследования

Полученные результаты обследования больных с ХВГ до назначения лечения свидетельствуют, что в условиях активной персистирующей вирусной инфекции отмечается недостаточная активация системы иммунитета, что выражается отсутствием значимых сдвигов в системе интерферонов и дисбалансом системы цитокинов.

Динамика клинических симптомов в процессе лечения и последующего наблюдения в основной группе больных представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Динамика клинических симптомов основной группы больных в процессе лечения и последующего наблюдения

Симптомы и синдромы	Визиты					
	1		2		3	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Астено-невротический						
Головная боль	11	50,0	9	40,9	3	13,6
Слабость, утомляемость	19	86,4	14	63,6	5	22,7
Раздражительность	8	36,4	6	27,2	3	13,6
Бледность кожи	19	86,4	13	59,1		27,3
Сухость кожи	2	9,1	2	9,1	2	9,1
Абдоминальный						
Боли в правом	17	77,3	9	40,9	4	18,2
Диспепсический						
Снижение аппетита	18	52,9	4	18,2	2	9,1
Тошнота, отрыжка, изжога	13	59,1	5	22,7	2	9,1
Запоры	4	18,2	4	18,2	3	13,6
Поносы	1	4,5	2	9,1	1	4,5
Гепатомегалии	10	45,4	9	40,9	5	22,7
Спленомегалия	4	18,2	4	18,2	4	18,2
Геморрагический						
Кровоточивость десен	1	4,5	0	0	1	4,5
Носовые кровотечения	2	9,1	0	0	0	0
Экхимозы	5	22,7	3	13,6	1	4,5
Внепеченочные проявления						
Ожирение	2	5,9	2	5,9	2	5,9
Капилляриты	12	54,5	12	54,5	12	54,5
Телеангиоэктазии	4	18,2	4	18,2	4	18,2
Печеночные ладони	7	31,2	7	31,2	7	31,2

Из представленных данных видно, что в процессе лечения симптомы интоксикации (слабость, головная боль, недомогание, утомляемость) имели тенденцию к снижению и были достоверно ниже при третьем визите в сравнении с первым.

Диспепсические симптомы имели аналогичную тенденцию. Болезненность в правом подреберье достоверно реже выявлена при

третьем визите. Выявлено выраженное уменьшение бледности кожных покровов (86,4 - 59,1 – 27,3% соответственно). Наличие капиллярита, телеангиоэктазий, пальмарной эритемы наблюдалось с прежней частотой.

Достоверных различий в частоте выявления гепатомегалии не отмечено, хотя у ряда больных определенная тенденция к уменьшению размеров печени имела место. Спленомегалия выявлялась с прежней частотой, только у 1 больного документировано уменьшение ее размеров.

Способность к продукции ИФН- γ у большинства пациентов (61,9%) к моменту взятия в исследование была сниженной. Повышение значений индуцированного ИФН- γ наблюдалось реже (33,3%). При втором визите повышение способности клеток к продукции ИФН- γ отмечалось у 52,9% больных. Однако у части пациентов (35,3%) наблюдалось снижение значений индуцированного показателя ИФН- γ . При третьем визите по сравнению с первым и со вторым снижением уровней индуцированного ИФН- γ наблюдалось более, чем у половины больных (53,8-53,8%) соответственно, повышение же отмечалось реже с нарастающей тенденцией от второго визита к третьему (15,4-30,8%).

Полученные данные показали, что применение препарата ЭМВ (гель) оказало положительное влияние на клинические симптомы болезни, в частности, на уменьшение астеновегетативных проявлений, таких как головная боль, слабость, снижение аппетита. Исходно невысокие показатели активности ферментов, присущие большинству больных с ХВГ, не позволили получить достоверную информацию о влиянии препарата ЭМВ (гель) на деструктивные процессы в печени, отражаемые активностью АлАТ и АсАТ.

Из изученного спектра субпопуляций лимфоцитов достоверно сниженным оказалось количество лимфоцитов с рецептором к ИЛ-2 (CD25).

Сделано предположение, что снижение относительного количества CD25 с одной стороны, может свидетельствовать о миграции лимфоцитов в ткань печени или может косвенно отражать уменьшение антигенной стимуляции вследствие снижения вирусной нагрузки в процессе лечения. Вместе с тем, влияния препарата на процессы апоптоза нами не отмечено, о чем свидетельствует

отсутствие динамики со стороны лимфоцитов с рецептором к Fas-антигену (CD95).

Наибольшие изменения отмечены при изучении содержания цитокинов в сыворотке крови, особенно ИЛ-1 β и ИЛ-4. В частности, наблюдалось усиление продукции ИЛ-1 β у лиц с изначально низким содержанием его в крови и, наоборот, снижение исходно высоких уровней ИЛ-1 β сразу после окончания приема препарата. В отношении ИЛ-4 аналогичная тенденция установлена в группе больных с высокой концентрацией ИЛ-4. У лиц с низкой концентрацией ИЛ-4 значимого повышения его концентрации не происходило. Параллельно у половины больных возрастала способность клеток к продукции ИФН- γ .

Известно, что длительная циркуляция высоких уровней цитокинов в крови приводит к изменению поверхности мембран ИКК, нарушению их рецепторных структур, неадекватному иммунному ответу и пролонгированию воспалительного процесса в печени. Снижение концентрации цитокинов свидетельствует о истощении резервов ИС и является неблагоприятным в плане как элиминации вируса, так и прекращения воспаления. Именно в этих условиях, нами отмечено влияние препарата ЭМВ (гель) на продукцию и баланс цитокинов, циркулирующих в крови.

Таким образом, механизм действия препарата ЭМВ (гель) реализуется посредством изменения эндогенной продукции интерлейкинов воспалительного и противовоспалительного характера, особенно ИЛ-1 и ИЛ-4, то есть исследуемый препарат ЭМВ (гель) может рассматриваться в качестве иммунокорректора.

Выводы:

1. Результаты обследования больных с ХВГ до включения в комплекс лечения препарата ЭМВ (гель) свидетельствуют, что в условиях активной противовирусной терапии на фоне персистирующей вирусной инфекции сохраняется недостаточная активность иммунитета, что выражается отсутствием значимых сдвигов в системе интерферонов и дисбалансом продукции цитокинов. Цитокиновый профиль обследованных детей характеризовался повышенными уровнями сывороточного ИЛ-1 β и ИЛ-4 по сравнению с контролем, что сочеталось с тенденцией к повышению сывороточного уровня ФНО- α .

2. Использование препарата ЭМВ (гель) у больных с хроническим

гепатитом оказывает позитивное влияние на клинические проявления заболевания. В процессе лечения симптомы интоксикации, диспепсические симптомы значительно уменьшились: головная боль - с 50 до 40,9%, утомляемость - с 86,4 до 63,6%, раздражительность - с 36,4 до 27,2%, сниженный аппетит - с 52,9 до 18,2%.

3. На фоне комплексной терапии с использованием препарата ЭМВ (гель) исчезла пальпаторная болезненность в правом подреберье, уменьшилась бледность кожных покровов (с 86,4 до 27,3%). Выраженность капиллярита, телеангиоэктазии, пальмарной эритемы практически не изменилась, не отмечено также достоверных различий в частоте гепатомегалии, хотя у ряда больных имела место тенденция к уменьшению размеров печени.

4. Прием препарата ЭМВ (гель) оказывает положительное влияния на баланс цитокинов провоспалительной и противовоспалительной направленности, в частности, достоверно повысилась активность ИЛ-1 β (у 64,7%), ИЛ-4 (у 58,8%) и ФНО- α (у 37,5%). Отмечено также повышение способности клеток к продукции интерферона- γ у 52,9% лиц.

5. Стимулирующий эффект препарата ЭМВ (гель) отмечен у лиц со сниженной функцией иммунокомпетентных клеток в отношении продукции интерлейкинов, у лиц с гиперпродукцией интерлейкинов выявлен ингибирующий эффект исследуемого препарата.

6. Позитивные сдвиги в клиническом течении заболевания и в продукции цитокинов были достоверно более выраженными через 4-8 недель после окончания 30-дневного курса лечения исследуемым препаратом, чем непосредственно после окончания лечения исследуемым препаратом.

7. Препарат ЭМВ (гель) в рекомендованной фирмой-изготовителем суточной дозе хорошо переносился больными. Побочных эффектов, аллергических реакций на прием препараты выявлено не было.

8. Полученные результаты позволяют рекомендовать широкое использование препарата ЭМВ (гель) в качестве иммунокорректора в комплексной терапии хронических вирусных гепатитов у детей по следующей схеме: 100 мг ежедневно утром натощак за 1 час до еды в течение 30 дней с повторными курсами через 2-3 месяца по 10 дней в индивидуально подобранной дозе (100 или 50 мг 1 раз в

день) в зависимости от выраженности клинических и биохимических симптомов заболевания.

3.9 Коррекция состояния больных сахарным диабетом 2 типа

Исследования выполнены на клинических базах Ижевской Государственной медицинской академии под руководством д.м.н., профессора Л.А. Лещинского.

У больных сахарным диабетом 2 типа наблюдаются нарушения липидного обмена, в частности, повышенный индекс атерогенности отмечали у 50% больных. В ряде случаев выявляются нарушения функции печени. Поэтому применение статинов и фибратов для нормализации липидного обмена ограничено. Основное значение при подборе препаратов для комбинированной терапии больных сахарным диабетом играет их профиль безопасности.

Целью исследования являлась оценка влияния препарата ЭМВ (гель) на общее состояние больных, основные показатели сердечно-сосудистой системы, биохимические показатели крови, характеризующие состояние углеводного и липидного обмена, а также гормонального профиля.

Характеристика пациентов и режим дозирования

В первую группу были включены 8 пациентов с сахарным диабетом 2 типа различной степени тяжести, получавшие препарат ЭМВ (гель) в промежутке между приемами пищи (за 1 час до еды), 3 раза в день в дозе 50 мг по следующей схеме: 1 день - 50 мг однократно, 2 день - 50 мг 2 раза в день, остальные 28 дней - 50 мг 3 раза в день.

Вторую группу составили 12 пациентов с сахарным диабетом 2 типа различной степени тяжести, получавшие препарат ЭМВ (гель) в дозе 100 мг по следующей схеме: 1 день - 100 мг однократно, 2 день - 100 мг 2 раза в день, остальные 28 дней - 100 мг 3 раза в день.

В третьей группе (10 пациентов) проводилась динамическая оценка влияния препарата ЭМВ (гель) на гормональный профиль женщин в возрасте до 35 лет, имеющих в анамнезе воспалительные заболевания репродуктивной системы. Курс составил 1 месяц.

Четвёртая группа (10 пациентов) – контрольная группа, в которую были включены пациенты с сахарным диабетом 2 типа у которых оценивали динамику суточного уровня сахара в крови.

Результаты исследования

Проведенные клинические исследования показали, что прием препарата ЭМВ (гель) в дозе 100 мг приводил к устойчивой нормализации артериального давления, оказывал положительное влияние на липидный и углеводный обмен, не изменяя при этом уровень содержания глюкозы в крови в течение дня. Препарат оказывал выраженное противовоспалительное действие.

Курсовое применение препарата ЭМВ (гель) женщинами детородного возраста (III группа) оказывало нормализующее действие на гормональный статус организма (по данным содержания уровней кортизола, эстрогена и гормонов щитовидной железы).

В течение 2 месяцев наблюдения за больными после отмены препарата ЭМВ (гель) отмечали дальнейшее улучшение общего состояния больных, уменьшение выраженности большинства клинических симптомов, нормализацию лабораторных и функциональных показателей.

3.10 Клиническая апробация «Экстракта мицелия вешенки» (гель) у больных с бронхиальной астмой, осложненной висцеральным микозом

Исследование проводилось на базе Омской государственной медицинской академии под руководством д.м.н., профессора Голевцовой З.Ш.

Тип исследования: пилотное, открытое, проспективное, рандомизированное, контролируемое исследование IV фазы (пострегистрационное) с целью изучения возможности расширения показаний к применению лекарственного средства.

Целью исследования являлось определение возможности оптимизации комплексной терапии бронхиальной астмы, осложненной грибковой суперинфекцией, с помощью препарата ЭМВ (гель), его влияние на выраженность бронхиальной обструкции, активность грибковой инфекции и характер клинического течения заболевания.

Характеристика пациентов. В исследование включено 30

больных, страдающих бронхиальной астмой, осложненной грибковой суперинфекцией. Рандомизация больных осуществлена путем присвоения индивидуальных номеров каждому пациенту и назначения препарат ЭМВ (гель) каждому второму (15 больных Б А) по 100 мг утром натощак за час до еды в течение 21 дня., 8 больным был проведен повторный 10-дневный курс лечения исследуемым препаратом в дозе 100 мг/сут 15 больных, в лечение которых не был включен препарат ЭМВ (гель), составили группу сопоставления.

Режим дозирования. Препарат ЭМВ (гель) применялся в виде водного раствора (100 мг на 100 мл питьевой воды) 1 раз в сутки утром натощак за 1 час до еды. Курс лечения - 20-30 дней.

Базисная терапия соответствовала официальным рекомендациям и включала ингаляционные кортикостероиды (ИГС), атровент, бронхолитики. Препараты иммуномоделирующего действия не назначались.

Фаза лечения составила 20 дней у 7 больных и-30 - у 8 больных, фаза наблюдения - 8-10 недель. Пациенты продолжали прием препаратов базисной терапии, всем больным, включенным в исследование, назначались противогрибковые препараты: флюконазол (флюкостат или микофлюкан) по 300 мг 2 раза в неделю. При выраженном орофарингеальном микозе, микозе кишечника к лечению добавлялся нистатин по 6 г/сутки.

Задачи исследования:

- оценка влияния препарата ЭМВ (гель) на характер клинического течения заболевания и выраженность бронхиальной обструкции у больных БА, осложненной висцеральным микозом;
- оценка влияния препарата ЭМВ (гель) на тяжесть клинических проявлений висцерального микоза и динамику микробиологических сдвигов у больных БА, осложненной висцеральным микозом;
- определение возможности оптимизации с помощью препарата ЭМВ (гель) базисной терапии бронхиальной астмы, осложненной висцеральным микозом;
- оценка влияния препарата ЭМВ (гель) на качество жизни больных с осложненными формами бронхиальной астмы.

Результаты исследования:

В результате 20-дневного курса лечения антимикотическими препаратами в сочетании с ежедневным приемом препарата ЭМВ

(гель) при проведении адекватных элиминационных мероприятий на фоне базисной терапии наблюдалось существенное улучшение общего состояния у всех больных: уменьшились симптомы хронической усталости, повысилась работоспособность, нормализовался сон, температура тела. Лишь у одного больного с выраженными клиническими и лабораторными признаками висцерального микоза с поражением слизистых полости рта, пищевода, трахеи сохранялся субфебрилитет.

Снизилась выраженность симптомов бронхиальной обструкции: у 3-х из 14 больных кашель полностью прекратился, у 11 - интенсивность его значительно уменьшилась, у 5-ти из 13 больных - исчезла одышка, у 8-ми - интенсивность ее значительно уменьшилась, приступы удушья сохранялись у 3-х из 5-ти больных, при этом выраженность их и частота приступов значительно уменьшились, что подтверждалось положительной динамикой аускультативных проявлений бронхиальной обструкции в виде уменьшения количества больных с сухими свистящими хрипами и их интенсивности.

Уменьшение выраженности бронхиальной обструкции подтверждалось достоверным увеличением объемной скорости выдоха по данным динамической пикфлоуметрии и сопровождалось уменьшением частоты сердечных сокращений (с 96,27 до 78,66 в минуту) с достоверным снижением перегрузки правого предсердия по данным ЭКГ-исследования.

Как показали проведенные исследования, увеличение продолжительности курса лечения до 30 дней сопровождалось более выраженными позитивными изменениями как по клиническим, так и по параклиническим признакам основного заболевания и микоза слизистых оболочек.

Наблюдения за исследуемыми больными в динамике (в течение 4-8 недель после прекращения приема препарата ЭМВ (гель) показало постепенное нарастание выраженности положительного эффекта, полученного после 20- и 30-ти дневных курсов комплексной терапии с включением антимикотических препаратов и экстракта из мицелия вешенки, который сохранялся у некоторых больных в течение 4-6 месяцев (таблица 1).

Таблица 1 - Результаты наблюдения за исследуемыми больными в динамике (в течение 4-8 недель после прекращения приема препарата ЭМВ (гель))

Показатели (n=15)	0 этап (до лечения) (M±m)	1 этап (20 дней) (M±m)	2 этап (4недели) (M±m)	3 этап (8 недель) (M±m)	p (0-3)
Кашель	1.666±0.1868	0.933±0.153	0.375±0.182	0.153±0.104	0,002218
Удушье	0.733±0.3304	0.266±0.181	0.000	0.000	0,043115
Одышка	1.933±0.3157	0.800±0.222	0.250±0.163	0.153±0.104	0,003346
Мокрота	1.133±0.2363	0.533±0.192	0.000	0.076±0.076	0,005062
Сухие хрипы	2.333±0.3187	0.800±0.222	0.000	0.000	0,001474
ОС выдоха	219.333±6.5076	285.333±16.983	335.0±23.603	386.923±13.74	0,001474
ЧСС	96.266±2.8676	78.666±1.652	74.0±1.647	76.153±1.270	0,001474
АД систолич.	140.000±2.5819	135.666±2.004	130.0±3.779	129.230±2.106	0,003346
АД диастол.	85.333±3.2170	79.333±1.532	78.75±2.950	80.769±1.368	0,284504
Rp1m. (ЭКГ)	1.466±0.2737	0.600±0.190	0.25±0.163	0.153±0.104	0,003346
Эритроциты	4.606±0.1232	4.648±0.187	4.4±0.400	4.316±0.174	0,248865
Гемоглобин	144.933±3.9538	152.600 ±4.770	146.5±8.500	141.166±4.069	0,674987
Лейкоциты	6.160±0.4582	6.560±0.601	6.4±0.400	6.600±0.301	0,753153
Палочкоядные нейтрофилы	2.266±0.4625	3.400±1.166	2.5±1.500	1.500±0.223	0,043115
Сегментоядные нейтрофилы	55.600±3.1710	48.000±2.529	43.0±1.000	56.666±4.184	0,177531
Лимфоциты	35.071±3.3732	39.800±3.152	40.0±6.000	32.166±3.691	0,685831
Моноциты	5.357±1.9628	4.200±0.969	16.0±14.00	10.166±4.607	0,105646
Эозинофилы	4.785±0.9787	1.800±0.734	0.5±0.500	1.000±0.516	0,067890
СОЭ	19.266±2.0481	17.800±3.200	17.0±1.000	15.666±2.616	0,027709
Глюкоза	4.547±0.1786	4.500±0.318	4.500	4.380±0.096	н/д
Ig M	1.137±0.1330	0.410±0.060	0.750	1.100±0.350	н/д
Ig A	2.025±0.1953	1.530±0.090	1.830	1.790±0.040	н/д
Ig G	10.750±0.8612	9.615±3.815	11.050	13.125±2.075	н/д
Грибы (соскоб)	2.666±0.1868	1.166±0.207	0.87±0.125	0.363±0.152	0,005062

Примечание: различия достоверны при $p < 0,05$.

Так, синдром бронхиальной обструкции к третьему этапу наблюдения был существенно менее выражен, чем на 1-м и 2-м этапах. Практически у всех больных кашель прекратился, сохраняясь у 2-х больных в виде легкого покашливания без хрипов в грудной клетке и отделения мокроты, исчезли приступы удушья, незначительная одышка возникала при воздействии неспецифических факторов (физическая

нагрузка, психоэмоциональное напряжение, холодный воздух, резкие запахи) лишь у 2-х больных, что свидетельствовало о сохраняющейся гиперреактивности бронхов и было связано с длительной (предшествующей настоящему исследованию) передозировкой β -агонистов). При аускультации в спокойном и форсированном режиме сухие хрипы не выявлялись ни у одного больного.

Через 4-8 недель после окончания курса антимикотической терапии в сочетании с препаратом ЭМВ (гель) наблюдалась тенденция к дальнейшему уменьшению выраженности клинических и лабораторных признаков висцерального микоза, о чем свидетельствовало уменьшение симптомов общей интоксикации и астенического синдрома, длительно сохраняющаяся нормотермия, уменьшение выраженности симптомов поражения слизистых оболочек полости рта, трахеи, урогенитального тракта, кожи и, в одном случае, ногтевых пластинок.

Об уменьшении активности воспалительного процесса свидетельствовало достоверное снижение СОЭ и количества палочкоядерных нейтрофилов.

Через 4-8 недель после окончания курса лечения наблюдалась более четкая тенденция к увеличению продукции иммуноглобулинов класса G, что можно расценить как проявление стимулирующего влияния препарата ЭМВ (гель) на гуморальный иммунитет.

На фоне комплексной терапии (препарат ЭМВ (гель)+ флюконазол) значительно уменьшилась потребность в β -агонистах, двое больных с длительной передозировкой симпатомиметиков в анамнезе перешли на эпизодический прием β -агонистов короткого действия (сальбутамол), остальные прекратили их использование из-за отсутствия потребности в бронходилататорах, трое больных, получавшие СКС, перешли на ИКС, двое – снизили суточную дозу ИКС, пятеро - прекратили ингаляции ГКС.

К 4-8 неделе наблюдения отмечалось значительное улучшение общего состояния исследуемых больных: исчезла слабость, общее недомогание, повысился аппетит, работоспособность, нормализовался сон, исчезла раздражительность, тревожность, повысилась комплаентность (приверженность к лечению), доверие к врачам, проводившим исследование. Анализ результатов анкетирования выявил достоверное повышение качества жизни исследуемых больных.

Через 4-8 недель после окончания курса лечения позитивное

восприятие ситуации имело место у 13 больных и только двое оценивали качество жизни как удовлетворительное.

Таким образом, результаты данного исследования доказали возможность существенного повышения эффективности базисной и противогрибковой терапии при бронхиальной астме, осложненной висцеральным микозом, с помощью препарата ЭМВ (гель), о чем свидетельствует:

- значительное уменьшение выраженности симптомов бронхиальной обструкции и микотического поражения слизистых,
- существенное улучшение общего состояния и самочувствия больных,
- уменьшение объема базисной и симптоматической терапии.

Исследуемый препарат ЭМВ (гель) в указанной выше суточной дозировке хорошо переносился больными, за весь период наблюдения не зарегистрировано случаев осложнений, побочных эффектов и аллергических реакций, связанных с приемом данного препарата.

Выводы:

1. Использование препарата ЭМВ (гель) при БА, осложненной висцеральным микозом, оказывает позитивное влияние на общее состояние, психосоматический статус, выраженность бронхиальной обструкции и активность микотического поражения слизистых оболочек больных.

2. Позитивные сдвиги в характере клинического течения основного заболевания и грибковой суперинфекции выявляются непосредственно после окончания лечения, имеют тенденцию к нарастанию после окончания лечения, достигают своего максимума к 4 - 8 неделе после окончания курса лечения и сохраняются у некоторых больных в течение 4-6 месяцев после окончания лечения.

3. Прием препарата ЭМВ (гель) ежедневно в течение 20 и 30 дней не оказывал отрицательного влияния на исследуемые клинические и биохимические параметры.

4. Препарат ЭМВ (гель) в рекомендованной суточной дозе хорошо переносился больными. Побочных эффектов, аллергических реакций на прием препараты выявлено не было.

3.11 Исследование клинической эффективности «Экстракта мицелия вешенки» (сироп) у больных туберкулезом легких с побочными реакциями на противотуберкулезные препараты

Исследование проводилось на базе Учреждения Российской академии медицинских наук Центральным научно-исследовательским институтом туберкулеза РАМН под руководством Члена-корреспондента РАМН, профессора В.В. Ерохина

Целью исследования являлось - изучение клинической эффективности препарата ЭМВ (сироп) в профилактике и лечении лекарственной непереносимости у больных туберкулезом легких.

Характеристика пациентов. В исследование было включено 40 больных туберкулезом легких, находящихся на лечении в 3-ем терапевтическом отделении Центрального научно-исследовательского института РАМН в период с октября 2009 года по март 2010 года. В соответствии с целью и задачами исследования больные были распределены на 4 группы по 10 человек в каждой. Три группы больных (Группы А,Б,В) – основные и одна группа Г – сравнения.

Основные группы:

Группа А - 10 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких, которые принимали препарат ЭМВ (сироп) в качестве терапии «сопровождения» для профилактики побочного действия противотуберкулезных препаратов.

Группа Б- 10 пациентов с туберкулезом легких, в том числе с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких, у которых на фоне приема противотуберкулезных препаратов развился токсический гепатит, принимали препарат ЭМВ (сироп), в качестве гепатопротективного препарата.

Группа В - 10 пациентов с туберкулезом легких, в том числе с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких, у которых на фоне приема противотуберкулезных препаратов развились токсико-аллергические реакции, принимали препарат ЭМВ (сироп) для нивелирования реакций лекарственной непереносимости.

Группа Г (сравнения) - 10 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких, у которых проведено изучение переносимости противотуберкулезной химиотерапии (по 10-балльной системе),

частоты, характера и длительности нежелательных реакций противотуберкулезной терапии.

Схемы лечения препаратом ЭМВ (сироп).

Пациенты принимали препарат ЭМВ (сироп) по 2 мерных ложки, предварительно растворив их в 100 мл кипяченой воды, охлажденной до комнатной температуры, 1 раз в сутки утром натощак за 1 час до еды.

Длительность приема препарата ЭМВ (сироп) составила – 30 дней.

Схемы лечения препаратом ЭМВ (сироп) в комбинации с препаратом ЭМВ (гель). Пациенты после утреннего приема препарата ЭМВ (сироп) получали препарат ЭМВ (гель) по 50 мг вечером за 1 час до еды, предварительно растворив их в 100 мл кипяченой воды, охлажденной до комнатной температуры.

Длительность приема препаратов – 30 дней.

Режим дозирования. Препарат ЭМВ (гель) пациенты принимали дополнительно по 50 мг вечером натощак за 1 час до еды в течение 30 дней, предварительно растворив их в 100 мл кипяченой воды, охлажденной до комнатной температуры.

Трое пациентов получали препарат ЭМВ (гель) по 50 мг per rectum (микроклизмы в объеме 50 мл) на ночь.

Шесть пациентов получали препарат ЭМВ в течение 2-х месяцев: первый месяц в виде сиропа по указанной схеме и второй месяц в виде геля (по 100 мг).

Задачи исследования:

- изучение переносимости противотуберкулезной химиотерапии (по 10-балльной системе) у больных впервые выявленным туберкулезом легких на фоне приема препарата ЭМВ (сироп);

- оценка частоты, характера и длительности нежелательных реакций противотуберкулезной терапии у больных впервые выявленным туберкулезом легких на фоне приема препарата ЭМВ (сироп);

- сравнение переносимости противотуберкулезной химиотерапии (по 10-балльной системе) у больных впервые выявленным туберкулезом легких на фоне приема препарата ЭМВ (сироп) с переносимостью противотуберкулезной химиотерапии у больных

впервые выявленным туберкулезом легких, не получавших данный препарат;

- сравнение частоты, характера и длительности нежелательных реакций противотуберкулезной терапии у больных впервые выявленным туберкулезом легких на фоне приема препарата ЭМВ (сироп) с частотой, характером и длительностью нежелательных реакций противотуберкулезной терапии у больных впервые выявленным туберкулезом легких не получавших данный препарат;

- изучение гепатопротективного действия препарата ЭМВ (сироп) у больных туберкулезом легких с токсическим (медикаментозным) гепатитом;

- оценка эффективности препарата ЭМВ (сироп) в нивелировании токсико-аллергических реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом легких.

Результаты исследования переносимости противотуберкулезной терапии

В соответствии с поставленными задачами изучена переносимость противотуберкулезной терапии у больных группы **А** по 10-балльной системе и проведен сравнительный анализ переносимости противотуберкулезной терапии больных группы **А** и группы **Г**. Сопоставлены частота, характер и длительность нежелательных реакций противотуберкулезной терапии у больных группы **А** с результатами у больных группы **Г**.

Оценка переносимости противотуберкулезной терапии по 10-балльной системе показала, что у больных группы **А** (ПТТ+ препарат ЭМВ (сироп)) переносимость химиотерапии была в 1,6 раза лучше (9,3 балла против 5,7 баллов у больных группы **Г**).

Выводы:

Применение препарата ЭМВ (сироп) в качестве терапии «сопровождения» позволило улучшить переносимость противотуберкулезной терапии у больных впервые выявленным туберкулезом легких. При оценке по 10-балльной системе переносимость у больных данной группы составила – 9,3 балла (амплитуда 6-10 баллов).

При использовании препарата ЭМВ (сироп) в качестве терапии «сопровождения» побочные реакции наблюдались у 2-х из 10

больных. Реакции непереносимости носили токсический (1 чел.) и смешанный характер (1чел.), были обратимыми и непродолжительными.

Анализ переносимости противотуберкулезной терапии по 10-балльной системе у больных впервые выявленным туберкулезом легких показал, что при применении Оводорина достоверно улучшается переносимость терапии в 1,6 раза (9,3 балла в группе А против 5,9 баллов в группе Г).

В группе больных без применения терапии «сопровождения» препаратом ЭМВ (сироп) частота побочных реакций была в 4 раз выше, чем в группе больных, у которых применяли препарат ЭМВ (сироп): 20% и 80% наблюдений, соответственно в группе А и группе Г. При этом, значительно сокращается срок отмены терапии (в 3,7 раза), из-за побочных эффектов у впервые выявленных больных туберкулезом легких, даже с множественной лекарственной устойчивостью: 4 дня против $14,7 \pm 7,5$, соответственно у больных групп А и Г.

В соответствии с поставленными задачами проведено изучение гепатопротективного действия препарата ЭМВ (сироп) у больных туберкулезом легких с токсическим (медикаментозным) гепатитом. Для этого 10 больных с нарушением функции печени получали препарат ЭМВ (сироп) + препарат ЭМВ (гель) по ранее описанной схеме. Среди наблюдаемых больных было: 9 женщин и 1 мужчина, возраст больных варьировался от 21 до 62 лет, средний возраст составил $41,2 \pm 11,4$, давность заболевания туберкулезом легких составила $3,8 \pm 2,9$ месяца.

В 60% наблюдений гепатотоксические медикаментозные реакции развились у больных впервые выявленным туберкулезом легких на раннем этапе интенсивной химиотерапии – через $25,7 \pm 5,3$ дней.

Наличие сопутствующей патологии органов гепатобиллиарной системы у больных туберкулезом легких предопределяет высокий риск развития гепатотоксических медикаментозных реакций. Так, из 10 больных туберкулезом легких с токсическим гепатитом у 8 чел. (80% наблюдений) при поступлении в стационар по данным ультразвукового исследования были диагностированы различные изменения печени и желчного пузыря.

Анализ режимов химиотерапии показал, что гепатотоксические медикаментозные реакции развились в 60% наблюдений при применении 4-го режима химиотерапии.

Гепатотоксические медикаментозные реакции у наблюдаемых больных туберкулезом легких способствовали развитию острого токсического гепатита в 40% наблюдений и хронического подострого гепатита в 60% наблюдений.

Применение препарат ЭМВ (сироп) привело к нормализации функции печени через 21-30 дней, при этом у 60% больных противотуберкулезная терапия не отменялась.

При остром токсическом гепатите у больных туберкулезом легких препарат ЭМВ (сироп) целесообразно применять в сочетании с другими средствами, обеспечивающими высокоэффективную дезинтоксикацию, что приводит к сокращению сроков восстановления функции печени.

Выводы:

Было установлено, что включение ЭМВ в терапию токсического гепатита у больных туберкулезом легких способствует уменьшению острого и хронического эндотоксикоза.

Оценка переносимости противотуберкулезной терапии по 10 балльной системе показала, что у больных группы **Б** на момент развития гепатотоксических реакций переносимость химиотерапии была 4,3 балла, а после лечения токсического гепатита – 9,1 балла, т.е. переносимость химиотерапии улучшилась в 2 раза.

Детоксикационное действие ЭМВ (сироп)

Для изучения влияния препарата ЭМВ (сироп) на компенсацию токсико-аллергических реакций при проведении химиотерапии у больных туберкулезом легких проведено динамическое исследование у 10 больных (группа **В**) туберкулезом легких с развившимися побочными реакциями.

Среди больных группы **В** были только лица женского пола, их возраст варьировался от 22 до 63 лет, средний возраст составил $35,6 \pm 12,7$.

Туберкулез легких был впервые выявлен у преобладающего большинства больных – 9 чел. (90% наблюдений) и лишь у одной больной имел место туберкулез с хроническим течением (давность

заболевания туберкулезом более 10 лет). У впервые выявленных больных давность заболевания туберкулезом легких составила $2,1 \pm 1,5$ месяца.

Побочные реакции токсико-аллергического характера наблюдались преимущественно у впервые выявленных больных туберкулезом легких – 90% наблюдений. Среди развившихся побочных реакций у наблюдаемых больных преобладали реакции аллергического характера (60% наблюдений), которые сопровождались острой токсикодермией и выраженными изменениями показателей гемограммы.

На фоне приема препарата ЭМВ (сироп) происходил регресс токсико-аллергических реакций:

- в течение первых трех дней приема препарата ЭМВ (сироп) больные отмечали значительное уменьшение кожного зуда,

- регресс кожных изменений происходил в течение 7-15 дней приема препарата ЭМВ (сироп), в этот период времени отмечалось отсутствие отека кожи, значительное уменьшение гиперемии кожи,

- полное прекращение кожных высыпаний происходило к 21-му дню приема препарата ЭМВ (сироп) у всех больных с токсикодермией,

- активность диспептических проявлений лекарственной непереносимости снижалась к 7-му дню приема препарата ЭМВ (сироп), что выражалось в отсутствии рвоты и болевого синдрома, тошнота сохранялась только в утреннее время после непосредственного приема ПТП. К 21-му дню приема препарата ЭМВ (сироп) диспептические жалобы у больных отсутствовали, в том числе и диарея, связанная с приемом ПАСК.

- эозинофилия в крови у больных достоверно снижалась в интервале от 3-го до 21-го дня.

- моноцитоз в крови у больных достоверно снижался в интервале от 3-го до 21-го дня.

- активность проявлений суставного синдрома сохранялась на протяжении первых 7-9 дней, достоверно значимые изменения, а именно, отсутствие арталгии и проявлений тендовагинита отмечались только к 21-30 дню приема препарата ЭМВ (сироп).

После проведенного курса лечения препаратом ЭМВ (сироп) (21 день) у 6-ти больных с аллергическим характером побочных

реакций отмечались благоприятные изменения в показателях гемограммы, которые выражались в снижении в 2 раза процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов, в 1,7 раз - эозинофилов, в 3 раза - моноцитов, в 3,3 раза - числа лейкоцитов при увеличении втрое процентного содержания лимфоцитов и вдвое показателя ЛПИИ.

Указанные положительные динамические изменения гемограммы свидетельствуют о детоксикационном действии препарата ЭМВ (сироп).

Оценка переносимости противотуберкулезной терапии по 10-балльной системе показала, что у больных группы **В** на момент развития побочных реакций переносимость химиотерапии оценивалась в 5,0 баллов, а после курса препарата ЭМВ (сироп) (30 дней) в 9,1 балла, т.е. переносимость химиотерапии улучшилась в 1,8 раза.

Переносимость препарата ЭМВ (сироп) пациентами была удовлетворительной, реакций непереносимости не отмечалось.

Вывод:

Препарат ЭМВ (сироп) обладает выраженным детоксикационным действием в условиях токсического поражения организма.

3.12 Клиническая апробация «Экстракта мицелия вешенки» (гель) у пациентов с абдоминальным ожирением при наличии противопоказаний к медикаментозной коррекции

Исследования проведены на базе Омской государственной медицинской академии под руководством д.м.н., профессора Голевцовой З.Ш. и к.м.н. Горбунова А.М.

Тип исследования: Открытое, сравнительное, рандомизированное клиническое испытание гиполипидемической активности препарата ЭМВ (гель) у пациентов с абдоминальным ожирением.

Целью исследования являлось определение возможности нормализации липидного спектра крови у пациентов с абдоминальным ожирением при наличии противопоказаний к применению статинов и отказе от коррекции веса при применении препарата ЭМВ (гель).

Характеристика пациентов. В открытом сравнительном рандомизированном клиническом испытании приняли участие 128 амбулаторных пациентов, соответствовавших следующим критериям

включения: 1) абдоминальное ожирение по критериям NCEP ATP III 2001 года; 2) возраст от 35 до 65 лет; 3) дислипидемия с уровнем триглицеридов не выше 4,5 ммоль/л; 4) стойкое повышение активности биохимических маркеров синдрома цитолиза свыше 1,5 норм или транзиторное на фоне лечения статинами свыше 3 норм; 5) нежелание пациента проводить коррекцию веса.

Режим дозирования. Препарат ЭМВ (гель) представленный во флаконах по 100 мг, применялся в виде водного раствора (100 мг на 100 мл питьевой воды) 1 раз в сутки утром натощак за 40-60 минут до приема пищи в течение 20 дней. Повторный 20-дневный курс проводили через 3 месяца с последующей оценкой его эффективности через 6 месяцев. Пациентам из группы лечения рекомендовалось вести привычный образ жизни. Участники из группы сравнения получали диетические рекомендации. Биохимическое обследование пациентов проводилось за 3-5 дней до начала испытания и в динамике через 3 и 6 месяцев.

Задачи исследования:

- оценка выраженности и продолжительности гиполипидемических эффектов после 20-дневного приема препарата ЭМВ (гель);
- оценка возможности поддержания гиполипидемических эффектов в результате повторных курсов применения препарата ЭМВ (гель);

Результаты исследования:

Среди включенных в исследование мужчин было 73 человека (57%), женщин 55 человек (43%).

Стойкое повышение активности аланиновой аминотрансферазы в сыворотке крови от 1,5 до 3 норм имелось в 72% случаев, от 3 до 4 норм - в 14% случаев. В 76% случаев имелось умеренное либо транзиторное повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, у 62% пациентов отмечалось одновременное повышение активности биохимических маркеров синдромов цитолиза и холестаза.

Гиперлипидемия по классификации Фредриксена /ВОЗ (1967/70)/ имела у 94% включенных в исследование пациентов. Уровень холестерина липопротеинов высокой плотности ниже 1,0 ммоль/л имели 58% мужчин и 31% женщин, в том числе при отсутствии других критериев гиперлипидемии. С учетом сниженного уровня холестерина липопротеинов высокой плотности дислипидемия

имелась у всех включенных в исследование.

Основные параметры групп после рандомизации представлены в таблице 1, динамика биохимических показателей в группах в ходе испытания представлена в таблице 2.

Таблица 1 - Основные параметры групп после рандомизации, Me ($V_{0,25}$ - $V_{0,75}$)

Показатели	Группа 1 (лечения) n = 61	Группа 2 (сравнения) n = 67
Возраст, годы	56 (47-61)	53 (43-62)
ИМТ, кг/м ²	32,4 (28,2-34,7)	32,2 (28,0-34,9)
ЛНП, ммоль/л	4,28 (3,51-4,68)	4,34 (3,54-4,75)
ЛВП, ммоль/л	0,99 (0,83-1,24)	0,95 (0,79-1,16)
ТГ, ммоль/л	2,41 (1,52-2,86)	2,33 (1,57-2,76)
АЛТ, МЕ/л	71 (69-88)	77 (66-87)
ГГТ, МЕ/л	79 (59-92)	75 (49-88)

Таблица 2 - Динамика показателей липидных фракций и биохимических маркеров синдромов цитолиза и холестаза в ходе испытания, Me ($V_{0,25}$ - $V_{0,75}$)

Показатели	Через 3 месяца		Через 6 месяцев	
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
ЛНП, ммоль/л	3,86 (3,29-4,21)	4,05 (3,49-4,81)	3,37* (2,97-3,49)	4,12* (3,52-4,96)
ЛВП, ммоль/л	1,10 (1,06-1,29)	0,93 (0,77-1,12)	1,16 (1,12-1,27)	0,98 (0,74-1,13)
ТГ, ммоль/л	2,17 (1,42-2,25)	2,21 (1,44-2,78)	2,01 (1,26-2,37)	2,24 (1,42-2,86)
АЛТ, МЕ/л	55 (48-69)	72 (59-87)	47* (34-52)	73* (64-81)
ГГТ, МЕ/л	63 (55-82)	69 (47-82)	49 (40-67)	67 (54-93)

Примечание: * - $p < 0,05$ для межгрупповых различий.

Из таблицы следует, что средние концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности в группах ко времени завершения исследования отличались статистически достоверно на 19,2%, что может иметь клиническую значимость при условии сохранения

данного эффекта. Достоверным было снижение активности аланиновой аминотрансферазы, отмечена тенденция к снижению активности гамма-глутамилтрансферазы в сыворотке крови пациентов группы лечения, что свидетельствует в пользу безопасности применения препарата ЭМВ (гель) на фоне заболеваний печени.

Выводы

1. Прием препарата ЭМВ (гель) в течение 20 дней в суточной дозе 100 мг позволяет снизить уровень холестерина липопротеинов низкой плотности и умеренно повысить уровень липопротеинов высокой плотности. Позитивные изменения сохраняются в течение двух месяцев после окончания приема препарата.

2. При повторном курсе отмечается дальнейшее снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, повышение липопротеинов высокой плотности у пациентов с дислипидемиями на фоне абдоминального ожирения, имеющих противопоказания к применению статинов, при отказе от изменения пищевого поведения.

6. На фоне применения препарата ЭМВ (гель) в дозе 100 мг в сутки отмечено снижение активности маркеров биохимического синдрома цитолиза гепатоцитов, не зарегистрировано случаев развития лекарственной болезни печени и прочих побочных эффектов.

3.13 Клиническая апробация «Экстракта мицелия вешенки» (сироп) у пациентов с нарушенными функциональными характеристиками эякулята

Исследования проведены на базе ФГУ НИИ урологии Росмедтехнологий (г. Москва) под руководством д.м.н., профессора Евдокимова В.В.

Тип исследования: Открытое сравнительное рандомизированное клиническое испытание препарата на основе экстракта мицелия вешенки «Оводорин» (сироп).

На долю мужского бесплодия приходится до 50% в структуре бесплодных браков. В большинстве случаев мужское бесплодие связано со снижением фертильных характеристик спермы. При этом значительное место в структуре занимает идиопатическое

бесплодие (25-50%), лечение которого является нерешенной проблемой.

В основе патогенеза мужского бесплодия преобладает нарушение репродуктивной функции, выражаемой различными видами патоспермии.

Для стимуляции структурно-функционального состояния половых клеток у мужчин репродуктивного возраста используют ряд гормональных препаратов: ХГТ (хорионический гонадотропин), модификации тестостерона, антиэстрогены. Параллельно используют витамины, микроэлементы, антиоксиданты, к числу которых относятся препараты селена и карнитина. Перечисленный набор препаратов весьма ограничен и часто неэффективен, особенно при идиопатической патоспермии, так как дает довольно неустойчивый эффект повышения концентрации и подвижности сперматозоидов.

Индукция сперматогенеза в условиях неясности этиологических факторов, приведших к данной патологии, во многом эмпирична и интуитивна. Поэтому поиск новых препаратов, имеющих доказательную экспериментальную и клиническую базу, является актуальной задачей.

Целью клинических испытаний являлось получение данных, подтверждающих лечебное действие препарата «Оводорин» (сироп) на мужскую репродуктивную функцию.

Характеристика пациентов. В открытом сравнительном рандомизированном клиническом испытании приняли участие 20 амбулаторных пациентов мужчин репродуктивного возраста со сниженными фертильными характеристиками спермы.

Режим дозирования. Препарат «Оводорин» (сироп), представленный во флаконах по 80 мл, применялся в виде водного раствора (8 мл на 100 мл питьевой воды) 1 раз в сутки утром натощак за 40-60 минут до приема пищи курсом по 20 дней. Пациентам из группы лечения рекомендовалось вести привычный образ жизни.

Задачи исследования: клинические испытания препарата «Оводорин» (сироп) как средства, влияющего на мужскую репродуктивную функцию.

Результаты исследований

Результаты клинических исследований эффективности применения препарата «Оводорин» (сироп) мужчинами репродуктивного возраста со сниженными фертильными характеристиками спермы представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Результаты клинического применения препарата «Оводорин» (сироп) мужчинами репродуктивного возраста со сниженными фертильными характеристиками спермы.

Параметры	Объем, мл	Концентрация, млн/мл	Живые сперматозоиды, %	Активная подвижность, %	Общая подвижность, %	Нормальная форма, %
До применения «Оводорин» (сироп)	3,6	78,3	66,5	12,8	36,5	40,5
После применения «Оводорин» (сироп)	3,7	87,2	70,5	20,3	46,3	50,0
Приращение в % по отношению к исходному уровню*	100	103	106	159	127	123

* Исходный уровень параметров сперматозоидов принят за 100%.

Из таблицы следует, что препарат «Оводорин» (сироп) восстанавливает структурно-функциональное состояние половых клеток у мужчин репродуктивного возраста при нарушении функциональных характеристик эякулята, в частности при идиопатической патоспермии.

Кроме того, в ходе клинических испытаний было проведено электронно-микроскопическое исследование по изучению характера действия препарата «Оводорин» (сироп) на астенотератозооспермию у больных. Результаты исследований представлены на рисунках 1, 2.

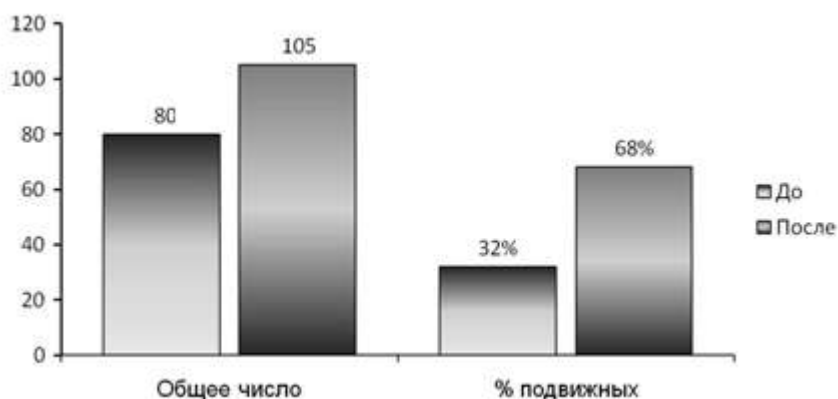


Рисунок 1 - Влияние препарата «Оводорин» (сироп) на состояние сперматозоидов при лечении патоспермии (больной Р., 35 лет, олигоастенозооспермия, терапия препаратом «Оводорин» в течение 1,5 мес. в дозе 100 мг/сутки, лечение продолжено)

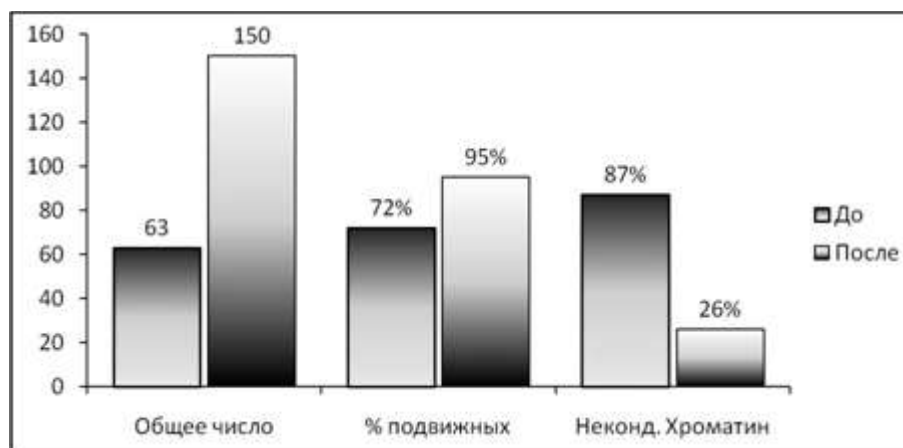


Рисунок 2 - Нормализация состояния сперматозоидов при лечении патоспермии препаратом «Оводорин» (сироп) (больной А., 38 лет, бесплодный брак, терапия препаратом «Оводорин» в течение 1 года: 4 курса по 30 дней в дозе 100 мг/сутки)

Приведенные на рисунках 1, 2 результаты до применения препарата «Оводорин» (сироп) по показателям ультраструктурного исследования показывают, что у больного в 87% сперматозоидов был выявлен недостаточно конденсированный «незрелый» хроматин. Установлено также сниженное, по сравнению с нормой, количество интактных головок (с нормальным строением хроматина и акросомы), равное 12%. У фертильных мужчин это количество должно быть не менее 30%.

После 20-дневного курса лечения препаратом «Оводорин» (сироп), судя по показаниям ультраструктурного исследования, у больного была установлена нормозооспермия, при которой «незрелый» хроматин у сперматозоидов не превышает 26%, что соответствует нормативным показателям.

Препарат «Оводорин» (сироп) обладает уникальной способностью стимулировать выработку собственных половых гормонов - тестостерона у мужчин. Этим он принципиально отличается от заместительной гормональной терапии, которая из-за серьезных побочных эффектов противопоказана большому числу пациентов. Препарат ЭМВ (сироп) отличается выраженной антиоксидантной и противовоспалительной активностью.

Выводы

Применение препарата «Оводорин» (сироп), благодаря его противовоспалительному действию, антиоксидантной активности, способности к нормализации процессов метаболизма и гормональной регуляции позволяет устранить андрогенодефицит и улучшить фертильность эякулята при различных видах патоспермии, и что особенно важно, при идиопатической форме мужского бесплодия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в медицинской практике все более остро встает проблема побочных токсических эффектов синтетических лекарственных средств. Нельзя сказать, что эта проблема не решается.

В рамках традиционной и официальной, медицины разрабатываются и осуществляются различные профилактические программы, создаются новые формулы лекарственных препаратов, наращиваются мощности фармацевтической индустрии по их производству на основе биологически активных веществ из растительного сырья, в том числе и из базидиальных грибов.

Изучение лечебных свойств базидиальных грибов и создание новых лекарственных препаратов на их основе является одним из активно развивающихся направлений современной биотехнологии, фармакологии и медицины. Результаты этих исследований особенно широко используются в Китае, России, Японии, Корею, США, Норвегии и Канаде.

В качестве продуцентов разного рода лекарственных препаратов чаще всего используются зимний гриб (*Flammulina velutipes*), шиитакэ или японский гриб (*Lentinus edodes*), вешенка обыкновенная (*Pleurotus ostreatus*), навозник компостный (*Coprinus comatus*), шимия (*Hypsizyugus tessulatus*), намеко (*Pholiota nameko*), трутовик лаковый (*Ganoderma lucidum*) – «Рейши», гриб-баран (*Grifola frondosa*), трутовик (*Grifola umbellata*), львиная грива (*Hericium erinaceus*).

Как правило, основу разрабатываемых лекарственных препаратов составляют различные экстракты плодовых тел или мицелия базидиомицетов.

С химической точки зрения экстракты представляют собой сложные системы, содержащие различные биологически активные вещества: полисахариды, белки и их комплексы, фенольные соединения, тритерпеноиды, стероиды, алкалоиды, нуклеотиды, витамины, ганодеровые кислоты, лектины, протеазы и др.

Некоторые из этих соединений проявляют активность по снижению уровня холестерина, другие обладают антигликемической,

антиоксидантной, противоопухолевой, иммуномодулирующей, противомикробной и противовирусной активностями.

В опубликованных результатах экспериментов и испытаний выделенных веществ показана высокая эффективность экстрактов, например при лечении рака, бактериальных и вирусных инфекций, ВИЧ, диабета, сердечно-сосудистых заболеваний (Соломко, 2011; Дудка, 2011; Бисько и др., 2011; Корсунов, Краснопольская и др., 2012; Элисашвили, 2012 и др.). Они также эффективны при лечении заболеваний печени, в том числе жировой дистрофии, и являются одними из самых эффективных гепатопротекторных средств (Поляков, Захаров и др., 2012).

Очевидно, что такое полифункциональное действие экстрактов грибов требует нетривиальных объяснений.

С одной стороны, полифункциональность действия экстрактов можно объяснить их многокомпонентным составом. Вполне вероятно, что, помимо известных и описанных в литературе компонентов, базидиомицеты содержат ряд неидентифицированных веществ, обладающих, возможно, строго специфическими, но разнонаправленными механизмами действия. Выделение из экстрактов и изучение такого рода веществ открывает широкие возможности для получения новых лекарственных препаратов.

С другой стороны, полифункциональность экстрактов может объясняться их конформационным и структурным сродством к рецепторам патологических клеток. В этом случае выяснение механизма действия конкретных веществ, выделенных из экстрактов, на биологические системы представляет большой теоретический и практический интерес для клеточной и молекулярной биологии.

Анализ результатов медико-биологических свойств активных веществ, выделенных из базидиальных грибов, и их практического применения показал, что в настоящее время практически отсутствуют сведения о полномасштабном скрининге фармакологической активности экстрактов, состоящих из низкомолекулярных биологически активных веществ и созданных на их основе лекарственных препаратов.

Из общего спектра медико-биологических активностей отдельно выделенных экстрактов базидиомицетов анализируются только

некоторые из них, например противоопухолевая и некоторые другие активности. При этом практически не оценивается полифункциональное действие самих экстрактов.

Явно недостаточно работ, в которых используются современные методы клеточной и молекулярной биологии, позволяющие определить клеточные мишени и механизмы действия препаратов, полученных из медицинских грибов *Pleurotus ostreatus*.

В целом, проведенный анализ литературы подводит к двум принципиально важным выводам.

Во-первых, медицинские грибы и, в частности, *Pleurotus ostreatus*, перспективно использовать в качестве продуцентов новых лекарственных препаратов с широким спектром действия.

Во-вторых, для получения из мицелия базидиомицетов ранее не идентифицированных химически чистых веществ, обладающих выраженной биологической активностью, и создания на их основе новых лекарственных препаратов, определяющее значение имеет стандартизация технологии промышленного культивирования мицелия в глубинной культуре.

За последние годы в области биотехнологии, связанной с получением лекарственных препаратов из медицинских грибов, наметился существенный прогресс, однако анализ ранних и современных работ в этом направлении показал наличие ряда причин, препятствующих широкому внедрению этих препаратов в практику фармакологии (Wasser, Nevo, Sokolov et al., 2000; Заикина и др., 2007; Бухало и др., 2011; Элисашвили, 2012).

Так, например, до настоящего времени не освоена технология промышленного культивирования на ферментерах мицелия *Pleurotus ostreatus*. Одна из причин заключается в том, что до сих пор не определены параметры процесса промышленного культивирования мицелия в ферментерах в глубинной культуре, обеспечивающие требуемый выход биомассы мицелия со стандартизованным содержанием в нем биологически активных веществ. Кроме того, технологический процесс требует строгого соблюдения необходимых физических и химических параметров (Wasser, Nevo, Sokolov et al., 2000; Заикина и др., 2007; Бухало и др., 2011; Элисашвили, 2012).

Этот фактор ограничивает возможности промышленного производства и других базидиальных грибов.

Кроме того, основная масса исследований направлена на производство, например, полисахаридов и ганодеровых кислот из базидиомицетов, при этом крайне мало сведений о культивировании мицелия *Pleurotus ostreatus* и выделении из них экстрактов (Бухало и др., 2011; Элисашвили, 2012), а также об их медико-биологической активности.

Создание лекарственных препаратов на основе выделенных из базидиальных грибов биологически активных веществ задача не простая и требует совместных усилий представителей различных специальностей: биотехнологов, химиков, специалистов по клеточной и молекулярной биологии и практикующих врачей.

Поэтому, переход от экспериментальной работы по выявлению и изучению свойств экстрактов «медицинских» грибов к созданию на их основе высокоэффективных лекарственных препаратов с широким спектром действия, в том числе и снижающих токсичность синтетических лекарственных средств, а также к их промышленному производству, является на сегодняшний день актуальной задачей в области современной биотехнологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бисько Н.А. Биология и культивирование грибов рода вешенка / Н.А.Бисько, И.А.Дудка. – Киев: Наук. думка, 1987. -147 с.
2. Заикина Н.А. Основы биотехнологии высших грибов: учебное пособие. / Н.А.Заикина, А.Е.Коваленко, В.А.Галынкин, Ю.Т. Дьяков, А.Д.Тищенко. – Санкт Петербург; «Проспект Науки», 2007. – 336 с.
3. Бисько Н.А. Биология и культивирование съедобных грибов рода вешенка/ Н.А.Бисько, И.А.Дудка. -Киев: Наукова думка, 1987. - 146 с.
- 4.Псурцева Н.В.Биотехнологическиевозможности использования коллекционных культур базидиомицетов / Н.В. Псурцева, Н.В. Белова, И.А. Алехина //Биотехнология. – 1994, № 7. - С. 35-39.
5. Дьяков Ю.Т. Гибридные сорта культивируемых съедобных грибов // Наука и практика грибоводства: материалы IV междунар. конф., Москва, 24-26 марта 1997 г. / под ред. Гарибовой Л.В. - М., 1997. - С. 1 - 6.
6. Перспективы использования в медицине веществ, образуемых базидиальными грибами: обзор (International Journal of Medicinal Mushrooms, Vol. 3, -1999. - P. 31-62.
7. Феофилова Е.П. Современные направления в изучении биологически активных веществ базидиальных грибов / Е.П. Феофилова // Прикладная биохимия и микробиология -1998, т.34,- № 6. -С. 597-608.
8. Шаповалова Н.Б. Культивирование съедобных грибов: пособие для садоводов-любителей / Н.Б. Шаповалова. – М.: Издательство «Ниола-Пресс», 2007. – 208 с.: ил.
9. Полная энциклопедия грибника. – Ростов н/Д: Сталкер, 2000. - 304 с.
10. Вассер С.П. Промышленное культивирование съедобных грибов/ Н.А.Бисько, Л.В.Гарибова, И.А.Дудка; под ред. И.А.Дудки. - Киев: Наукова думка, 1978. - 285 с.
11. Дудка И.А. Культуральные особенности штаммов культивируемых грибов из родов *Agaricus*, *Pleurotus* и *Lentinus* / И.А. Дудка, И.М.Солдатова, В.И.Береговая, А.А.Исаченко, Т.М.Скрибичкая // Производство высших съедобных грибов в СССР. -Киев: Наук. Думка. -1978. -С. 56-59.
12. Соломко Э.Ф. Продуктивность базидиального гриба *Pleurotus ostreatus* (Jacq.:Fr.) Kummer при глубинном культивировании на комплексных средах / Э.Ф.Соломко, Р.Ю.Аре, Е.М.Стеганцева. // Биотехнология. – 1988. - т.4 - № 5. -С. 629633.
13. Корсун В.Ф. Противоопухолевые свойства грибов / В.Ф. Корсун, Л.М.Краснопольская, Е.В.Корсун, М.А.Авхукова. –М.: «Мэйлер», 2012. -210 с.

14. Герасименя В.П. Роль и значение нового полифункционального препарата «Экстракт мицелия вешенки «ОВОДОРИН» в сопровождении комплексной терапии онкологических заболеваний: аналитический обзор / В.П.Герасименя, С.В.Захаров, Г.И.Кирьянов, В.Ю.Поляков. -М.: ООО «Инбиофарм», 2010. – 33с.

15. Герасименя В.П. Противоопухолевая активность экстракта мицелия гриба «вешенка обыкновенная» / В.П. Герасименя, Т.И. Милевич, А.Д., Наумов, С.В. Захаров, В.Ю. Поляков, Г.И. Кирьянов, К.З. Гумаргалиева, Л.А. Путьрский, Ю.Л. Путьрский, М.М. Сачек. // Здравоохранение. – 2012, № 10 - с. 64-68.

16. Изучение и установление механизма действия «Экстракта мицелия вешенки «ОВОДОРИН»: сводный отчет о НИР / Кирьянов Г.И., Поляков В.Ю., Герасименя В.П., Захаров С.В. - М.: ООО ИЛЦ «Универсал», 2009. - 49 с.

17. Справка о состоянии исследования, перспективы разработки и внедрения в практику медицины фармацевтической компанией ООО «Инбиофарм» нового поколения медицинских препаратов на основе биологически активных веществ экстракта мицелия *Pleurotus ostreatus* (FR.) KUMM. 1137, обладающих полифункциональной специфической фармакологической активностью: отчет о НИР/ Захаров С.В., Герасименя В.П. – М.: ООО «Инбиофарм», 2011. -64 с.

18. Меерович И. Г. Изучение комбинированного действия циклофосфана и экстракта мицелия вешенки на меланому B16-FO мышей, экспрессирующей зеленый флюоресцирующий белок/ И.Г. Меерович, В.П.Герасименя, А.Е.Орлов и др. // Российский Биотерапевтический Журнал. -2005. - № 3. Т4. - С. 95-100.

19. Герасименя В.П., Захаров С.В. , Кирьянов Г.И., Поляков В.Ю., Ташлицкий В.Н. Препарат 4-hydroxy-17R-methylincisterol, влияющий на тканевой обмен, и применение штамма гриба *Pleurotus* 1137 для его получения. Патент РФ на изобретение № 2435599 от 21.06.2010 г. Бюл. № 34 от 10.12.2011 г.

20. Герасименя В.П., Захаров С.В., Кирьянов Г.И., Поляков В.Ю. Способ получения инцистерола. Патент РФ на изобретение № 24877635 от 14.02. 2012 г. Бюл. № 8 от 20.03.2013 г.

21. Герасименя В.П., Захаров С.В., Кирьянов Г.И., Поляков В.Ю. Препарат с полифункциональной медико-биологической активностью, влияющий на тканевой обмен, и применение штамма гриба *Pleurotus* 1137 для его получения. Патент РФ на изобретение №2487930 от 19.06.2012 г. Бюл. № 20 от 20.07.2013 г.

22. Поляков В.Ю. Действие экстракта мицелия *Pleurotus ostreatus* 1137 (фармакологической субстанции) на трансформированные и нормальные клетки в системе *in vitro* / В.Ю. Поляков, С.В.Захаров, В.П.Герасименя, Е.М.Лазарева, М.И. Мурашева, Л.В.Исаева, Г.И.Кирьянов // Экстракты мицелия вешенки (*Pleurotus ostreatus*): медико-биологические эффекты и возможные механизмы действия:

сборник статей. - М.: Институт химической физики РАН, ООО «Инбиофарм». -2013. - С.19-39.

23. Кирьянов Г.И. Определение возможных клеточных мишеней действия экстракта мицелия *Pleurotus ostreatus* 1137 (фармакологической субстанции) и оптимизация условий его применения в медицинской практике / Г.И.Кирьянов, С.В.Захаров, В.П.Герасименя, Е.М.Лазарева, М.И.Мурашева, Л.В.Исаева, В.Ю. Поляков // Экстракты мицелия вешенки (*Pleurotus ostreatus*): медико-биологические эффекты и возможные механизмы действия: сборник статей. - М.: Институт химической физики РАН, ООО «Инбиофарм». -2013. - С.40-55.

24. Герасименя В.П. Действие экстракта мицелия *Pleurotus ostreatus* 1137 (фармакологической субстанции) и циклофосфана на гематологические показатели периферической крови здоровых животных / В.П.Герасименя, С.В.Захаров, К.З.Гумаргалиева, Т.И.Милевич // Экстракты мицелия вешенки (*Pleurotus ostreatus*): медико-биологические эффекты и возможные механизмы действия: сборник статей. - М.: Институт химической физики РАН, ООО «Инбиофарм». -2013. - С.56-59.

25. Захаров С.В. Исследование антигипертензивного действия экстракта мицелия *Pleurotus ostreatus* 1137 (фармакологической субстанции) / С.В.Захаров, В.П.Герасименя // Экстракты мицелия вешенки (*Pleurotus ostreatus*): медико-биологические эффекты и возможные механизмы действия: сборник статей. - М.: Институт химической физики РАН, ООО «Инбиофарм». -2013. -С.60-82.

26. Климова Р.Р. Изучение цитотоксического и противовирусного действия экстракта мицелия *Pleurotus ostreatus* 1137 на инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса, в клеточной системе *in vitro* / Р.Р.Климова, Е.В.Чичев, С.В.Захаров, В.П.Герасименя, А.А.Куш // Экстракты мицелия вешенки (*Pleurotus ostreatus*): медико-биологические эффекты и возможные механизмы действия: сборник статей. - М.: Институт химической физики РАН, ООО «Инбиофарм». -2013. - С.82-93.

27. Кирьянов Г.И. Фракционирование экстракта мицелия *Pleurotus ostreatus* 1137 (ВКПМ, F-819) / Г.И.Кирьянов, В.Ю. Поляков, В.Н.Ташлицкий, В.А.Носков, Л.Н.Кинцурашвили, С.В. Захаров, В.П.Герасименя // Экстракты мицелия вешенки (*Pleurotus ostreatus*): медико-биологические эффекты и возможные механизмы действия : сборник статей. - М.: Институт химической физики РАН, ООО «Инбиофарм». -2013. - С.117-129.

28. Ташлицкий В.Н. Технология выделения из состава экстракта мицелия *Pleurotus ostreatus* 1137 действующего начала и его идентификация / В.Н.Ташлицкий, Г.И.Кирьянов, В.Ю.Поляков, С.В. Захаров, В.П.Герасименя // Экстракты мицелия вешенки (*Pleurotus ostreatus*): медико-биологические эффекты и возможные механизмы

действия: сборник статей. - М.: Институт химической физики РАН, ООО «Инбиофарм». -2013. - С.129-143.

29. Поляков В.Ю. Действие инцистерола на цитокинетические параметры культивируемых клеток / В.Ю.Поляков, С.В.Захаров, В.П.Герасименя, Г.И.Кирьянов // Экстракты мицелия вешенки (*Pleurotus ostreatus*): медико-биологические эффекты и возможные механизмы действия: сборник статей. - М.: Институт химической физики РАН, ООО «Инбиофарм». -2013. - С.143-145.

30. Голышев С.А. Действие фракции экстракта мицелия, обогащенной инцистеролом, на цитокинетические параметры культивируемых клеток в условиях модификации клеточных мембран глутаровым альдегидом / С.А.Голышев, Г.И.Кирьянов, С.В.Захаров, В.П.Герасименя, В.Ю.Поляков. // Экстракты мицелия вешенки (*Pleurotus ostreatus*): медико-биологические эффекты и возможные механизмы действия: сборник статей. - М.: Институт химической физики РАН, ООО «Инбиофарм». -2013. - С.146-152.

31. Перова Н.В. Проверка токсичности препарата на основе экстракта мицелия *Pleurotus ostreatus* 1137/ Н.В.Перова, Г.А.Духина, С.В.Захаров, В.П.Герасименя.// Экстракты мицелия вешенки (*Pleurotus ostreatus*): медико-биологические эффекты и возможные механизмы действия: сборник статей. - М.: Институт химической физики РАН, ООО «Инбиофарм». -2013. - С.153-155.

32. Захаров С.В. Изучение противоопухолевой активности экстракта мицелия *Pleurotus ostreatus* 1137 у животных на модели солидной опухоли меланомы В-16 / С.В.Захаров, В.П.Герасименя, Л.П.Семашева, В.Ю.Поляков, Г.И.Кирьянов, К.З.Гумаргалиева.// Экстракты мицелия вешенки (*Pleurotus ostreatus*): медико-биологические эффекты и возможные механизмы действия: сборник статей. - М.: Институт химической физики РАН, ООО «Инбиофарм». -2013. - С.156-172.

33. Захаров С.В. Действие фракций экстракта мицелия *Pleurotus ostreatus* 1137, обогащенных инцистеролом, на прогрессию дислипидемии, индуцированную атерогенной диетой / С.В.Захаров, Н.В.Перова, В.П.Герасименя, В.Ю.Поляков, Г.И.Кирьянов, Г.А.Духина, Л.П.Семашева, К.З.Гумаргалиева. // Экстракты мицелия вешенки (*Pleurotus ostreatus*): медико-биологические эффекты и возможные механизмы действия: сборник статей. - М.: Институт химической физики РАН, ООО «Инбиофарм». -2013. - С.172-201.

34. Кирьянов Г.И. Теоретическое и экспериментальное обоснование композиции полифункционального детоксикационного препарата на основе экстракта мицелия *Pleurotus ostreatus* 1137 / Г.И.Кирьянов, В.П.Герасименя, С.В.Захаров, В.Ю.Поляков.// Экстракты мицелия вешенки (*Pleurotus ostreatus*): медико-биологические эффекты и возможные механизмы действия:

сборник статей. - М.: Институт химической физики РАН, ООО «Инбиофарм». -2013. - С.201-212.

35. Конопля Е.Ф. Антимикробная и антитоксическая активность экстрактов *Pleurotus ostreatus* (Fr.) Kumm / Е.Ф.Конопля, Т.Н. Милевич, В.П.Герасименя, А.Е.Орлов, О.В.Ефременкова, Т.А.Богуш // Весці НАН Беларусі Сер. мед.-біял. Навук. -2002, - № 3. - С. 92-96.

36. Состояние вопроса результатов исследования и применения в медицине БАД к пище «Экстракт мицелия вешенки «ОВО-Д» штамм *Pleurotus ostreatus* (Fr.) Kumm.1137: отчет о НИР. (Шифр «ОВО-Д – 2005) / Герасименя В.П. - М., ЗАО «Пульмомед», 2005. - 69 с.

37. Инновационный детоксикационный препарат с полифункциональной медико-биологической активностью для коррекции лекарственной непереносимости в комплексном лечении онкологических заболеваний и в реабилитационный период. Технология, создание лекарственной формы, производство: отчет о НИР (Шифр «Онководин») / Герасименя В.П., Захаров С.В., Кирьянов Г.И., Поляков В.Ю. – М.: ООО «Инбиофарм», 2011. -146 с.

38. Герасименя В.П. Потивоопухоловое действие экстракта мицелия вешенки. Экспериментальные и клинические исследования: информационные материалы. Выпуск 3 / В.П.Герасименя, С.В.Захаров, Л.А.Путырский и др. // Информационные материалы. Выпуск 3, // - М., ООО «Инбиофарм», 2009. -44 с.

39. Карпов Ф.Ф. Целебные свойства гриба вешенка / Ф.Ф. Карпов, Н.Ф. Хомякова // Школа грибоводства. – 2001. - № 4, - С. 13-15.

40. Ли Ква Рен. Антиатеросклеротические свойства высших грибов (клинико-экспериментальное исследование)./ Ли Ква Рен, А.В.Васильев, А.Н.Орехов, В.В.Тертов, В.А. Тутельян. // Вопросы питания. -1989. -С. 16-19.

41. Патент 2192873. МКИ 7A61 K35/70. Препарат, влияющий на тканевой обмен, и применение штамма гриба *Pleurotus* 1137 для его получения / В.П. Герасименя, О.В. Ефременкова, О.В. Камзолкина, Т.А. Богуш, Л.А. Соболев, А.Е. Орлов, Е.Ф. Конопля, Л.А. Путырский, Т.И. Милевич, Д.Г. Анисимов, Г.Е. Капранов - 2001112184/14; Заявл. 08.05.2001; Опубл. 20.11.2002 // Бюллетень. - 2002. - № 32. -С. 42.

42. Милевич Т.И. Биологические и радиозащитные свойства препаратов, полученных из *Pleurotus ostreatus*: дисканд. биол. наук: 03.00.01/ Милевич Татьяна Ивановна ./ - Минск, 2005. -157 с.

43. Милевич Т.И. Сорбция ионов тяжелых металлов и радионуклидов нативной биомассой *Pleurotus ostreatus* // Весці НАН Беларусі Сер. хім. навук. - 2005. - № 1. -С. 26-29.

44. Милевич Т.И. Иммунокорригирующее действие базидио-мицелиальных препаратов пострадиационных нарушений иммунитета / Т.И.Милевич, Е.Ф.Конопля, Б.Б.Кузьмицкий // Вести НАН Беларусі Сер. мед. навук. - 2004. - № 3. - С. 102-108.

45. Милевич Т.И. Исследование радиозащитных свойств экстракта вешенки при однократном облучении мышей / Т.И. Милевич, Е.Ф.Конопля, Л.А.Путырский, В.П.Герасименя, А.Е.Орлов. // Актуальные проблемы онкологии и медицинской радиологии: Сб. науч. работ. - Минск: ГУ НИИ онкологии и мед.радиологии им. Н.Н.Александрова. -2002. – С. 502-508.

46. Милевич Т.И. Влияние совместного действия внутреннего облучения Sr^{90} и препаратов вешенки на интенсивность перекисного окисления липидов в системе крови / Т.И. Милевич, Е.Ф.Конопля, Л.М.Мажуль, Л.А.Путырский, В.П.Герасименя, А.Е.Орлов. // Актуальные проблемы онкологии и медицинской радиологии: Сб. науч. работ. - Минск: ГУ НИИ онкологии и мед. радиологии им. Н.Н.Александрова. -2003.- С- 255-258.

47.Герасименя В.П. Антимикробные, антиоксидантные, радиопротекторные, радиосорбционные свойства новой биологически активной добавки к пище «Экстракт мицелия вешенки «ОВО-Д» / В.П.Герасименя, О.В.Камзолкина, О.В.Ефременкова, Т.А.Богуш, Т.И.Милевич, А.Е.Орлов // Успехи медицинской микологии: Материалы Первого Всероссийского конгресса по мед. микологии / Под ред. Ю.В. Сергеева. - Москва: Нац. академия микологии. -2003. — Т. 1. - С. 265-267.

48. Милевич Т.И. Применение препаратов вешенки для выведения радиоактивного стронция из организма // Преодоление последствий катастрофы на Чернобыльской АЭС: состояние и перспективы: Сб. науч. тр. II Междунар. науч. -практич. конф., Гомель, 26-27 апреля 2004г. – Гомель. -2004. - С. 322-324.

49. Милевич Т.И. Сорбционные свойства биомассы базидиального гриба «Вешенка» по отношению к ионам тяжелых металлов и радионуклидов / Т.И.Милевич, Е.Ф.Конопля // Тез. докл. 2-ой Международной конференции по коллоидной химии и физико - химической механике, Минск, 10-12 октября 2003. - Минск. -2003. – 2с.

50. Милевич Т.И. Экстракт вешенки как модификатор биологических реакций / Т.И.Милевич, Б.Б.Кузьмицкий, Л.А. Путырский. // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ, Минск, 25-28 мая 2004 г., - Минск: ОДО «Тонпик». -2004. -ч. 1. -С. 341-342.

51. Милевич Т.И. Иммунотропная активность препаратов вешенки при действии острого гамма-облучения/ Т.И. Милевич, Б.Б. Кузьмицкий, Л.А.Путырский. // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ, Минск, 25-28 мая 2004 г., -Минск: ОДО «Тонпик». - 2004. - ч. 1. - С. 341.

52. Милевич Т.И. Влияние препаратов, полученных из мицелия и плодовых тел *Pleurotus ostreatus*, на пострадиационные нарушения иммунитета у животных. / Т.И.Милевич, Е.Ф.Конопля, В.П.Герасименя, С.В.Захаров, Л.А.Путырский, Ю.Л.Путырский // Материалы VI съезда по радиационным исследованиям (радиобиология,

радиоэкология, радиационная безопасность). 25 лет с момента аварии на Чернобыльской АЭС. Москва. 25 - 28 октября. -2010. –С. 233.

53. Милевич Т.И. Радиозащитный эффект препаратов вешенки после воздействия гамма – излучения. / Т.И Милевич, Е.Ф. Конопля, В.П.Герасименя, С.В.Захаров, Л.А.Путырский, Ю.Л.Путырский // Материалы международной научной конференции Гомель, 14-15 октября. -2010. -С. 69-70.

54. Милевич Т.И. Радиозащитные свойства веществ природного происхождения на основе базидиомицетов / Т.И Милевич, Е.Ф. Конопля, В.П.Герасименя, С.В.Захаров, Л.А.Путырский, Ю.Л. Путырский // Медико-биологические аспекты аварии на ЧАЭС. - 2011. № 1-2. -С. 23-28.

55. Милевич Т.И. Оценка радиозащитных свойств экстракта из мицелия базидиального гриба в условиях внешнего хронического облучения / Т.И Милевич, В.П.Герасименя, С.В.Захаров, Ю.Л. Путырский // « Радиация и Чернобыль: Наука и практика», Матер. междунар. науч. конф. (Гомель, 13-14 окт. 2011 г.) Минск: Ин-т радиологии. -2011. -С. 112-114.

56. Милевич Т.И. Эффективность препаратов, полученных из мицелия вешенки, в условиях воздействия внешнего γ - излучения / Т.И Милевич, В.П.Герасименя, С.В.Захаров, К.З.Гумаргалиева. // Российская конференция «Острые проблемы разработки противолучевых средств: консерватизм или модернизация» Москва, 13-14 ноября. - 2012. -С.50.

57. Милевич Т.И. Применение препаратов, полученных из мицелия гриба «Вешенка обыкновенная», для выведения радионуклидов / Т.И.Милевич, Е.Ф.Конопля, В.П.Герасименя, С.В. Захаров, Ю.Л.Путырский // Российская конференция «Острые проблемы разработки противолучевых средств: консерватизм или модернизация» Москва, 13-14 ноября. - 2012. -С.51.

58. Милевич Т.И. Оценка показателей системы ПОЛ-АОС в крови животных после воздействия гамма – излучения и экстракта вешенки / Т.И.Милевич, В.П.Герасименя, С.В.Захаров, Ю.Л. Путырский, А.Л.Малаш // Матер. 12 Междунар. науч. конф. «Сахаровские чтения 2012. Экологические проблемы XXI века. 17-18 мая. -2012. –С. 238.

59.Т.И. Милевич Т.И. Экстракт вешенки как модификатор биологических реакций / Т.И.Милевич, В.П.Герасименя, С.В. Захаров, Ю.Л.Путырский, А.Л.Малаш. // Международная научная конференция «Малые дозы, посвященная 25 – летию Института радиобиологии НАН Беларуси». Гомель. 26-28 сентября. -2012. -2с.

60. Mizuno T. Yamabushitake *Hericium erinaceum*: Bioactive substances and medicina1 utilization // Food Rev Intern. - 1995. - V. 11(1). – P. 173-178.

61. Chihara G., Maeda Y., Hamuro J. Current status and perspectives of immunomodulators of microbial origin // *Int J Tissue React.* – 1982. – V. 4. – P. 207-225.
62. Jong S. C., Binningham J. M., Pai S. H. Immunomodulatory substances of fungal origin // *J. Immunol immunopharm.* - 1991. - V. 9 (3). – P. 115-122.
63. Chihara G. Medical aspects of lentinan isolated from *Lentinus edodes* (Berk.) Sing // In *Mushroom bio1ogy and mushroom products.* / Chang S. T., Buswell J. A. and Chiu S. W., eds. - Chinese University Press. - Hong Kong. -1993. - P. 261-266.
64. Sakagami H., Takeda M. Diverse biological activity of PSK (Krestin), a protein bound polysaccharide from *Coriolus versicolor* (Fr.) Quel // In *Mushroom biology and mushroom products.* Chang S. T., Buswell J. A. and Chiu S. W., eds... Chinese University Press. - Hong Kong. -1993. - P. 237-245.
65. Lucas E. H. Tumor inhibitors in *Boletus edulis* and other Holobasidiomycetes // *Antibiot. Chenwtherapy.* – 1957. – V. 7. – P. 1-4.
66. Gregor Y. F. Studies on antitumor substances produced by Basidionmycetes // *Mycologi.* - 1966. – V. 58 – P. 80-90.
67. Ying J. *Icones of Medicinal Fungi from China*, Yuehan X, trans // Science Press. – Beijing. -1987. - 575 p.
68. Yang Q. Y. and Jong S. C. Medicinal mushrooms in China // *Mushr. Sci.* - 1989. - V. 9 (1) – P. 631-643.
69. Chihara G. Food fuction and medicin effect of mushrooms fungi // *Foods Food Ingred J (Japan).* - 1993. - № 158.- P. 155-170.
70. Mizuno T. Bioactive biomolecules of mushrooms: Food function and medicina1 effect of mushroom fungi // *Food Rev Intern.* - 1995. – V. 11 (1). - P. 7-21.
71. Mizuno T. Yamabushitake *Hericium erinaceum*: Bioactive substances and medicina1 utilization // *Food Rev Intern.* - 1995. - V. 11(1). – P. 173-178.
72. Mizuno T. A development of antitumor polysaccharides from mushroom fungi // *Food Food Ingred J (Japan).* - 1996. – V. 167. - P. 69-85.
73. Ying J. *Icones of Medicinal Fungi from China*, Yuehan X, trans // Science Press. – Beijing, -1987. – 575 p.
74. Pai S.H., Jong, S.C., Lo D.W. Usages of mushrooms // *Bioindustry.* - 1990. - V. 1. - P. 126-131.
75. Mizuno T. Food fuction and medicin effect of mushrooms fungi // *Foods Food Ingred J (Japan).* - 1993. - № 158. - P. 55-70.
76. Mizuno T., Sakai H., Chihara G. Health foods and medicinal usages of mushrooms // *Food Rev Intern.* - 1995. – V. 11 (1). –P. 69-82.
77. Wasser S. P. and Weis A. L. *Medicinal Mushrooms. Reishi Mushroom (Ganoderma lucidum (Curtis:Fr.) P. Karst.), Nevo E., ed. // Peledfus.* – Haifa. -1997. – 39 p.

78. Wasser S. P. and Weis A. L. Medicinal Mushrooms. *Lentinus edodes* (Berk.) Sing. (Shiitake mushroom), Nevo E., ed. // Peledfus. – Haifa. -1997. – 96 p.
79. Miles Ph.G., Chang S.T. Mushroom biology. Concise basics and current developments // World Scientific, Singapore, New Jersey, London, Hong Kong, -1997. – 194 p.
80. Lucas E. H. Production of oncostatic principles *in vivo* and *in vitro* by species of genus *Calvatia* // Antibiot Annu 1958-1959. - 1959. – P. 493-496.
81. Ikekawa T., Hamuro K. Antitumor action of some Basidiomycetes, especially *Phellinus linteus* // Gann. - 1968. - V. 59. P. 155-157.
82. Ikekawa T. Antitumor activity of aqueous extracts of edible mushrooms // Cancer Res. - 1969. – V. 29. - P. 734-735.
83. Gregory Y. F. Studies on antitumor substances produced by Basidiomycetes // Mycologia. - 1966. - V. 58. - P. 80-90.
84. Yang Q. Y. and Jong S. C. Medicinal mushrooms in China. // Mushr Sci. - 1989. – V. 9 (1). P. 631-643.
85. Hobbs Ch. Medicinal mushrooms: an exploration of tradition, healing and culture // Botanica Press, - Santa Cruz. CA. - 1995. – 251 p.
86. Zhang J., Eang G., Li H, Polysaccharides from a Chinese mushroom // Biosci. Biotech. Biochem. - 1994. - V. 58 (7). - P.1195-1201.
87. Zakany J., Chihara G., Fachel J. Effect of Lentinan on tumor growth in murine allogeneic and syngeneic host // Int. J Cancer. – 1979. – V. 25. – P. 371-376.
88. Zakany J., C G. Fachel J. Effect of Lentinan on the production of migration inhibitory factor induced by syngeneic tumor in mice // Int. J Cancer. - 1980. – V. 26. - P. 783-788.
89. Mizuno T., Yamabushitake *Hericium erinaceum*: bioactive substances and medicinal utilization // Food Rev. Intern. - 1995. - V. 11, № 1. - P. 173-178.
90. Lingappa B., Bell E. A self-inhibitor of protein synthesis in the conidia of *Glomerella cingulata* / Appl. Microbiol. - 1973. - V. 94. - P. 97-107.
91. Rajam M., Weinstein H., Galaton A. Inhibition of uredospore germination and germ tube growth by inhibitor of polyamin metabolism in *Uromyces phaseoli* L. // Plant Cell Physiol. - 1989. - V. 30, № 1. - P. 37-41.
92. Mizuno T., Yamabushitake *Hericium erinaceum*: bioactive substances and medicinal utilization // Food Rev. Intern. - 1995. - V. 11, № 1. - P. 173-178.
93. Lingappa B., Bell E. A self-inhibitor of protein synthesis in the conidia of *Glomerella cingulata* / Appl. Microbiol. - 1973. - V. 94. - P. 97-107.

94. Rajam M., Weinstein H., Galaton A. Inhibition of uredospore germination and germ tube growth by inhibitor of polyamin metabolism in *Uromyces phaseoli* L. // *Plant Cell Physiol.* - 1989. - V. 30, № 1. - P. 37-41.

95. Chihara G. Antitumor and immunological properties of polysaccharides from fungal origin // *Mushr. Sci.* - 1978. - V. 9 (2). - P. 797-814.

96. Przybylowicz P., Donoghue J. Shiitake growers handbook. - Dubuque: Kendall Hunt Publ. Co. -1991. - 217 p.

97. Lin Y. A double-blind treatment of 72 cases of chronic hepatitis with Lentinan injection. // *New Drugs Clin Remedies.* - 1987. - V. 6. - P. 362-363.

98. Suzuki H. Structural characterization of the immunoactive and antiviral water-solubilized lignin in an extract of the culture medium of *Lentinus edodes* mycelia (LEM). // *Agris Biol. Chem.* - 1990. - V. 254. - P. 479-487.

99. Mizuno T. Antitumor-activity and some properties of water-soluble polysaccharides from "Himematsutake," the Croiting body of *Agaricus blazei* Murrill. // *Agri Biol Chem.* - 1990. - V. 54. - P. 2889-2896.

100. Mizuno T. Kawariharatake, *Agaricus blazei* Murrill: Medicinal and dietary effects // *Food Rev Intern.* - 1995. - V. 11(1). - P. 167-172.

101. Ikekawa T. Proflamin, a new antitumor agent: preparation, physicochemical properties and antitumor activity. // *Japan J Cancer Res (Gann).* - 1985. - V. 76. - P. 142-148.

102. Ikekawa T. Enokitake *G. Flatmilina velutipes*: Antitumor activity of extracts and polysaccharides. // *Food Rev Intern.* - 1995. - V. 11 (1). - P. 203-206.

103. Borchers AT, Stern JS, Hackman RM, Keen CL, Gershwin ME. Mushrooms, tumors, and immunity. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* -1999. Sep; 221(4): 281-93.

104. Wasser S.P. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* - 2002, Nov; 60(3): 58-74.

105. Zaidman B.Z, Yassin M., Mahajna J., Wasser S.P. Medicinal mushroom modulators of molecular targets as cancer therapeutics. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* -2005, Jun; 67(4): 453-68.

106. Xie J.T., Wang C.Z., Wicks S., Yin J.J., Kong J., Li J., Li Y.C., Yuan C.S. *Ganoderma lucidum* extract inhibits proliferation of SW 480 human colorectal cancer cells. *Exp. Oncol.*- 2006, Mar; 28(1): 25-9.

107. Hara M., Hanaoka T., Kobayashi M., Otani T., Adachi H.Y., Montani A., Natsukawa S., Shaura.K., Koizumi Y., Kasuga.Y., Matsuzawa.T., Ikekawa.T., Sasaki S., Tsugane.S. Cruciferous vegetables, mushrooms, and gastrointestinal cancer risks in a

multicenter, hospital-based case-control study in Japan. *Nutr. Cancer.* - 2003; 46(2): 138-47.

108. Monro J.A. Treatment of cancer with mushroom products. *Arch Environ Health.* -2003 Aug;58(8):533-7.

109. Fullerton S.A., Samadi A.A., Tortorelis D.G., Choudhury M.S., Mallouh C., Tazaki H., Konno S. Induction of apoptosis in human prostatic cancer cells with beta- glucan (Maitake mushroom polysaccharide). *MolUrol.* - 2000. Spring; 4(1): 7-13.

110. Collins L., Zhu T., Guo J., Xiao Z.J., Chen C.Y. Phellinus linteus sensitises apoptosis induced by doxorubicin in prostate cancer. *Br J Cancer.* 2006. Aug. 7; 95(3): 282-8. Epub. .2006 Jul. 25.

111. Hui K.P., Sit W.H., Wan J.M. Induction of S phase cell arrest and caspase activation by polysaccharide peptide isolated from *Coriolus versicolor* enhanced the cell cycle dependent activity and apoptotic cell death of doxorubicin and etoposide, but not cytarabine in HL-60 cells. *Oncol. Rep.* -2005. Jul;14(1): 145-55.

112. Ye M., Liu J.K., Lu Z.X., Zhao Y., Liu S.F., Li L.L., Tan M., Weng X.X, Li W., Cao Y. Grifolin, a potential antitumor natural product from the mushroom *Albatrellus confluens*, inhibits tumor cell growth by inducing apoptosis in vitro. *FEBS Lett.* -2005. Jun. 20; 579 (16): 3437-43.

113. Kobayashi H., Yoshida R., Kanada Y., Fukuda Y., Yagyu T., Inagaki K., Kondo T., Kurita N., Suzuki M., Kanayama N., Terao T. Suppressing effects of daily oral supplementation of beta-glucan extracted from *Agaricus blazei* Murill on spontaneous and peritoneal disseminated metastasis in mouse model. *J Cancer Res. Clin. Oncol.* - 2005 Aug;131(8):527-38. Epub 2005 May 10.

114. Ho J.C., Konerding M.A., Gaumann A., Groth M., Liu W.K. Fungal polysaccharopeptide inhibits tumor angiogenesis and tumor growth in mice. *Life Sci.* -2004, Jul. 30; 75(11): 1343-56.

115. Inoue A., Kodama N., Nanba H.. Effect of maitake (*Grifola frondosa*) D- fraction on the control of the T lymph node Th-1/Th-2 proportion. *Biol Pharm Bull.* -2002, Apr;25(4):536-40.

116. Harada T., Masuda S., Arii M., Adachi Y., Nakajima M., Yadomae T., Ohno N. Soy isoflavone aglycone modulates a hematopoietic response in combination with soluble beta-glucan: SCG. *Biol. Pharm. Bull.* -2005, Dec;28(12):2342-5.

117. Ooi V.E., Liu F. Immunomodulation and anti-cancer activity of polysaccharide-protein complexes. *Curr. Med. Chem.* -2000 Jul;7(7):715-29.

118. Kodama N., Komuta K., Nanba H. Can maitake MD-fraction aid cancer patients? *Altern. Med. Rev.* -2002 Jun;7(3):236-49.

119. Kidd P.M. The use of mushroom glucans and proteoglycans in cancer treatment. *Altern. Med. Rev.* -2000, Feb; 5(1): 4-27.

120. Yuen J.W., Gohel M.D. Anticancer effects of *Ganoderma lucidum*: a review of scientific evidence. *Nutr. Cancer.* -2005; 53(1): 11-7.
121. Gu Y.H., Sivam G. Cytotoxic effect of oyster mushroom *Pleurotus ostreatus* on human androgen-independent prostate cancer PC-3 cells. *J Med Food.* -2006 Summer;9(2):196-204.
122. Hu S.H., Liang Z.C., Chia Y.C., Lien J.L., Chen K.S., Lee M.Y., Wang Y.C. Antihyperlipidemic and antioxidant effects of extracts from *Pleurotus citrinopileatus*. *J Agric Food Chem.* -2005, 54(6) 2103-10
123. Afaq F., Saleem M., Krueger C.G., Reed J.D., Mukhtar H. Anthocyanin- and hydrolysable tannin-rich pomegranate fruit extract modulates MAPK And NF-kappaB pathways and inhibits skin tumorigenesis in CD- 1 mice. *Int J Cancer.* -2005. 113(3)423-33.
124. Kimura Y. New anticancer agents: in vitro and in vivo evaluation of the antitumor and antimetastatic actions of various compounds isolated from medicinal plants. *In Vivo.* -2005, 19(1)37-60.
125. Shubert S.Y., Lansky E.P., Neeman I. Antioxidant and eicosanoid enzyme inhibition properties of pomegranate seedoil and fermented juice flavonoids. *J Ethnopharmacol.* -1999,66(1)11-7.
126. Lansky E.P., Shubert S.Y., Neeman I. Pharmacological and therapeutic properties of pomegranate in Giheam-Options. *Mediterranean.* -2005, 231 - 325.
127. Hu H., Ahn N.S., Yang X., Lee Y.S., Kang K.S. *Ganoderma lucidum* extract induces cell cycle arrest and apoptosis in MCF-7 human breast cancer cell. *Int J Cancer.* -2002, 102(3) 250-3.
128. Endo A. Chemistry, biochemistry and pharmacology of HMG CoA reductase inhibitors // *Klin Wochenschr.* - 1988. – V. 66. – P. 421-427.
129. Sasaki T., Takasuka N. Further study of the structure of Lentinan, an antitumor polysaccharide from *Lentinus edodes* // *Carbohydr Res.* - 1976. – V. 47 - P. 99-104.
130. Higuchi M. The effects of shiitake on blood pressure and plasma cholesterol of spontaneously hypertensive rats // *Japan J Nutr.* - 1978. – V. 36. – P. 119-125.
131. Yagishita K. Effects of *Grifola frondosa*, *Coriolus versicolor* and *Lentinus edodes* on cholesterol metabolism in rats // *Nihon Dangaku No-Juigakubo Gakujutsu Kenkyu Hokoku.* Part I. - 1977. – V. 34. – P. 1-13.
132. Yagishita K. The effect of *Grifola frondosa*, *Coriolus versicolor*, *Kawaratake* and *Lentinus edodes* (shiitake) on cholesterol metabolism in rats. // *Bull Coll Agris Vet Med (Nihon Univ.).* Part 2. - 1978. – V. 35. – P. 28-40.
133. Kabir Y. M., Kimura S. Effect of shiitake (*Lentinus edodes*) and maitake (*Grifola frondosa*) mushrooms on blood pressure and plasma

lipids of spontaneously hypertensive rats // J Nutr Sci Vitaminol. - 1989. - V. 33. – P. 341-346.

134. Sheng J., Chen Q. Effects of polysaccharides from *Auricularia auricula*, *Tremella fuciformis* spores on experimental thrombus formation // *Zhongguo Yaoke Daxue Xuebao*. - 1990. - V. 21. – P. 39-42.

135. Watanabe N. A novel N6-substituted adenosine isolated from *Mihuanjun* (*Auricularia mellea*) as a cerebralprotecting compound // *Planta Med.* - 1990. - V. 56. – P. 48-52.

136. Watanabe N. A novel N6-substituted adenosine isolated from *Mihuanjun* (*Auricularia mellea*) as a cerebralprotecting compound // *Planta Med.* - 1990. - V. 56. – P. 48-52.

137. Kyoto A., Nanba H., Otsuka M. Blood pressure lowering activity present in the fruit body of *Grifola frondosa* (Maitake) // *Chem Pharmacol Bull.* - 1988. - V.36. - P. 1000-1006.

138. Blood pressure-lowering, activity present in the fruit body of *Grifola frondosa* (Maitake) / Adachi K. et al. // *Chem Pharm Bull.* - 1989. – V. 36. – P. 1064-1076.

139. Mizuno T. "Antitumor mushrooms"- *Ganodenma lucidum*, *Grifola frondosa*, *Letinus edodes*, and *Agaricus blazei* // *Gendai-shorin*. – Tokyo. -1997. – 188 p.

140. Cochran K. W. Medical effects. In the biology and cultivation of edible mushrooms // Academic Press. - New York, San Francisco, London. -1978. - P. 160-187.

141. Yao Q. Z. Isolation and characterization of a Type 1 ribosome-inactivating protein from fruiting bodies of the edible mushroom (*Volvariella volvacea*) // *J Agri Food Chem.* - 1998. – V. 46. – P. 788-792.

142. Bose S. R.; Campestrin, the antibiotic of *Psalliota campestris* // *Nature*. - 1955. – V. 175. – P. 468-476.

143. Benedict R. C., Brady L. R. Antimicrobial activity of mushroom metabolites // *J Pharm Sci.* - 1972. – V. 61 – P. 182-189.

144. Cochran K. W. Medical effects. In the biology and cultivation of edible mushrooms // Academic Press. - New York, San Francisco, London. - 1978. - P. 160-187.

145. Chang K. S. Lentinan-mediated resistance against VSV-encephalitis, Abelson virus-induced tumor, and trophoblastic tumor in mice. In Manipulation of host defense mechanism // *Excerpta Medica: Intern. Congress Series 576*. – Amsterdam. -1981. – P. 568-574.

146. Akiyama Y. Immunological characteristics of anti-tumor polysaccharides lentinan and its analogues as immune adjuvants. In: Manipulation of host defense mechanism // *Excerpta Medica: Intern. Congress Series 576*. – Amsterdam. -1981. - P. 227-243.

147. Tochikura T. S. Inhibition of replication and cytopathic effect of human immunodeficiency virus by the extract of culture medium of

Lentinus edodes mycelia in vitro // First Symposium on AIDS. -1987. – P. 125-132.

148. Suzuki H. Inhibition of the infectivity and cytopathic effect of human immunodeficiency virus by water-soluble lignin in an extract of the culture medium of Lentinus edodes mycelia (LEM) // Biochem Biophys Res Commun. - 1989. – V. 160. – P. 367-373.

149. Sorimachi K. Antiviral activity of water-solubilized lignin derivatives in vitro. // Agric Biol Chem. - 1990. – V. 54. – P. 1337-1339.

150. Irinoda K. Stimulation of microbicidal host defence mechanisms against aerosol influenza virus infection by Lentinan // Int J Immunopharm. - 1992. – V. 14. – P. 971-977.

151. Sarkar S. Antiviral effect of the extract of culture medium of Lentinus edodes mycelia on the replication of herpes simplex virus type 1. // Antiviral Res. - 1993. – V. 20. – P. 293-303.

153. Cochran K. W. Medical effects. In the biology and cultivation of edible mushrooms // Academic Press. - New York, San Francisco, London. -1978. - P. 160-187.

154. Tochikura T. S. Inhibition (in vitro) of replication and of the cytopathic effect of human immunodeficiency virus by an extract of the culture medium of Lentinus edodes mycelia // Med Microbiol Immunol (Berlin). - 1988. – V. 177. – P. 235-244.

155. Obuchi T. Armillaric acid, a new antibiotic produced by Armillaria tellea. // Planta Med. - 1990. – V. 56. – P. 198-201.

156. Donnelly D.M. Antibacterial sesquiterpene aryl esters from Armillaria mellea. // J Nat Prod. - 1985. – V. 48. – P. 10-16.

157. Donnelly D.M. New sesquiterpene acyl esters from Armillaria mellea. // J Nat Prod. - 1986. – V. 49. – P. 111-116.

158. Donnelly D.M., Hutchinson R.M. Armillane, a saturated sesquiterpene ester from Armillaria mellea. // Phytochemistry. - 1990. – V. 29. – P. 179-182.

159. Komatsu N. Protective effect of schizophyllan on bacterial infections of mouse // Japan J. Antibiot. - 1973. – V. 26. – P. 283.

160. Takeuchi T. Coriolin, a new Basidiomycetes antibiotic. // J Antibiot. - 1969. – V. 22. – P. 215-217.

161. Sterner O. The sesquiterpenes of Lactarius vellereus and their role in a proposed chemical defense system // J Nat Prod. - 1985. – V. 48. – P. 297-288.

162. Yoon S. Y. Antimicrobial activity of Ganoderma lucidum extract alone and in combination with some antibiotics // Arch Pharm. Res (Seoul). - 1994. – V. 97(6). – P. 438-442.

163. Bose S. R. Campestrin, the antibiotic of Psalliota campestris. // Nature. - 1955. – V. 175. – P. 468.

164. Domberger K. Evidence for the occurrence of the 4-hydroxybenzenediazonium in the extract of *Agaricus xanthodertus* // *Tetrahedron Lett.* - 1986. - V. 27. - P. 559-560.

165. Низковская О.П., Милова Н.М. Антагонистические свойства высших базидиальных грибов. // *Микробиология.* - 1963. - Т.32, № 5. - С. 771-777.

166. Шиврина А.Н. Биологически активные вещества высших грибов. Л.: Наука, 1965. - 199 с.

167. Gavrilova L., Fomina V. Antibiotic action of cultivated basidiomycetes // *Int. J. Med. Mush.* - 2001. - V. 3. - P. 145.

168. Marshall E. A shadow falls on hepatitis B vaccination effort // *Sci.* - 1998. - V. 281. - P. 630-631.

169. Sugano N. Anticarcinogenic actions of water-soluble and alcohol-insoluble fractions from culture medium of *Lentinus edodes* mycelia // *Cancer Lett.* - 1982. - V. 17. - P. 109-114.

170. Lin Z., Huang Y. Protective action of Lentinan against experimental liver injuries // *J Beijing Med. University.* - 1987. - V. 19. - P. 93-95.

171. Mizoguchi Y. Protection of liver cells against experimental damage by extract of cultured *Lentinus edodes* mycelia (LEM) // *Gastroenterol Japan.* - 1987. - V. 22. - P. 459-464.

172. Inhibition of mouse sarcoma 180 by polysaccharides from *Lentinus edodes* (Berk.) Sing. / Chihara G., Maeda Y., Hamuro J., Sasaki T., Fukuoka F. // *Nature.* - 1969. - V. 222. - P. 687-688.

173. Suga T. Antitumor activity of Lentinan in murine syngeneic and autochthonous host and its suppressive effect on 3-methylcholanthrene induced carcinogenesis // *Cancer Res.* - 1984. - V. 44. - P. 5132-5137.

174. Zhang X., Luan H. Effects of some fungal polysaccharides on experimental hepatitis in mice. // *J Northeast Normal Univ.* - 1986. - V. 4. - P. 101-108.

175. Chang H. M., But H. P. Pharmacology and applications of Chinese Materia Medica // *World Scientific.* - Singapore. -1986. - V. 1. - P.56-67.

176. Yan R. Treatment of chronic hepatitis B with Wulingdan Pill. // *J Fourth Military Med Coll.* - 1987. - V. 8. - P. 380-383.

177. Lee J. W. Screening of hepatoprotective substances from higher fungi by primary cultured rat hepatocytes intoxicated with carbon tetrachloride // *Korean J Mycol.* - 1992. - V. 20. - P. 347-353.

178. Ooi V. E. Protective effects of some edible mushrooms on paracetamol-induced liver injury // In *Mushroom biology and mushroom products*, Chang S. T., Buswell J. A., and Chin S. W., eds., Chinese University Press, - Hong Kong. -1993. - P. 2-13.

179. Kakumu S. Effect of schizophyllan, a polysaccharide, on interferon Gama, antibody production and lymphocyte proliferation specific for hepatitis B virus antigen in patients with chronic hepatitis B // *Int J Immunopharm.* - 1991. - V. 13. - P. 969-975.

180. Wang N. Carcinogenic course of rat liver cancer induced by aflatoxin B 1 and effect of *Polyporus versicolor* polysaccharide on carcinogenic action // *Tianjin Yiyao.* - 1989. - V. 17. – P. 534-536.

181. Zhou H. Antihepatitis and antimutation effect of polysaccharide from *Tretella ficiformis* and *Auricularia auricula* // *Zhongguo Yaoke Duxue Xuebao.* - 1989. - V. 20. – P. 51-53.

182. Guo D. Preliminary observation on carboxymethyl *Poria cocos* polysaccharide (CMPLP) in treating chronic viral hepatitis // *J Trad Chin Med.* – 1984. – P. 29-34.

183. Kurashige S., Akuzawa Y., Endo F. Effects of *Lentinus edodes*, *Grifola frondosa* and *Pleurotus ostreatus* administration on cancer outbreak, and activities of macrophages and lymphocytes in mice treated with a carcinogen, N-butyl-N-butanolnitrosoamine. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* -1997, May; 19(2): 175-83.

184. Sarangi I., Ghosh D., Bhutia S.K., Mallick S.K., Maiti T.K. Antitumor and immunomodulating effects of *Pleurotus ostreatus* mycelia-derived Proteoglycans. *Int. Immunopharmacol.* -2006, Aug; 6(8): 1287-97.

185. Wang H., Gao J., Ng T.B. A new lectin with highly potent antihepatoma and antisarcoma activities from the oyster mushroom *Pleurotus ostreatus*. *Biochem Biophys Res Commun.* -2000, Sep 7; 275(3): 810-6.

186. Shlyakhovenko V., Kosak V., Olishovsky S. Application of DNA from mushroom *Pleurotus ostreatus* for cancer biotherapy: a pilot Study. *Exp Oncol.* -2006, Jun; 28(2): 132-5.

187. Bobek P., Galbavy S., Ozdin L. Effect of oyster mushroom (*Pleurotus ostreatus*) on pathological changes in dimethylhydrazine-induced rat colon cancer. *Oncol. Rep.* -1998, May-Jun; 5(3): 727-30.

188. Lavi I., Friesem D., Geresh S., Hadar Y., Schwartz B. An aqueous polysaccharide extract from the edible mushroom *Pleurotus ostreatus* induces anti-proliferative and pro-apoptotic effects on HT-29 colon cancer cells. *Cancer Lett.* -2006, Nov. 28; 244(1): 61 -70.

189. Zusman I., Reifen R., Livni O., Smirnoff P., Gurevich P., Sandler B., Nyska A., Gal R., Tendler Y., Madar Z. Role of apoptosis, proliferating cell nuclear antigen and p53 protein in chemically induced colon cancer in rats fed corn cob fiber treated with the fungus *Pleurotus ostreatus*. *Anticancer Res.* -1997, May- Jun;17(3C): 2105-13.

190. Krasnopolskaya L.M., Belitsky L.V., Feodorova G.K. Screening of strains of the genus *Pleurotus* (Fr.) Kum. with a broad spectrum of antimicrobial activity // *Int. J. Med. Mush.* - 2001. - V. 3. - P. 172-179.

199. Chang R. Functional properties of edible mushrooms // Nutrition Rev. - 1996. – V. 54, № 11 (Part II) – P. 567-578.
200. Gunde-Cimerman N., Cimerman A. Pleurotus fruiting bodies contain the inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A reductase-lovastatin // Exper Mycol. - 1995. - V. 19. - P. 1-6.
201. Gunde-Cimennan N. Screening fungi for the production of an inhibitor of HMG CoA reductase. Production of mevinolin by the fungi of the genus Pleurotus // FEMS Microbiol. Lett. - 1993. – V. 111. - P. 203-206.
202. Gunde-Cimennan N. Pleurotus fungi produce mevinolin, an inhibitor of HMG CoA reductase. // FEMS Microbiol Lett. - 1993. - V. 113. – P. 333-338.
203. Berger A, Rein D, Kratky E at all. Cholesterol-lowering properties of Ganoderma Lucidum in vitro, ex vivo, and in hamsters and minipigs. Lipids Health Dis. -2004,3; 2.
204. Wasser SP, Weis AL. Therapeutic effects of substances occurring in higher Basidiomycetes mushrooms: a modern perspective. Crit. Rev. Immunol. -1999,19:65 - 96.
205. Opletal L., Jahodar L., Chobot V., Zdansky P., Lukes J., Bratova M., Solihova D., Blunden G., Dacce G.G., Patel A.V. Evidence for the anti-hyperlipidaemic activity of the edible fungus Pleurotus ostreatus. Br. J. Biomed. Sci. -1997, Dec; 54(4): 240-3.
206. Bobek P., Ozdin O., Mikus M. Dietary mushroom (Pleurotus ostreatus) ameliorates atherogenic lipid in hypercholesterolaemic rats. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. -2003, Jul; 30(7): 470-5.
207. Abrams D.I., Aweeka F., Couey .P at all. Antihyperlipidemic effect of pleurotus ostreatus in HIV. Int. Journ. of Med. Mushrooms. -2005, V. 7, Is. 3.
208. Bobek P., Ozdin L., Kuniak L. Mechanism of hypocholesterolemic effect of oyster mushroom (Pleurotus ostreatus) in rats: reduction of cholesterol absorption and increase of plasma cholesterol removal. Z. Ernährungswiss. -1994 Mar; 33(1): 44-50.
209. Bobek P., Ozdin O., Mikus M. Dietary oyster mushroom (Pleurotus ostreatus)accelerates plasmacholes terolturnoverin hypercholes terolaemic rat. Physiol Res. -1995; 44(5): 287-91.
210. Bobek P., Galbavy S. Oyster mushroom (Pleurotus ostreatus) reduces the production and secretion of very low density lipoproteins in hypercholesterolemic rats. Ceska Slov Farm. -1999 Sep; 48(5): 226-30.
211. Bobek P., Ozdin L. [The oyster mushroom (Pleurotus ostreatus) effectively prevents the development of atherosclerosis in rabbits]. Z. Ernährungswiss. -1996 Sep; 35(3): 249-52.

212. Borchers A.T., Stern J.S., Hackman R.M., Keen C.L., Gershwin M.E. Mushrooms, tumors, and immunity. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* -1999, Sep; 221(4): 281-93.

213. Wasser S.P. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* -2002, Nov; 60(3): 58-74.

214. Zaidman B.Z., Yassin M., Mahajna J., Wasser S.P. Medicinal mushroom modulators of molecular targets as cancer therapeutics. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* -2005, Jun; 67(4): 453-68.

215. Xie J.T., Wang C.Z., Wicks S., Yin J.J., Kong J., Li J., Li Y.C., Yuan C.S. *Ganoderma lucidum* extract inhibits proliferation of SW 480 human colorectal cancer cells. *Exp. Oncol.* -2006, Mar; 28(1): 25-9.

216. Hara M., Hanaoka T., Kobayashi M., Otani T., Adachi H.Y., Montani A., Natsukawa S., Shaura K., Koizumi Y., Kasuga Y., Matsuzawa T., Ikekawa T., Sasaki S., Tsugane S. Cruciferous vegetables, mushrooms, and gastrointestinal cancer risks in a multicenter, hospital-based case-control study in Japan. *Nutr. Cancer.* -2003; 46(2): 138-47.

217. Monro J.A. Treatment of cancer with mushroom products. *Arch Environ Health.* -2003 Aug; 58(8): 533-7.

218. Fullerton S.A., Samadi A.A., Tortorelis D.G., Choudhury M.S., Mallouh C., Tazaki H., Konno S. Induction of apoptosis in human prostatic cancer cells with beta-glucan (*Maitake* mushroom polysaccharide). *Mol Urol.* -2000. Spring; 4(1): 7-13.

219. Collins L., Zhu T., Guo J., Xiao Z.J., Chen C.Y. *Phellinus linteus* sensitises apoptosis induced by doxorubicin in prostate cancer. *Br J Cancer.* -2006. Aug. 7; 95(3): 282-8. Epub. 2006 Jul. 25.

220. Hui K.P., Sit W.H., Wan J.M. Induction of S phase cell arrest and caspase activation by polysaccharide peptide isolated from *Coriolus versicolor* enhanced the cell cycle dependent activity and apoptotic cell death of doxorubicin and etoposide, but not cytarabine in HL-60 cells. *Oncol. Rep.* - 2005. Jul; 14(1): 145-55.

221. Ye M., Liu J.K., Lu Z.X., Zhao Y., Liu S.F., Li L.L., Tan M., Weng X.X., Li W., Cao Y. Grifolin, a potential antitumor natural product from the mushroom *Albatrellus confluens*, inhibits tumor cell growth by inducing apoptosis in vitro. *FEBS Lett.* -2005. Jun. 20; 579 (16): 3437-43.

222. Kobayashi H., Yoshida R., Kanada Y., Fukuda Y., Yagyu T., Inagaki K., Kondo T., Kurita N., Suzuki M., Kanayama N., Terao T. Suppressing effects of daily oral supplementation of beta-glucan extracted from *Agaricus blazei* Murill on spontaneous and peritoneal disseminated metastasis in mouse model. *J Cancer Res. Clin. Oncol.* - 2005 Aug; 131(8): 527-38. Epub 2005 May 10.

223. Ho J.C., Konerding M.A., Gaumann A., Groth M., Liu W.K. Fungal polysaccharopeptide inhibits tumor angiogenesis and tumor growth in mice. *Life Sci.* -2004, Jul. 30; 75(11): 1343-56.

224. Inoue A., Kodama N., Nanba H. Effect of maitake (*Grifola frondosa*) D-fraction on the control of the T lymph node Th-1/Th-2 proportion. *Biol Pharm Bull.* -2002, Apr;25(4):536-40.

225. Harada T., Masuda S., Arai M., Adachi Y., Nakajima M., Yadomae T., Ohno N. Soy isoflavone aglycone modulates a hematopoietic response in combination with soluble beta-glucan: SCG. *Biol. Pharm. Bull.* -2005, Dec;28(12):2342-5.

226. Ooi V.E., Liu F. Immunomodulation and anticancer activity of polysaccharide-protein complexes. *Curr. Med. Chem.* -2000, Jul;7(7):715-29.

227. Kidd P.M. The use of mushroom glucans and proteoglycans in cancer treatment. *Altern. Med. Rev.* -2000, Feb; 5(1): 4-27.