

# ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ БАЗИДИАЛЬНЫХ ГРИБОВ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Теплякова Т.В. (зав. лаб., профессор),\*  
Косогова Т.А. (н.с.), Ананько Г.Г. (с.н.с.),  
Бардашева А.В. (м.н.с.), Ильичева Т.Н.  
(зав. лаб., доцент)

Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», наукоград Кольцово, Новосибирская обл., Россия

©Коллектив авторов, 2014

*Многие виды грибов и разные классы соединений, полученные из них, способны ингибировать развитие вирусов, патогенных для человека. В обзоре представлены данные российских и зарубежных ученых по изучению базидиальных грибов, на основе которых могут разрабатываться противовирусные препараты.*

**Ключевые слова:** базидиальные грибы, патогенные вирусы, противовирусная активность

## ANTIVIRAL ACTIVITY OF BASIDIOMYCETES. REVIEW OF LITERATURE

Tepliyakova T.V. (head of the laboratory, professor), Kosogova T.A. (scientific collaborator), Anan'ko G.G. (senior scientific collaborator), Bardasheva A.V. (junior scientific collaborator), Ilyicheva T.N. (head of the laboratory, associate professor)

State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», Koltsovo, Novosibirsk region, Russia

©Collective of authors, 2014

*Many species of fungi and different classes of compounds derived from them, can inhibit the development of viruses pathogenic for humans. Data of Russian and foreign scientists for the study of basidiomycetes on the basis of which can be developed antiviral drugs has been presented in the review.*

**Key words:** antiviral activity, basidial fungi, pathogenic viruses

## ВВЕДЕНИЕ

Вирусы являются строгими внутриклеточными паразитами и используют клеточные структуры для своей репродукции. Поэтому сложно найти мишени для направленного синтеза соединений, которые нейтрализовали бы вирус и были бы безвредны для эукариотической клетки, вследствие чего практическое здравоохранение имеет весьма скудный набор противовирусных препаратов широкого спектра действия. В связи с этим, исследование новых подходов к созданию лекарственных препаратов является весьма важной и востребованной областью современной биомедицинской науки.

Одни из первых научных публикаций о возможности получения лекарственных препаратов из грибов появились в 1968-1969 годах и содержали результаты по исследованию противораковой активности водных экстрактов, полученных из плодовых тел дереворазрушающих грибов *Ganoderma lucidum* (трутовик лакированный), *Lentinus edodes* (лентинула съедобная), *Inonotus obliquus* (березовый гриб, чага) и др., в отношении раковых опухолей, привитых животным, таких как Саркома-180 [Ikekawa T., et al. // Jap. J. Cancer Res., 1968; Ikekawa T., et al. // Cancer Res., 1969]. Этими соединениями оказались полисахариды (гликаны) – высокомолекулярные соединения из класса углеводов [Стейси М., Барнер С. Углеводы живых тканей, 1965; Кочетков Н.К. и др. Химия углеводов, 1967]. Первые лекарственные препараты, полученные из грибов, были полисахаридами. Наиболее известные из них: лентинан (из шиитаке *Lentinula edodes* (Berk.) Pegler, полисахарид пептид (PSP) и полисахарид Крестин (PSK) из траметеса разноцветного – *Trametes versicolor* (L.) Lloyd, ганодеран из трутовика лакированного (рейши) *Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst., плевран из вешенки устричной (обыкновенной) *Pleurotus ostreatus* (Jacq.) P. Kumm., грифолан из грифолы курчавой *Grifola frondosa* (Dicks.) Gray [Wasser S.P. // Appl. Microbiol. Biotechnol., 2002].

Позднее было установлено, что полисахариды и другие соединения базидиальных грибов могут оказывать и противовирусный эффект [Tochikura S. // Med. Microbiol. Immunol., 1988; Collins R.A., Ng T.B. // Life Science, 1997] и [1].

В последнее время возрастает негативная роль вирусных заболеваний, появляются новые разновидности вирусных инфекций. Все более остро встает вопрос о разработке новых противовирусных препаратов.

По данным из научной литературы, многие виды грибов и разные классы соединений, полученные из них, способны ингибировать развитие вирусов. Это создает возможность разрабатывать более эффективные препараты на комплексной основе, влияющие на различные этапы репродукции вируса.

### *Вирус герпеса*

Герпесвирусные инфекции широко распространены

\* Контактное лицо: Теплякова Тамара Владимировна, e-mail: tepliyakova@vector.nsc.ru

ны во всем мире.

Вирус простого герпеса 2 типа (ВПГ-2) наиболее часто вызывает генитальную герпетическую инфекцию [2, 3].

Заболеемость генитальным герпесом в разных странах достигает уровня в 80-200 случаев на 100 тыс. населения [4].

Для пациентов с иммунодефицитными состояниями ВПГ-2 представляет особую опасность, вызывая генерализованную герпетическую инфекцию с обширными поражениями внутренних органов, нередко – с летальным исходом. Для лечения герпесвирусных инфекций используют ряд противовирусных препаратов, из них наиболее часто применяют ацикловир (зовиракс, виролекс), являющийся синтетическим аналогом дезоксигуанидина. После фосфорилирования, он способен блокировать вирусную ДНК-полимеразу и синтез вирусной ДНК [Faulds D., Heel R.C. // J. Drugs, 1990]. Его широкое использование привело к возникновению лекарственно устойчивых штаммов вируса герпеса. Токсичность ацикловира также накладывает ограничения к его применению у пациентов с нарушениями функции почек. В медицинской практике для лечения герпесвирусных инфекций применяют и другие химические препараты (идоксуридин, фоскарнет, тромантадин), интерфероны и их индукторы, а также препараты растительного происхождения, например, панавир [Кузюкова Т.В. и др. // Вестник последипломного медицинского образования, 2002]. Однако все эти средства не дают возможности эффективно контролировать герпесвирусные инфекции [4], поэтому актуальными являются исследования по поиску и разработке новых антивирусных препаратов в отношении вируса герпеса 1 и 2 типов (ВПГ-1, ВПГ-2).

При исследовании состава водных и метанольных экстрактов трутовика лакированного *G. lucidum*, которые достоверно ингибировали цитопатический эффект вируса простого герпеса, установили, что основными компонентами были полисахариды (40,6 %) и белок (7,8 %), связанный с ним [Ео S.-К., et al. // J. of Ethnopharmacology, 1999; Kim Y.-S., et al. // J. of Ethnopharmacology, 2000]. Выявили, что гликопротеин, выделенный из мицелия *G. lucidum*, показал ингибирование цитопатического действия вируса простого герпеса 1 и 2 типов (HSV-1 и HSV-2) без заметного цитотоксического эффекта, даже при значительной концентрации грибного гликопротеина [5].

Экстракт гриба шиитакэ – *Lentinus edodes* в концентрации 0,3 мг/мл полностью блокирует высвобождение вирионов вируса простого герпеса 1 типа из клеток *Vero* при инфекционном титре вируса  $2,0 \cdot 10^4$  БОЕ (бляшкообразующая единица)/мл [Sarkar S., et al. // Antiviral Research., 1993]. Блокирование репликации не связано с влиянием действующих веществ экстракта на адсорбцию и проникновение вируса в клетки. С помощью электронной микроскопии установили нахождение нуклеокапсидов вне ядра в контрольных и инфицированных

клетках, обработанных экстрактом гриба. Авторы предполагают, что действующие вещества экстракта гриба *L. edodes* оказывают влияние на сам вирус или на реакции клетки, связанные с репликацией вируса, что приводит к формированию дефектных вирусных частиц.

Установлено, что сульфатированные полисахариды являются хорошими кандидатами для поиска новых лекарственных средств в лечении герпетических инфекций. Химически модифицированный полисахарид (MI-S), извлеченный из мицелия *Agaricus brasiliensis*, проявил высокую ингибирующую активность в отношении ВПГ-1 [штаммы KOS и 29R (ацикловир-резистентный)] и ВПГ-2 штамм 333, с индексом селективности ( $SI = CC_{50}/IC_{50}$ ). Выявили, что MI-S не имел вирулоцидного эффекта, но подавлял прикрепление и проникновение вирусов простого герпеса 1 и 2 типов в клетки, а также снижал экспрессию белков ICP27, UL42, gB, и gD ВПГ-1. Модифицированный полисахарид MI-S проявлял синергетическое противовирусное действие при совместном применении с ацикловиром. Это означает, что MI-S может проявлять несколько механизмов антигерпетического действия [6].

При выращивании гриба *Macrocyttidia cucumis* (Pers.) Joss. после достижения им стационарной фазы роста, из культуральной среды был выделен пуриновый нуклеозид, который был эффективным против вируса простого герпеса 1 типа [Saboulard D., et al. // Comptes Rendus de l'Académie des Sciences – Series III – Sciences de la Vie, 1998].

Большую группу биологически активных веществ грибов составляют полипептиды, в том числе – обладающие антивирусной активностью. Франк Пирано выделил из водного экстракта гриба *Rozites caperatus* (Pers.) P. Karst. (= *Cortinarius caperatus* (Pers.) Fr.) новое антивирусное лекарство белковой природы, препятствующее процессу репликации вирусов простого герпеса 1 и 2 типов, цитомегаловирусов, респираторного синцитиального вируса и вируса гриппа типа А [7]. Белок RC28 с антигерпетической активностью был получен из экстракта *R. caperatus*, осажден ацетоном с последующей гельфильтрацией и ионообменной хроматографией. Препарат RC28 подавляет репликацию ВПГ-1 *in vitro* в концентрации 0,078 мг/мл ( $IC_{50}$ ) и с терапевтическим индексом (индекс селективности) больше 32. Полная пептидная цепь антивирусного белка RC28 из *R. caperatus*, имеющая 235 аминокислотных остатков, не принадлежит ни одному из известных семейств белков [8].

Из экстракта плодового тела гриба майтаке (грифола курчавая) *Grifola frondosa* (Dicks.) Gray был выделен агент, ингибирующий репликацию вируса простого герпеса 1 типа. С помощью метода масс-спектрометрии охарактеризовали химический состав белка и обнаружили, что это – пептид, состоящий из 11 аминокислот [9].

Экстракты 10 видов из 121 вида базидиальных грибов, протестированных во Франции на наличие про-

тивовирусной активности, проявили активность в отношении вируса простого герпеса. В отношении ВПГ-1 были активны экстракты таких видов, как *Trametes gibbosa* (Pers.) Fr. (1,0-2,25 мг/мл); *Tricholoma virgatum* (Fr.) P. Kumm. (1,0 мг/мл); *Tricholoma portentosum* (Fr.) Quél. (0,75-2,25 мг/мл); *Cortinarius orellanoides* Rob. Henry (= *Cortinarius rubellus* Cooke) (1,5-3,0 мг/мл); *Cortinarius sanguineus* (Wulfen) Fr. (0,5-1,75 мг/мл); *Lactarius torminosus* (Schaeff.) Gray (1,25-4,5 мг/мл). Активность ВПГ-2 подавляли *Trametes gibbosa* (1,0-2,5 мг/мл); *Tricholoma virgatum* (1,0-2,5 мг/мл), *T. portentosum* (0,5-2,25 мг/мл); *Tricholoma acerbum* (Bull.) Vent. (0,5-2,0 мг/мл); *Collybia maculata* (Alb. & Schwein.) P. Kumm. (= *Rhodocollybia maculata* (Alb. & Schwein.) Singer) (0,25-2,0 мг/мл); *Rozites caperatus* (0,25-2,25 мг/мл); *Cortinarius sanguineus* (1,75-3,0 мг/мл); *Hypoholoma fasciculare* (Huds.) P. Kumm. (1,0-2,5 мг/мл); *Hypoholoma sublateralitium* (Schaeff.) Quél. (= *Hypoholoma lateritium* (Schaeff.) P. Kumm.) (0,25-2,0 мг/мл); *Lactarius torminosus* (1,25 мг/мл) [Amoros M., et al. // International J. of Pharmacognosy, 1997].

Белорусские ученые приводят данные о каротиноидах, выделенных из трутовика серно-желтого *Laetiporus sulphureus*, обладающих активностью в отношении вируса простого герпеса 1 типа [10, 11].

В отношении ВПГ-2 были активны водные экстракты и полисахариды грибов рода Вешенка (*Pleurotus ostreatus* и *P. pulmonarius*) [12]. Показана противовирусная активность дэдалеопсиса шершавого *Daedaleopsis confragosa* в отношении ВПГ-2 [13, 14].

#### **Вирус Западного Нила (ВЗН)**

Вирус Западного Нила является типичным представителем семейства *Flaviviridae*. Род флавивирусов включает 53 вида вирусов, и большинство из них вызывают тяжелые заболевания домашних животных и человека. Наиболее опасные для человека инфекционные заболевания связаны с вирусами денге, Японского энцефалита, клещевого энцефалита, Западного Нила и желтой лихорадки.

Как показано в опытах с вирусом Западного Нила,  $\alpha$ -глюканы, выделенные из шиитаке *L. edodes*, могут повышать сопротивляемость организма животных (мышей) к патогенам [15].

В другом эксперименте мышам перорально вводили АНСС (кислый пептидогликан с молекулярной массой 1000-40 000 кД, выделенный из мицелия *L. edodes*) в дозе 600 мг/кг массы каждый день в течение недели до заражения, а также в 1 и 3 день после инфицирования животных вирусом Западного Нила. Введение АНСС шести- и восьминедельным мышам ослабляет вирусемию и гибель после смертельной инфекции вирусом. Мыши в возрасте 21, 22 месяцев были более восприимчивы к ВЗН инфекции, чем молодые мыши, что связано с дисфункцией Т-клеток субтипа gd. Применение АНСС у мышей в этом возрасте усиливает защитную реакцию Vg 11 Т-клеток, а также ВЗН-зависимых IgG [15]. Противовирусным действием в отношении ВПГ-2 обладали препараты из грибов, относящихся к представителям родов

*Ganoderma* (*G. lucidum*), *Pleurotus* (*P. eryngii*, *P. djamor*, *P. ostreatus*, *P. pulmonarius*) и *Lentinus* (*L. edodes*) [12]. Установлено, что противовирусное воздействие у суммарных полисахаридных фракций грибов было выше, чем у исходных водных экстрактов, то есть противовирусная активность проб из грибов связана, по-видимому, с наличием полисахаридов и возрастает по мере увеличения содержания их в исходном материале или концентрирования суммарной полисахаридной фракции.

#### **Вирус гриппа**

Вирус гриппа является самым известным и распространенным из более сотни вирусов, вызывающих инфекционные заболевания верхних дыхательных путей. Сезонные эпидемии гриппа могут поражать до 15% населения и ежегодно уносить 250 000 -500 000 человеческих жизней [16]. Новые эпидемические штаммы вируса гриппа А появляются каждые 1-2 года в результате точечных мутаций в двух поверхностных гликопротеинах – гемагглютинине (НА) и нейраминидазе (НА), благодаря которым вирус гриппа способен обходить защитные механизмы иммунитета человека. Гораздо реже (через 30-40 лет) возникают пандемические штаммы, вызывающие глобальные эпидемии (пандемии) гриппа, приводящие к высокой смертности населения [17]. Поиск новых эффективных в отношении гриппа профилактических и лекарственных средств является одной из приоритетных задач здравоохранения.

Известны вещества из грибов, оказывающие ингибирующее действие на вирус гриппа. Из водного экстракта гриба *Rozites caperatus* был выделен белок, препятствующий процессу репликации вируса гриппа типа А [7].

При анализе противовирусной активности экстракта *Ganoderma pfeifferi* против вируса гриппа типа А и вируса простого герпеса 1 типа было установлено, что основным антивирусным компонентом экстракта были тритерпеноиды: ганодермадиол, лущидодиол, апланоксиновая кислота G [Mothana R.A., et al. // Fitoterapia, 2003].

Вещества хиспидин и хисполон, имеющие изопреноидную природу и найденные в этанольном экстракте *Inonotus hispidus* (Bull.) P. Karst., проявляли противовирусную активность в отношении вирусов гриппа типов А и В. Противовирусную активность проявляли как экстракты плодовых тел, так и мицелиальные экстракты [Ali N.A.A., et al. // Phytochemistry, 1996; Ali N.A.A., et al. // Fitoterapia, 2003].

Исследованиями на животных показано, что  $\alpha$ -глюканы, выделенные из *L. edodes*, могут повышать сопротивляемость организма к патогенам, как это было показано в опытах с вирусом гриппа [18, 19].

Стероиды и тритерпены с противовирусной активностью были выделены из *Ganoderma pfeifferi* и других разновидностей рода *Ganoderma*. *In vitro* они проявили активность против вируса гриппа типа А в клетках MDCK в концентрациях >0,22; 0,22

и 0,19 ммоль/л соответственно ( $IC_{50}$ ). Ганодермадиол, люцидадиол и аппланоксидная кислота показали антивирусную активность как против вируса гриппа типа А, так и против вируса простого герпеса 1 типа [20, 21].

Изучали противовирусную активность гастероидных грибов. Спиртовая (40%) настойка гастеромицета веселки обыкновенной *Phallus impudicus*, по мнению некоторых авторов, может служить профилактическим средством перед эпидемиями гриппа, при простудных заболеваниях, она вызывает 100% эффект защиты [22]. При более детальном изучении веселки в отношении вируса гриппа H5N1 выявили, что водные экстракты из плодовых тел подавляли репликацию вируса в клетках на  $5,20 \pm 1,50$  лг, из культивированного мицелия – на  $4,45 \pm 1,60$  лг. [23].

Из других грибов наиболее активными в отношении вирусов гриппа были образцы из плодовых тел трутовика плоского *Ganoderma applanatum* (индекс нейтрализации в отношении субтипа H5N1 составил  $5,00 \pm 0,15$  лг; трутовика серно-желтого *Laetiporus sulphureus* (H5N1 –  $5,00 \pm 1,67$  лг и H3N2 –  $6,16 \pm 0,14$  лг); склероция чаги *Inonotus obliquus* – индекс нейтрализации для субтипа H5N1 составил  $4,7 \pm 1,2$  лг; вешенки легочной *Pleurotus pulmonarius* (H5N1 –  $6,06 \pm 0,18$  лг и H3N2 –  $5,73 \pm 0,14$  лг) [24-27]. Водный экстракт из мицелия *Fomitopsis officinalis* активен в отношении вируса гриппа разных субтипов (H5N1 IN= $3,00 \pm 0,11$  лг, H3N2 IN= $1,50 \pm 0,25$  лг). Впервые была показана противовирусная активность дэдалеопсиса шершавого *Daedaleopsis confragosa* в отношении ВГ субтипов H5N1 и H3N2 [13, 14].

#### **Вирус иммунодефицита человека**

Единственным на сегодняшний день средством, препятствующим развитию ВИЧ-инфекции, прогрессированию заболевания, является антиретровирусная комбинированная терапия (АРВТ).

АРВТ направлена на подавление репликации вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), т.е. является этиотропной терапией ВИЧ-инфекции. С помощью АРВ препаратов можно блокировать размножение ВИЧ и снизить содержание вируса в крови (вплоть до неопределяемого уровня). Это приводит к восстановлению субпопуляции CD4-лимфоцитов (полному или частичному), что позволяет предотвратить развитие, облегчает течение или способствует исчезновению оппортунистических заболеваний. В результате улучшается качество и увеличивается продолжительность жизни больных ВИЧ-инфекцией. Кроме того, назначение АРВ препаратов ВИЧ-позитивным беременным женщинам позволяет значительно снизить вероятность вертикальной передачи инфекции.

Несмотря на большое количество разработанных в настоящее время анти-ВИЧ средств, существует проблема эффективности применяемой противовирусной терапии из-за их токсичности [Inocue M., et al. // Annu. Rev. Microbiol., 1991], высокой стоимости и свойства ВИЧ-1 вырабатывать устойчивость к ним.

Поэтому крайне актуальной остается проблема

разработки эффективных и недорогих противовирусных средств, не обладающих токсическим действием на организм человека.

Некоторые соединения из грибов способны оказывать ингибирующее действие на вирус иммунодефицита человека [28]. Было показано, что полисахариды PSK «Крестин» и PSP из траметеса разноцветного *Trametes versicolor in vitro* могут подавлять ВИЧ-1. Они обладают иммуностимулирующим эффектом, «Крестин» поддерживает клетки-киллеры иммунной системы, полисахаридно-белковый комплекс ингибирует прикрепление ВИЧ-1 gp120 к поверхностному CD4-рецептору и обратную транскриптазную активность ВИЧ и цитомегаловируса [Tochikura T.S., et al. // Biochem. Biophys. Res. Comm., 1987; Collins R.A., Ng T.B. // Life Science, 1997; Lorenzen K., Anke T. // Curr. Org. Chem., 1998; Stamets P. WA: MycoMedia Productions, 2002]. Белки велютин (velutin) и фламмулин (flammulin), выделенные из зимнего опенка *Flammulina velutipes*, оказывают цитотоксическое действие и инактивируют рибосомы. Велютин ингибирует обратную транскриптазу ВИЧ-1 [Wang H.X. and Ng T.B. // Life Science, 2001].

Некоторые тритерпены гриба *Ganoderma lucidum*, например, ганодериковая кислота В, проявляют активность против вируса иммунодефицита человека 1 типа в клеточной культуре МТ-4 [El-Mekawy S., et al. // Phytochemistry, 1998]. Свыше 130 тритерпеноидов, изолированных из плодовых тел, мицелия и спор *Ganoderma lucidum*, показали антивирусную активность в отношении вирусов иммунодефицита человека 1 типа, гепатита В, антиоксидантную, противоопухолевую, противовоспалительную, антимикробную активности и др. [29, 30]. Тритерпеноиды у грибов представлены в виде стеренов [Ourisson G. C., Grabbe P. // Actual. Sci et Industr., 1961].

Тритерпен инотодиол, который способен подавлять рост разных линий раковых клеток, впервые был выделен из *Inonotus obliquus*, а затем был обнаружен в плодовых телах *Fomitopsis pinicola* и *Phellinus igniarius*. Тритерпеновые соединения из *Mycena leaiana* (Berk) Sacc., *Ganoderma* spp. и вещества изопреноидной природы из *Hericium erinaceum* герицены А, В и С проявляли заметный цитостатический эффект. Трициклические сесквитерпены из *Omphalotus olearius* (D.C.: Fr.) Singer, иллиудины М и S показали способность подавлять рост ряда линий раковых клеток, в том числе карциномы Эрлиха [31].

Сесквитерпеновые соединения широко распространены в природе, но в природных источниках содержатся в небольших количествах, играя очень важную роль в формировании запахов, в том числе и у базидиальных грибов [32]. Некоторые авторы считают, что значение терпеноидных соединений в медицине будет неуклонно возрастать. Так, глицеризиновая кислота являлась первым растительным веществом, включенным в число высокоактивных анти-ВИЧ-средств [33].

Из вешенки устричной *Pleurotus ostreatus* выделен убиквитинподобный гликопротеин, который ингибировал развитие вируса иммунодефицита человека [Wang H. X., Ng T. B. // Biochem Biophys Res Commun., 2000]. Аналогичные результаты получены с экстрактами *Grifola frondosa* [Nanba H., et al. // Mycoscience, 2000]. Эффективны против ВИЧ-1 препараты из чаги [Ichimura T. // Bioscience, Biotechnology, Biochemistry, 1998] и [34].

Известно применение экстракта из мицелиальной культуры гриба *Fuscoporia obliqua* (Ach. ex Pers.) Aoshima (= *Inonotus obliquus* (Ach. ex Pers.), выращенной на жидкой питательной среде, в качестве активного ингредиента, ингибирующего вирус иммунодефицита человека [35]. Однако данный экстракт обладает только профилактическим эффектом и имеет низкий терапевтический индекс.

Более эффективным является применение экстракта черной наружной части склероция гриба *F. obliqua* в качестве активного ингредиента, ингибирующего вирус иммунодефицита человека. Установлено, что *F. obliqua* регулирует путь ответа цитокинина и интерлейкина, имеет иммуномодулирующую активность, противовирусный эффект против вируса иммунодефицита человека [Ichimura T., et al. // Bioscience, Biotechnology, Biochemistry, 1998].

Из семи видов грибов *Inonotus obliquus*, *Lentinula edodes*, *Ganoderma applanatum*, *Phellinus igniarius*, *Fomes fomentarius*, испытанных учеными Белоруссии и Украины в отношении ВИЧ-1 на культуре клеток МТ-4, наибольшую активность проявлял меланин-глюкановый комплекс из чаги *I. obliquus*. Минимальная эффективная концентрация образцов колебалась в разных опытах от 0,4 до 10 мкг/мл [36]. Имеются также немногочисленные данные по оценке антивирусной активности меланинов. Выявили, что синтезированный из гетерополимеров, растворимый в воде меланин, который выпускают как коммерческий препарат (Sigma Chemical Co, США), может ингибировать репликацию вируса иммунодефицита человека в клеточной культуре в дозах от 0,2 до 10 мкг/мл [Method of inhibiting replication of HIV with water-soluble melanins: US Patent No: 5,057,325, 1991]. Водный экстракт из трутовика скошенного (чага) *I. obliquus* и меланин из чаги проявляют активность в отношении ВИЧ-1 [37, 38].

Повышение иммунитета является важным для ВИЧ-инфицированных людей. Одним из препаратов, повышающих иммунитет, является «Immune Assist 24/7», полученный из грибов [39].

Он изготовлен из нескольких видов грибов (*Agaricus blazei*, *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc. (= *Ophiocordyceps sinensis* (Berk.) G.H. Sung, J.M. Sung, Nywel-Jones & Spatafora), *Grifola frondosa*, *Coriolus versicolor* (L.) Quél. (= *Trametes versicolor* (L.) Lloyd), *Ganoderma lucidum*, *Lentinula edodes*) и представляет по своей сути биологически активную добавку к пище. Оценивали влияние «Immune Assist 24/7», являющегося иммуномодулятором и противови-

русным средством натурального происхождения, на 8 ВИЧ-инфицированных пациентов в районной больнице Sunyani (Гана). Больным вводили по три таблетки 800 мг «Immune Assist 24/7» один раз в сутки (2,4 г/день), периферическую кровь для контроля CD4+ забирали в начале исследования, на 30-й день и 60 день. Установили, что «Immune Assist 24/7» можно использовать как единственное терапевтическое средство без дополнительных АРВ-препаратов. У всех пациентов значительно возросло количество CD4+ Т-лимфоцитов. Эти первоначальные результаты, по мнению авторов, являются многообещающими и указывают на потенциальную ценность дальнейших исследований этого средства на другие иммунные параметры и вирусную нагрузку у ВИЧ-инфицированных пациентов.

### Ортопоксвирусы

Семейство *Poxviridae* включает в себя большую группу вирусов, в том числе патогенных для человека: натуральной оспы (ВНО), оспы обезьян (ВОО), оспы коров, экстремелии и др.

Ликвидация натуральной оспы как заболевания является крупной победой здравоохранения. Вакцинация против натуральной оспы – один из самых масштабных проектов в истории медицины, но отрицательной стороной прекращения иммунизации является отсутствие у населения иммунитета к этому вирусу. В связи со значительным увеличением доли восприимчивого к оспе населения, вирус натуральной оспы все чаще рассматривают как возможный агент биотеррористических атак. До настоящего времени отсутствуют лекарственные препараты для лечения или профилактики натуральной оспы, поэтому поиск новых противовирусных средств против этого вируса и других ортопоксвирусов остается актуальной задачей. В мире проведены немногочисленные исследования по изучению противовирусных свойств базидиальных грибов в отношении ортопоксвирусов. В США несколько штаммов листовничного трутовика *Fomitopsis officinalis* были выделены в чистую культуру. Оценили ингибирующий эффект экстрактов из биомассы гриба на *Pox* вирусах в культуре клеток. Выявили, что один из штаммов *F. officinalis* I имел высокий антивирусный эффект против вируса оспы коров (*cowpox virus*), а другой штамм *F. officinalis* IV – против вируса осповакцины (*vaccinia virus*). Автор делает вывод, что данный гриб может обладать противовирусной активностью и в отношении других ортопоксвирусов [40].

Композиции из грибов родов *Fomitopsis*, *Piptoporus*, *Ganoderma*, как отмечают авторы патента [41], могут быть применены в профилактике и лечении против разных вирусов, включая *Pox* вирусы.

Впервые в России провели исследования на вирусе натуральной оспы, хранящейся в Коллекции ГНЦ ВБ «Вектор». Показано, что водные экстракты из базидиальных грибов *Inonotus obliquus*, *Fomitopsis officinalis* проявляют противовирусный эффект в отношении этого патогена, а также вируса осповакцины [42].

Дальнейшими исследованиями химических метаболитов из грибов (*F. officinalis*, *I. obliquus*), подавляющих репликацию ВНО, можно обнаружить соединения с разными механизмами действия, что является актуальным для разработки лечебных препаратов против натуральной оспы. Вероятно, образцы из исследованных видов грибов, показавшие противовирусные свойства в отношении двух резко отличающихся по патогенности вирусов из семейства *Poxviridae* (вируса натуральной оспы и вируса осповакцины), будут эффективны и против других ортопоксвирусов (вируса оспы обезьян, экстромелии, вируса оспы коров и др.).

#### **Полиовирус**

Полиовирус (*Poliovirus hominis*) – инфекционный агент, вызывающий полиомиелит у человека, относится к семейству *Picornaviridae*, группе энтеровирусов, куда входят также Коксаки и ЕСНО-вирусы. Существует в виде 3-х независимых типов (I, II и III), наиболее часто встречается 1-й тип.

В 2007 году исследовали противовирусную активность водных, этанольных экстрактов, а также полисахаридов из плодового тела *Agaricus brasiliensis* по отношению к полиовирусу типа 1. Испытанные вещества показали антивирусную активность, авторы выдвинули предположение, что активные компоненты действуют на начальной стадии репликации полиовируса [43].

При изучении противовирусной активности экстрактов из свежих плодовых тел 121 вида базидиальных грибов против вируса полиомиелита проявили активность 4 вида: *Clitocybe nebularis* (Batsch) P. Kumm. (1,0-5,0 мг/мл), *Lepista inversa* (Scop.) Pat. (= *Lepista flaccida* (Sowerby) Pat.) (1,0-4,5 мг/мл), *Mycenapora* (Pers.) P. Kumm. (1,25-1,75 мг/мл), *Lactarius torminosus* (Schaeff.) Gray (0,5-2,5 мг/мл). Эти же грибы показали активность против вируса везикулярного стоматита [Amoros M., et al. // Int. J. of Pharmacognosy, 1997].

Водорастворимые препараты из *Ganoderma applanatum* проявляют антивирусную активность против вируса везикулярного стоматита серотипа Indiana VSV (IND) [20].

#### **Вирусы гепатита**

Вирусы гепатита относят к разным таксонам, различающимися по биохимическим и молекулярным признакам, но их объединяет то, что они вызывают гепатиты у людей. Хронические заболевания печени, среди которых вирусные гепатиты В и С входят в число десяти основных причин смертности людей. В мире 170 млн. человек страдает гепатитом С и вдвое больше (350 млн.) болеют гепатитом В. Инфицировано же вирусом гепатита В около 2 миллиардов людей во всем мире. Вирус гепатита В (HBV) относят к *Hepadnaviridae*, семейству ДНК-вирусов, вызывающих заболевания печени у человека и животных.

Такие базидиомицеты, как кордицепс (*Cordyceps*), майтаке (*Grifola frondoza*) и шиитаке (*Lentinus edodes*), издавна применяли в восточной медицине для

лечения заболеваний печени. Однако число научных исследований антивирусной активности метаболитов базидиомицетов в отношении вируса гепатита пока весьма ограничено. Проведенные исследования позволяют наметить два возможных направления использования базидиомицетов в терапии гепатита. Во-первых, вещества, продуцируемые различными базидиомицетами, применяли в качестве адъювантов при вакцинации. Проблема в том, что ДНК-вакцина может индуцировать CD8(+) Т-клеточный ответ, но уровень ответа у большинства млекопитающих очень низок. В рамках этого направления было показано, что совместное введение мышам ДНК-вакцины против гепатита и экстракта шампиньона (*Agaricus blazei* Murill), обогащенного полисахаридами (в качестве адъюванта), существенно усиливает клеточный и гуморальный иммунный ответ [44]. В недавнем исследовании было установлено, что очищенные лектины вешенки (*Pleurotus ostreatus*) в качестве адъюванта (1 мкг/мл) также усиливают иммуногенность ДНК-вакцины против гепатита В [45]. В качестве адъюванта был исследован также синтетический бета-глюкан, олигосахарид, являющийся аналогом основной субъединицы лентинана, продуцируемого *Lentinus edodes*. Выявили, что бета-глюкан усиливает CTL and Th1 ответы, индуцированные введением ДНК-вакцины [46]. Таким образом, можно рассматривать лектины и полисахариды базидиомицетов в качестве перспективных адъювантов. Во-вторых, было проведено исследование противовирусной активности Д-фракции (полисахарида, растворимого в щелочи) *Grifola frondosa* в отношении вируса гепатита В *in vitro*. Выяснили, что Д-фракция ингибирует синтез ДНК вируса гепатита в культуре клеток HepG2 (ИД50 = 0,59 мг/мл). Авторы рекомендуют использовать Д-фракцию при лечении хронического гепатита в комбинации с человеческим интерфероном alpha-2b, так как при этом имеет место синергический эффект [47].

Есть данные, что более 130 тритерпеноидов, выделенных из плодовых тел, мицелия и спор трутовика лакированного (рейши) *Ganoderma lucidum*, показали антивирусную активность в отношении нескольких вирусов, в том числе и гепатита В [29, 38].

#### **Спектр противовирусной активности базидиальных грибов**

По данным из научной литературы, образцы из одних и тех же видов грибов могут проявлять противовирусную активность в отношении разных патогенов. Свыше 130 тритерпеноидов, выделенных из плодовых тел, мицелия и спор трутовика лакированного *Ganoderma lucidum*, показали противовирусную активность в отношении вирусов иммунодефицита человека 1 типа, гепатита В [29, 30]. Ганодермадиол, люцидадиол и аппланоксидиковая кислота были выделены из базидиомицета *Ganoderma pfeifferi*. Эти вещества проявляли активность в отношении ВИЧ-1, ВПГ-1 и вируса гриппа типа А [Mothana R. A. A., et al. // Fitoterapia, 2003].

Меланин, полученный из склероция чаги *Inonotus obliquus*, обладает противовирусной активностью в отношении нескольких вирусов: ВИЧ-1, ВПГ-2, ВГ, ВОВ, ВОО [38].

Противовирусным действием в отношении РНК-содержащего ВЗН и ДНК-содержащего ВПГ-2 обладали водные экстракты и полисахариды из грибов, относящихся к родам *Ganoderma* (*G. lucidum*), *Pleurotus* (*P. eryngii*, *P. djamor*, *P. ostreatus*, *P. pulmonarius*) и *Lentinus* (*L. edodes*) [12]. В связи с этим, авторы высказали предположение, что тип нуклеиновой кислоты вирусного агента не играет принципиальной роли в механизме антивирусного действия названных средств. Это показано и результатами анализа скрининга на противовирусный эффект водных экстрактов, полисахаридов и меланинов из базидиальных грибов, выделенных в культуру из природных местообитаний Сибири, проведенного в лабораториях ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор» на разных патогенах (табл.1) [24, 48].

Таблица 1

#### Перспективные виды базидиальных грибов Сибири для разработки противовирусных препаратов

Наименование видов, штаммов грибов	ВПГ-2	ВЗН	ВИЧ-1	Вирусы гриппа		Ортопоксвирусы		
				(H5N1)	(H3N2)	ВНО	ВОВ	ВОО
<i>Daedaleopsis confragosa</i>	●	●		●	●			
<i>Fomes fomentarius</i>	●			●	●			
<i>Fomitopsis officinalis</i>				●	●	●	●	
<i>Ganoderma applanatum</i>	●		●	●		●		
<i>Inonotus obliquus</i>	●	●	●	●	●	●	●	●
<i>Laetiporus sulphureus</i>	●	●		●	●			
<i>Phallus impudicus</i>	●			●	●			
<i>Pleurotus ostreatus</i>	●	●	●	●				
<i>Pleurotus pulmonarius</i>	●	●	●	●	●			
<i>Trametes versicolor</i>	●	●	●	●	●			

Примечание: точки – отмечен противовирусный эффект, пустые клетки – исследования не проводили

Образцы из представленных в таблице 1 видов базидиальных грибов проявляли противовирусный эффект в отношении трех и более патогенных вирусов, из них самый широкий спектр противовирусной активности – образцы из чаги *Inonotus obliquus*, подавляя в клеточных культурах все исследуемые в работе вирусы.

#### Корреляция противоопухолевой и противовирусной активностей базидиальных грибов

После установления противоопухолевых свойств водных экстрактов и полисахаридов из базидиальных грибов, стали появляться сведения о противовирусной активности тех же препаратов [Tochikura T.S. // Med. Microbiol. Immunol., 1988; Collins R.A., Ng T. B. // Life Science, 1997; Wasser S.P., Weis A.L. // Int. J. Med. Mush.,

1999]. Относительно недавно вышла обзорная статья, в которой проанализировали литературные данные о биологической активности полисахаридов, выделенных из культуральной жидкости, мицелия и плодовых тел базидиальных грибов [1]. Из четырнадцати представленных видов у восьми отмечали противоопухолевый и одновременно – противовирусный эффект. О корреляции свидетельствуют также данные анализа результатов противовирусной активности образцов из плодовых тел и мицелия сибирских видов базидиальных грибов и противоопухолевой способности образцов (водных экстрактов, полисахаридов, гликопротеинов, меланинов) из этих же видов (табл. 2).

Таблица 2

#### Корреляция противовирусной и противоопухолевой активностей образцов из базидиальных грибов

Название гриба	Противовирусная активность	Противоопухолевая активность
<i>Coprinus comatus</i>	ВОВ, ВОМ, ВПГ-2 типа [49]	Саркома 180 [50]
<i>Daedaleopsis confragosa</i>	ВГ H5N1, H3N2 [13, 14]	Саркома-180, лимфоцитарная лейкемия [Ohtsuka S. et al., 1973; 52; 53] Цитотоксичен к Нер-2 [54]
<i>Fomes fomentarius</i>	ВГ H5N1 [48, 51] ВПГ [48]	Рак желудка, матки [Денисова Н.П., 1998; 20, 50, 53, 55]. Цитотоксичен к Нер-2 [54]
<i>Fomitopsis officinalis</i>	ВОВ, ВНО [41, 48] ВГ H5N1, H3N2 [13, 14]	Асцитная карцинома Эрлиха [58] Цитотоксичен к Нер-2 [54, 57]
<i>Ganoderma applanatum</i>	ВИЧ-1 [34, 59] ВНО [42, 48] ВГ H5N1, (H1N1)pdm09 [25-27, 48, 51, 60]	Рак пищевода [Денисова Н.П., 1998] Саркома-180 [Chairul J.C., 1991; Chairul S.M., 1994; 55, 61-64] Цитотоксичен к Нер-2 [54]
<i>Inonotus obliquus</i>	ВИЧ-1 [34, 37, 38, 59] ВГ H5N1, (H1N1) pdm09 [25-27, 51, 60, 67] ВОВ, ВНО [42] ВПГ-2 [38, 48]	Рак губы, кожи, желудка, легких, пищевода, прямой кишки [Мартынова Е.Я., 1959; Kahlos K. et al., 1987; Molitoris H.P., 1994; Денисова Н.П., 1998; 61, 65, 66]. Цитотоксичен к Нер-2 [54]
<i>Ischnoderma benzoinum</i>	ВГ H5N1, H3N2 [13, 14]	Цитотоксичен к Нер-2 [54]
<i>Laetiporus sulphureus</i>	ВИЧ-1 [59] ВГ H5N1, (H1N1) pdm09 [25-27, 51, 60]	Цитостатическое действие [68] Цитотоксичен к Нер-2 [54]
<i>Lenzites betulina</i>	ВГ H5N1, H3N2 [13, 14]	Противоопухолевая активность [Ikegawa T. et al., 1968; Ohtsuka S. et al, 1973; 53, 64].
<i>Lycoperdon perlatum</i>	ВГ H5N1, H3N2, H1N1 [51, 69]	Цитотоксичен к Нер-2, HeLa, MCF-7 [54, 57]
<i>Phallus impudicus</i>	ВОВ, ВОМ, ВПГ-2 [49] ВГ H5N1 [23, 51] ВГ H3N2 [23] ВПГ-2 [48]	Рак молочной железы и опухоли других локализаций [Денисова Н.П., 1998] Карцинома Льюиса [71]
<i>Piptoporus betulinus</i>	ВГ H5N1, H3N2 [13, 14]	Рак прямой кишки и желудка, саркома-180, асцитная карцинома Эрлиха [Ohtsuka S. et al., 1973; Денисова Н.П., 1998; 55] Цитотоксичен к Нер-2 [54]
<i>Pleurotus ostreatus</i>	ВИЧ-1 [48, 59] ВЗН, ВПГ-2 [12, 48] ВГ H5N1 [25, 26]	Гепатома, Саркома-180, Меланома В-16 [55; 64] Цитотоксичен к Нер-2 [54]
<i>Pleurotus pulmonarius</i>	ВИЧ-1 [48] ВГ H5N1, (H1N1)v [25-27, 51] ВЗН [12], ВПГ [48]	Асцитная карцинома Эрлиха [Jose N.? et al., 2002; 61, 72] Цитотоксичен к Нер-2 [54]
<i>Trametes gibbosa</i>	ВГ H5N1, H3N2 [13, 14]	Саркома-180, асцитная карцинома Эрлиха [Ohtsuka S. et al., 1973; 72, 73] Цитотоксичен к Нер-2, HeLa, MCF-7 [54, 57]
<i>Trametes versicolor</i>	ВГ H5N1, H3N2 [13, 14]	Рак желудка, легких, прямой кишки и простаты, подавление роста Саркомы 180, Р388 лейкемии и асцитной карциномы Эрлиха [Lorenzen K., Anke T., 1998; 61, 64] Цитотоксичен к Нер-2 [54, 57]

Примечания: ВГ – вирус гриппа (H5N1, H3N2, (H1N1)pdm09 – субтипы вируса гриппа А); ВЗН – вирус Западного Нила; ВИЧ-1 – вирус иммунодефицита человека 1 типа; ВНО – вирус натуральной оспы; ВОВ – вирус осповакцины; ВОМ – вирус оспы мышей; ВПГ-2 – вирус простого герпеса 2 типа.

Согласно приведенным данным, существуют единые механизмы действия биологически активных соединений из грибов на клетки и вирусы, которые позволяют прогнозировать обнаружение новых противоопухолевых веществ, обладающих в то же время эффективностью в отношении вирусов, патогенных для человека.

Роль препаратов из базидиальных грибов возрастает в профилактике опухолевых процессов, которые могут запускаться в организме человека при воздействии вирусов. Показано, что 15-20% новообразований у человека имеют вирусное происхождение [74]. Опасность также представляют респираторные вирусные инфекции, в том числе вирусы гриппа, которые могут послужить пусковым механизмом для возникновения опухолевых процессов. Это подтверждено исследованиями, проведенными в НИИ гриппа (Санкт-Петербург) [75]. Разными дозами двух штаммов вируса гриппа A/Brisbane/10/07(H3N2) и A/C.-Петербург/56/09(H1N1v) были инфицированы восемь клеточных линий человека: ECV-304, T-98G, A-172, RD, CaCo-2, HeLa, L-41 и ФЛЭЧ. При инфицировании культур высокими дозами вируса в клетках наблюдали апоптоз. После заражения низкими дозами в двух клеточных линиях-ECV-304 (эндотелий) и T-98G (глиобластома) отмечали усиление пролиферации клеток, которое не сопровождалось индукцией апоптоза. С помощью метода флуоресцирующих антител и полимеразной цепной реакции было показано, что в клетках линии ECV-304, зараженных низкими дозами вируса A/Brisbane/10/07(H3N2), на протяжении трех пассажей сохранялась латентная вирусная инфекция (в клетках был выявлен нуклеопротеин вируса и вирусная РНК). В эксперименте показано, что противовирусные препараты рибавирин, ремантадин и триазавирин снижали пролиферацию перевиваемых клеток эндотелия, стимулированную низкими дозами вируса. И, хотя авторы данного исследования обсуждают вопрос о возможной связи инфицирования вирусами гриппа клеток эндотелия и нейроглии больных с развитием у них впоследствии сердечно-сосудистых патологий и заболеваний нервной системы, по этим данным можно свидетельствовать также о значении вирусов гриппа в развитии у человека опухолевых процессов.

Препараты из базидиальных грибов могут служить средствами профилактики не только от вирусных инфекций, но, возможно, и от некоторых форм рака, которые вызываются вирусами.

#### **Возможные механизмы противоопухолевого и противовирусного действия соединений из базидиальных грибов**

В большинстве рассуждений о механизмах противоопухолевого и противовирусного действий лек. средств из грибов отмечают, что эти действия явля-

ются опосредованными, через повышение иммунитета, поскольку грибы оказывают иммуномодулирующий эффект. Но есть предположение, что механизм противовирусной активности полисахаридов грибов может быть связан с предотвращением адсорбции вируса на клетках, с блокированием вирусных ферментов, необходимых для синтеза нуклеиновых кислот, повышением клеточного иммунитета [1]. Так, экстракт шиитаке *Lentinus edodes* в концентрации 0,3 мг/мл полностью блокировал высвобождение вирионов ВПГ-1 из клеток Vero при инфекционном титре вируса  $2,0 \cdot 10^4$  БОЕ/мл [76]. Авторы предполагают, что действующие вещества экстракта гриба *Lentinus edodes* оказывают влияние на сам вирус или на механизмы клетки, вовлеченные в репликацию вируса, что приводит к формированию дефектных вирусных частиц, не способных к выходу из клетки-хозяина.

В отчете Point Institute (USA) [77] приведены данные о проявлении, кроме иммуномодулирующего, прямого действия некоторых активных компонентов грибов на патогенные вирусы.

Тритерпены трутовика лакированного *Ganoderma lucidum* действуют в качестве противовирусных агентов против вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) и вируса гриппа типа А. Экстракт из мицелия *Kuehneromyces mutabilis* (Schaeff.) Singer & AHSm и фенольные соединения из *Inonotus hispidus* (Bull., Fr), проявили противовирусную активность в отношении вирусов гриппа типов А и В. Водорастворимые лигнины из культивированного мицелия чаги и шиитаке в культуральной среде ингибировали протеазу ВИЧ и предотвращали ВИЧ-индуцированные дегенеративные изменения в клетках. Протеинсодержащие полисахариды из *Trametes versicolor* также оказывали противовирусное действие на ВИЧ и цитомегаловирус в клеточных культурах.

Согласно данным, приведенным в этом обзоре, экстракты грибов могут оказывать и прямое противоопухолевое действие. Противоопухолевое действие этилацетата из экстракта плодовых тел трутового гриба *Phellinus rimosus* (Berk.) в дозе 50 мг/кг<sup>-1</sup> 1 раз в день (внутрибрюшинно) было сравнимо с активностью цисплатина (4 мг/кг<sup>-1</sup> 1 раз в день, внутрибрюшинно) в моделях опухолей у мышей. Ганодериковые кислоты А и С из *G. lucidum* являются ингибиторами фарнезил трансферазы – фермента, который участвует в Ras-зависимой клеточной трансформации. Ингибиторы этого фермента представляют собой потенциальную терапевтическую стратегию для лечения рака. Полисахариды из бразильского гриба *A. blazei* Murill проявили анти-ангиогенную активность.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Во всем мире возрастает негативная роль вирусных инфекций, все более остро встает вопрос о разработке новых противовирусных препаратов.

По данным анализа научных работ российских



и зарубежных ученых по изучению противовирусной активности водных экстрактов и биологически активных соединений из базидиальных грибов в отношении ряда вирусов, патогенных для человека – герпеса, гриппа, иммунодефицита, Западного Нила, полиомиелита, ортопоксвирусов (осповакцины, натуральной оспы), выявили, что многие виды базидиальных грибов и разные классы биологически активных соединений, полученные из них, способны при низкой токсичности эффективно ингибировать развитие вирусов в клетках и организмах животных. К основным биологически активным соединениям

базидиомицетов, проявляющим противовирусный эффект, относят полисахариды, белки, гликопротеины, меланины, тритерпены. Наблюдали корреляцию противоопухолевой и противовирусной активностей базидиальных грибов, что позволит разрабатывать лекарственные средства комплексного действия.

Роль таких средств из базидиальных грибов возрастает в профилактике и лечении вирусных инфекций, а также, возможно, в предотвращении опухолевых процессов, которые могут «запускаться» в организме человека при воздействии вирусов.

## ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Полищук О.М., Коваленко О.Г. Біологічна активність глікополімерів базидіальних грибів // *Biopolymers and Cells*. – 2009. – №25 (3). – P. 181-193.
2. Weiss H. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 infection in the developing world // *Herpes*. – 2004. – Vol. 11. – Suppl. 1. – P. 24A-35A.
3. Malkin J.E. Epidemiology of genital herpes simplex virus infection in developed countries // *Herpes*. – 2004. – Vol. 11. – Suppl. 1. – P. 2A-23A.
4. Джонс Ш., Каннинхэм А. Вакцинопрофилактика генитального и неонатального герпеса, вызванного вирусом простого герпеса // Инфекции, передаваемые половым путём. – 2004. – № 1. – С. 46-49.
5. Liu J., Yang F., Ye L.-B., et al. Possible mode of action of antiherpetic activities of a proteoglycan isolated from the mycelia of *Ganoderma lucidum* in vitro // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2004. – Vol. 95. – P. 265-272.
6. Cardozo F.T., Camellini C.M., Mascarello A., et al. Antiherpetic activity of a sulfated polysaccharide from *Agaricus brasiliensis* mycelia // *Antiviral Research*. – 2011. – Vol. 92, №1. – P. 108-114.
7. Pirano F.F. The Development of the Antiviral Drug RC 28 from *Rozites caperata* (Pers.: Fr.) P. Karst. (Agaricomycetidae) // *International Journal of Medicinal Mushrooms*. – 2005. – Vol. 7. – P. 356.
8. Gong M., Piraino F., Yan N., et al. Purification, partial characterization and molecular cloning of the novel antiviral protein RC28 // *Peptides*. – 2009. Vol. 30, № 4. – P. 654-659.
9. Gu C.Q., Li J.W., Chao F., et al. Isolation, identification and function of a novel anti-HSV-1 protein from *Grifola frondosa* // *Antiviral Research*. – 2007. – Vol. 75, №3. – P. 250-257.
10. Квачева З.Б., Капич А.Н., Вотяков В.И., Николаева С.Н. Противовирусная активность экстрактов мицелия базидиального гриба *Laetiporus sulphureus* // *Успехи медицинской микологии*. – 2005. – Т.5. – С. 271-273.
11. Капич А.Н., Гвоздкова Т.С., Квачева З.Б. и др. Антиоксидантные, радиозащитные и противовирусные свойства экстрактов мицелия гриба *Laetiporus sulphureus* // *Успехи медицинской микологии*. Материалы второго Всероссийского конгресса по медицинской микологии. – М.: Национальная Академия Микологии, 2004. – Т. 3. – С. 146-148.
12. Разумов И.А., Косогова Т.А., Казачинская Е.И. и др. Противовирусная активность водных экстрактов и полисахаридных фракций, полученных из мицелия и плодовых тел высших грибов // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2010. – № 55(9-10). – С. 14-18.
13. Теплякова Т.В., Псурцева Н.В., Косогова Т.А. и др. Противовирусная активность базидиальных грибов Горного Алтая // Тезисы IX Международной науч.-практ. конференции «Проблемы ботаники Южной Сибири и Монголии» (г. Барнаул – 25-28 октября 2010 г.). – Барнаул: АРТИКА, 2010. – С. 245-246.
14. Teplyakova T.V., Psurtseva N.V., Kosogova T.A., et al. Antiviral activity of polyporoid mushrooms (higher basidiomycetes) from Altai mountains (Russia) // *Int. J. for Med. Mushrooms*. – 2012. – Vol. 14, I. 1. – P. 37-45.
15. Wang S., Welte T., Fang H., et al. Oral administration of active hexose correlated compound enhances host resistance to West Nile encephalitis in mice // *The J. of Nutrition*. – 2009. – 139. – № 3. – P. 598-602.
16. Программа исследований ВОЗ по гриппу с позиции общественного здравоохранения, 2009. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.who.int/influenza/resources/research/2010\\_11\\_15\\_global\\_influenza\\_research\\_agenda\\_version\\_01\\_ru.pdf](http://www.who.int/influenza/resources/research/2010_11_15_global_influenza_research_agenda_version_01_ru.pdf) (Дата обращения: 23.03.2014).
17. Kamps B.S., Reyes-Teran G. Influenza 2006. In: Kamps B.S., Hoffman C., Preiser W., editors. *Influenza report 2006*. Paris, Cagliari, Wuppertal, Sevilla: Flying publisher. - 2006. - P. 17-47. Available from: <http://www.InfluenzaReport.com>.
18. Ritz B.W., Nogusa S., Ackerman E.A., Gardner E.M. Supplementation with active hexose correlated compound increases the innate immune response of young mice to primary influenza infection // *The Journal of Nutrition*. – 2006. – Vol. 136. – № 11. – P. 2868-2873.
19. Nogusa S., Gerbino J., Ritz B. W. Low-dose supplementation with active hexose correlated compound improves the immune response to acute influenza infection in C57BL/6 mice // *Nutrition Research*. – 2009. – Vol. 29. – № 2. – P. 139-143.
20. Zjawiony J. K. Biologically Active Compounds from Aphylophorales (Polypore) Fungi // *J. Nat. Prod*. – 2004. – Vol. 67. – № 2. – P. 300-310.
21. Niedermeyer T., Lindequist U., Mentel R., et al. Antiviral Terpenoid Constituents of *Ganoderma pfeifferi* // *Journal of Natural Product*. – 2005. – Vol. 68. – P. 1728-1731.
22. Бабаянц О.В., Бушулян М.А., Залогина М.А. *Phallus impudicus* L.: Pers. – перспективы использования в медицине // *Успехи медицинской микологии* М., 2006. – Т. 7. – С. 240-242.
23. Теплякова Т.В., Косогова Т.А., Мазуркова Н.А. и др. Ингибитор репродукции вируса гриппа А на основе экстракта базидиального гриба *Phallus impudicus*: пат. 2475529 С2 Рос. Федерация. № 2011109550/10; заявл. 14.03.2011; опубл.

- 20.09.2012, Бюл. № 26. – 7 с.
24. Косогова Т.А. Штаммы базидиальных грибов юга Западной Сибири – перспективные продуценты биологически активных компонентов: дисс. ... канд. биол. наук, 03.01.06. Кольцово, 2013. – 172 с.
  25. Кабанов А.С., Шишкина Л.Н., Теплякова Т.В. и др. Изучение противовирусной эффективности экстрактов, выделенных из базидиальных грибов, в отношении вируса гриппа птиц // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2009. – №2. – С. 185-186.
  26. Кабанов А.С., Шишкина Л.Н., Теплякова Т.В. и др. Изучение противовирусной эффективности экстрактов, выделенных из базидиальных грибов, в отношении вируса гриппа птиц // Достижения современной биотехнологии. Сборник научных трудов под ред. И.Г. Дроздова. – 2008. – С. 111-119.
  27. Кабанов А.С., Косогова Т.А., Шишкина Л.Н. и др. Изучение противовирусной активности экстрактов, выделенных из базидиальных грибов, в экспериментах *in vitro* и *in vivo* в отношении штаммов вируса гриппа разных субтипов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2011. – № 1. – С. 40-43.
  28. Mlinaric A., Kac J., Pohleven F. Screening of selected wood-damaging fungi for the HIV-1 reverse transcriptase inhibitors // Acta Pharmacology. – 2005. – Vol. 55. – P. 69-79.
  29. Yang M., Wang X., Guan S., et al. Analysis of Triterpenoids in *Ganoderma lucidum* Using Liquid Chromatography Coupled with Electrospray Ionization Mass Spectrometry // American Society for Mass Spectrometry. – 2007. – Vol. 18. – P. 927-939.
  30. Ko H.N., Hung S.F., Wang J.P., Lin C.N. Antiinflammatory triterpenoids and steroids from *Ganoderma lucidum* and *G. tsugae* // Phytochemistry. – 2008. – Vol. 69. – № 1. – P. 234-239.
  31. Соломко Э.Ф. Пищевая ценность и лекарственные свойства культивируемых базидиальных макромицетов // Биологические особенности лекарственных макромицетов в культуре: Сборник научных трудов в двух томах. Т. 1 / Под ред. чл.-кор. НАН Украины С.П. Вассера. Киев: Альтерпрес, 2011. – С. 5-82.
  32. Ткачев А.В. Исследование летучих веществ растений. Новосибирск. Издательско-полиграфическое предприятие «Офсет», 2008. – С. 172-177.
  33. Толстикова Т.Г., Толстиков А.Г., Толстиков Г.А. Лекарства из растительных веществ. Рос. акад. наук, Сиб. отд-ние, Новосиб. ин-т орган. химии им. Н. Н. Ворожцова. – Новосибирск: Академическое изд-во «Гео», 2010. – 215 с.
  34. Гашникова Н.М., Теплякова Т.В., Проняева Т.Р. и др. Результаты исследований по выявлению анти-ВИЧ активности экстрактов из высших базидиальных грибов // Иммунопатология, Аллергология, Инфектология. – 2009. – № 2. – С. 170-171.
  35. Methods for inhibiting pain: US Patent Application No: 2004/0105,859. Publication date **Jun 3, 2004**. Filing date **Dec 15, 2003**. Serial no 10/416,257.
  36. Рытик П.Г., Горовой Л.Ф., Кучеров И.И. и др. Антитретровирусная активность некоторых видов высших базидиальных грибов // Русский журнал «СПИД, рак и общественное здоровье». – 2007. – Т. 11. – № 1. – С. 59-61.
  37. Теплякова Т.В., Гашникова Н.М., Пучкова Л.И., и др. Ингибитор репродукции вируса иммунодефицита человека 1 типа: пат. 2375073 С1 Рос. Федерация. № 2008124179/15; заявл. 11.06.2008; опубл. 10.12.2009, Бюл. № 34. – 14 с.
  38. Теплякова Т.В., Пучкова Л.И., Косогова Т.А. и др. Противовирусное средство на основе меланина: пат. 2480227 С2 Рос. Федерация. № 2011127305/15; заявл. 01.07.2011; опубл. 27.04.2013, Бюл. № 12. – 11 с.
  39. Adotey G., Quarcoo A., Holliday J.C., et al. Effect of immunomodulating and antiviral agent of medicinal mushrooms (immune assist 24/7) on CD4+ T-lymphocyte counts of HIV-infected patients // International Journal of Medicinal Mushrooms. – 2011. – Vol. 13. – № 2. – P. 109-113.
  40. Stamets P. Antipox Properties of *Fomitopsis officinalis* (Vill.: Fr.) Bond. and Singer (Agaricon) from the Pacific Northwest of North America // International Journal of Medicinal Mushrooms. – 2005. – Vol. 7. – P. 495-506.
  41. Antiviral activity from medicinal mushrooms: US 20060171958. Publication Number: 20060171958, Publication Date: 2006-08-03.
  42. Теплякова Т.В., Булычев А.Е., Косогова Т.А. и др. Противовирусная активность экстрактов из базидиальных грибов в отношении ортопоксвирусов // Проблемы особо опасных инфекций. – 2012. – Вып. 3 (113). – С. 99-101.
  43. Faccin L.C., Benati F., Rincão V.P., et al. Antiviral activity of aqueous and ethanol extracts and of an isolated polysaccharide from *Agaricus brasiliensis* against poliovirus type 1 // Letters in Applied Microbiology. – 2007. – Vol. 45. – P. 24-28.
  44. Chen L., Shao H.J., Su Y.B. Coimmunization of *Agaricus blazei* Murill extract with hepatitis B virus core protein through DNA vaccine enhances cellular and humoral immune responses // International Immunopharmacology. 2004. – Vol. 4. – P. 403-409.
  45. Gao W., Sun Y.A., Chen S.A., et al. Mushroom lectin enhanced immunogenicity of HBV DNA vaccine in C57BL/6 and HBsAg-transgenic mice // Vaccine. – 2013. – Vol. 18. – P. 2273-2280.
  46. Wang J., Dong S., Liu C., et al.  $\beta$ -Glucan Oligosaccharide Enhances CD8+ T Cells Immune Response Induced by a DNA Vaccine Encoding Hepatitis B Virus Core Antigen // J Biomed Biotechnol. – 2010. – P. 1-10.
  47. Gu C., Li J., Chao F. Inhibition of hepatitis B virus by D-fraction from *Grifola frondosa*: Synergistic effect of combination with interferon- $\alpha$  in HepG2 2.2.15 // Antiviral Research. – 2006. – Vol. 72. – P. 162-165.
  48. Косогова Т.А. Штаммы базидиальных грибов юга Западной Сибири – перспективные продуценты биологически активных компонентов: автореф. дисс. ... канд. биол. наук, 03.01.06. Кольцово, 2013. – 26 с.
  49. Костина Н.Е., Ибрагимова Ж.Б., Проценко М.А. и др. Выделение, характеристика и противовирусные свойства биологически активных веществ из высших грибов Западной Сибири // Современные проблемы науки и образования. – № 3. – 2013. URL: [www.science-education.ru/pdf/2013/3/288](http://www.science-education.ru/pdf/2013/3/288) (дата обращения: 05.02.2014).
  50. Jiang X.G., Lian M.X., Han Y., Lv S.M. Antitumor and immunomodulatory activity of a polysaccharide from fungus *Coprinus comatus* (Mull.:Fr.) Gray // Int. J. Biol. Macromol. – 2013. – № 58. – P. 349-353.
  51. Косогова Т.А., Макаревич Е.В., Бардашева А.В. и др. Перспективные культивируемые виды дикорастущих грибов юга Западной Сибири, проявляющие противовирусную активность в отношении вируса гриппа // Материалы VIII Международной конференции «Проблемы лесной фитопатологии и микологии»: сборник материалов VIII Международной конференции / Под редакцией В.Г. Стороженко, Б.П. Чуракова. – Ульяновск: УлГУ, 2012. – С. 326-331.
  52. Tomasi S., Lohezic-Le Devehat F., Sauleau P., et al. Cytotoxic activity of methanol extracts from Basidiomycetes mushrooms on murine cancer cell lines // Pharmazie. – 2004. – Vol. 59. – № 4. – P. 290-293.

53. Das K. Diversity and conservation of wild mushrooms in Sikkim with special reference to Barsey Rhododendron Sanctuary // *NeBIO*. – 2010. – V. 1. – №2. – P. 1-13.
54. Телякова Т.В., Канаева О.И., Косогова Т.А. и др. Отбор продуцентов противоопухолевых соединений среди базидиальных грибов // Наука и современность – 2011: сборник материалов XII Международной научно-практической конференции: в 3-х частях. Часть 1 / Под общ. ред. С.С. Чернова. – Новосибирск: Издательство НГТУ, 2011. – С. 217-223.
55. Shamtshyan M., Konusova V., Maksimova Y., et al. Immunomodulating and anti-tumor action of extracts of several mushrooms // *Journal of Biotechnology*. – 2004. – Vol. 113. – P. 77-83.
56. Chena W., Zhao Z., Chena S.-E., Li Y.-Q. Optimization for the production of exopolysaccharide from *Fomes fomentarius* in submerged culture and its antitumor effect in vitro // *Bioresource Technology*. – Vol. 99, Issue 8. – 2008. – P. 3187-3194.
57. Трошкова Г.П., Костина Н.Е., Проценко М.А. и др. Противоопухолевое действие водных экстрактов высших базидиомицетов // Труды XXI Международной конференции и дискуссионного научного клуба. Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии. Украина, Крым, Ялта-Гурзуф (5-15 июня 2013), 2013. – С. 183.
58. Ковалева Г.К. Биологические особенности и биохимический состав ксилотрофных базидиомицетов *Fomitopsis officinalis* (Vill.: Fr.) Bond. et Sing., *Ganoderma applanatum* Pers.) Pat. и *Trametes versicolor* (L.: Fr.) Pilat: автореф. ... канд. дис. Москва. – 2009. – 23 с.
59. Гашикова Н.М., Косогова Т.А., Пучкова Л.И. и др. Противовирусная активность экстрактов из базидиальных грибов в отношении вируса иммунодефицита человека // Наука и современность – 2011: сборник материалов XII Международной научно-практической конференции: в 3-х частях. Часть 1 / Под общ. ред. С.С. Чернова. – Новосибирск: Издательство НГТУ, 2011. – С. 12-19.
60. Филиппова Е.И., Кабанов А.С., Скарнович М.О. и др. Экстракты базидиальных грибов подавляют репродукцию вируса гриппа птиц А(Н5N1) в экспериментах in vitro и in vivo // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5; URL: <http://www.science-education.ru/111-10250> (дата обращения: 04.10.2013).
61. Moradali M.-E., Mostafavi H., Ghods S., Hedjaroud G.-A. Immunomodulating and anticancer agents in the realm of macrofungi (macrofungi) // *International Immunopharmacology*. – 2007. – N 7. – P. 701-724.
62. Zhang M., Cui S.W., Cheung P.S.K. and Wang Q. Antitumor polysaccharides from mushrooms: a review on their isolation process, structural characteristics and antitumor activity // *Trends in Food Science & Technology*. – 2007. – № 18. – P. 4-19.
63. Jeong Y.-T., Yang B.-K., Jeong S.-H., et al. *Ganoderma applanatum*: A Promising Mushroom for Antitumor and Immunomodulating Activity // *Phytother. Res.* – 2008. – Vol. 22. – P. 614-619.
64. Ren L., Perera C., Nemat Y. Antitumor activity of mushroom polysaccharides: a review // *Food and function*. – 2012. – Vol. 3. – P. 1118-1130.
65. Jiang J.H., Dou Y., Feng Y.J., et al. The anti-tumor activity and MDR reversal properties of constituents from *Inonotus obliquus* // *Mikologia i fitopatologia*. – 2007. – Vol. 41. – No. 5. – P. 455-460.
66. Song F.-Q., Liu Y., Kong X.-S., et al. Progress on Understanding Anticancer Mechanisms of the Medicinal Mushroom: *Inonotus obliquus* // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2013. – Vol 14. – № 3. – P. 1571-1578.
67. Телякова Т.В., Косогова Т.А., Ананько Г.Г. и др. Грибы – источник функциональных продуктов питания и лечебно-профилактических препаратов // Пища. Экология. Качество: труды X международной научно-практической конференции (Краснообск, 1-3 июля 2013 г.). – Новосибирск, 2013. – С. 238-242.
68. Lear M.J. et al. Laetirobin from the Parasitic Growth of *Laetiporus sulphureus* on *Robinia pseudoacacia* // *J. Nat. Prod.* – 2009. – V. 72. – P. 1980-1987.
69. Макаревич Е.В., Ибрагимова Ж.Б., Косогова Т.А. и др. Иммуногенные и протективные свойства экстрактов высших грибов группы порядков Гастеромицеты в отношении вирусов гриппа А и В // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 4; URL: [www.science-education.ru/104-6823](http://www.science-education.ru/104-6823) (дата обращения: 15.08.2012).
70. Petrova R.D., Reznick A.Z., Wasser S.P., et al. Fungal metabolites modulating NF-κB activity: An approach to cancer therapy and chemoprevention (Review) // *Oncology Reports*. – 2008. – Vol. 19. – P. 299-308.
71. Ajith T.A., Janardhanan K.K. Indian Medicinal Mushrooms as a Source of Antioxidant and Antitumor Agents // *J. Clin. Biochem. Nutr.* – 2007. – Vol. 40. – P. 157-162.
72. Ren G., Liu X. Y., Zhu H. K. Evaluation of cytotoxic activities of some medicinal polypore fungi from China. *Fitoterapia*. – 2006. – Vol. 77. – № 5. – P. 408-410.
73. Yassin M., Wasser S. P., Mahajna J. Substances from the medicinal mushroom *Daedalea gibbosa* inhibit kinase activity of native and T315I mutated Bcr-Abl // *Int. J. Oncol.* – 2008. – Vol. 32. – № 6. – P. 1197-1204.
74. Гурцевич В.Э. Опухоли человека вирусного происхождения: механизмы их развития и профилактика // Российский терапевтический журнал. – 2008 – Т. 7. – № 1. – С. 8.
75. Смирнова Т.Д., Даниленко Д.М., Гудкова Т.М. и др. Влияние различных инфицирующих доз вирусов гриппа А на пролиферацию перевиваемых клеток человека // Клеточные культуры. Информационный бюллетень. Вып. 27. – СПб: Изд-во Политехнического ун-та. – 2011. – С. 3-12.
76. Sarkar S., Koqa J., Whitley R.J., Chatterjee S. Antiviral effect of the extract of culture medium of *Lentinus edodes* mycelia on the replication of herpes simplex virus 1 // *Antiviral Research*. – 1993. – Vol. 20. – I. 4. – P. 293-303.
77. Point Institute, Stevens Point, Wisconsin Technical Report. The Use of Mushroom-Derived Dietary Supplements as Immuno-modulating agents: An Overview of Evidence-Based Clinical Trials and the Mechanisms and Actions of Mushroom Constituents. February 2013. – P. 2-15. – [www.pointinstitute.org](http://www.pointinstitute.org).

Поступила в редакцию журнала 10.03.14

Рецензент: С.И. Бажан



УДК 582.28:616-006-092.9:576.385.5

*N. I. Ryzhova<sup>1</sup>, V. P. Deryagina<sup>1</sup>, A. N. Razin<sup>2</sup>, L. S. Truchanova<sup>1</sup>,  
I. A. Philipova<sup>2</sup>, O. A. Bocharova<sup>1</sup>*

## THE EFFECT OF FUNGI *LENTINUS EDODES* ON GROWTH OF MICE TUMORS ON MODEL CHEMICAL CARCINOGENESIS

<sup>1</sup>*N. N. Blokhin Russian Research Center RAMS, Moscow*  
<sup>2</sup>*Shiitake Ltd., St. Petersburg*

### ABSTRACT

Preventive effect of water suspension of fungi (WSF) *Lentinus edodes* on growth of the tumours induced by 1,2-Dimethylhydrazine (DMG) was investigated in mice F<sub>1</sub> (C57BlxСВА). Combination of DMG and WSF increased the toxic action of DMG. Administration of WSF in doses 18 and 188 mg/kg for 27 weeks has not affected on induction and multiplicity index of tumours in mice-hybrids.

Administration the maximal doze – 376 mg/kg resulted in the tendency of decreasing of animals with tumours and multiplicity index. Decrease of these parameters, mainly, was due to reduction number of benign tumours.

**Key words:** *Lentinus edodes* fungi, mice F<sub>1</sub> (C57 BlxСВА), 1,2- Dimethylhydrazine, induced carcinogenesis.

*Н. И. Рыжова<sup>1</sup>, В. П. Дерягина<sup>1</sup>, А. Н. Разин<sup>2</sup>, Л. С. Труханова<sup>1</sup>,  
И. А. Филиппова<sup>2</sup>, О. А. Бочарова<sup>1</sup>*

## ДЕЙСТВИЕ *LENTINUS EDODES* (ШИИТАКЕ) НА РОСТ ОПУХОЛЕЙ У МЫШЕЙ НА МОДЕЛИ ХИМИЧЕСКОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

<sup>1</sup>*ГУ РОИЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва*  
<sup>2</sup>*ООО «Шиитакэ», Санкт-Петербург*

### РЕЗЮМЕ

В экспериментах на 102 мышах-самках F<sub>1</sub> (C57BlxСВА) изучено профилактическое влияние водной суспензии грибов *Lentinus edodes* (ВСГ) на рост опухолей, индуцированных несимметричным 1,2-диметилгидразином (ДМГ).

Показано усиление токсического действия ДМГ при сочетанном введении его с ВСГ. Введение ВСГ в дозах 18 и 188 мг/кг не повлияло на индукцию и множественность опухолей у мышей-гибридов. При максимальной дозе ВСГ- 376 мг/кг отмечалась тенденция к снижению числа животных с опухолями и коэффициента множественности. Эти показатели снизились за счет уменьшения числа доброкачественных опухолей.

**Ключевые слова:** грибы *Lentinus edodes* (Шиитакэ), мыши F<sub>1</sub> (C57BlxСВА), 1,2- диметилгидразин, индуцированный канцерогенез.

### ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени накопилось много сообщений о том, что ряд соединений, входящих в состав некоторых грибов, обладают иммуномодулирующим действием, активируют звено неспецифической противоопухолевой защиты и повышают продукцию интерферона в крови [16].

Японский гриб *Lentinus edodes* (Шиитакэ) относится к высшим базидиомицетам. В его составе обнаружены полисахариды, простые сахара, аминокислоты, липиды, алкалоиды, фенолы, витамины группы В, С, эргостеролы, минеральные вещества и др. Боль-

шую часть массы гриба составляют полисахариды (38–59 %), которые в основном представлены полиаминосахарами и полиглюканами. Как показали результаты многочисленных исследований, биорегулирующие эффекты гриба *Lentinus edodes* относят прежде всего к действию полиглюкана лентинана. В экспериментах на мышах и крысах показано, что лентинан, выделенный из грибов *Lentinus edodes*, достоверно ингибировал рост Саркомы-180. При внутривенном или внутривентральном введении его крысам отмечали уменьшение числа метастатических узлов в легких [4; 6]. Пероральное введение лентинана вызывало значимую регрессию клеток лимфомы (К-36)

у мышей AKR [13]. Экстракт, полученный из грибов *Lentinus edodes*, увеличивал продолжительность жизни мышей с перевитыми опухолями [7]. В наших исследованиях профилактическое пероральное введение водной суспензии грибов в дозах 188 и 376 мг/кг достоверно замедляло (до 53 %) рост подкожно перевитой аденокарциномы Эрлиха (АКЭ) у линейных мышей и мышей-гибридов [1]. На фоне лечения цисдиаминодихлороплатиной лентинан повышал чувствительность клеток опухоли толстой кишки мышей к препарату [11].

Полагают, что противоопухолевая активность лентинана связана с его способностью модулировать активность иммунокомпетентных клеток противоопухолевой защиты. В работе Kurashige S. показано, что пероральное введение грибов *Lentinus edodes* снижает число мышей с опухолями мочевого пузыря на фоне действия канцерогенного N-бутил-N-бутанол нитрозамина, восстанавливая при этом хемотаксическую активность макрофагов и ответ лимфоцитов на митоген конканавалин А [8]. Имеются сообщения, что лентинан изменяет соотношение субпопуляций Т-клеток и усиливает продукцию фактора некроза опухоли у мышей, поддерживает или усиливает ответ лимфоцитов через потенцирование секреции цитокинов, стимулируя созревание, дифференцировку и пролиферацию клеток системы естественного иммунитета [3; 15].

В клинических испытаниях полиглюкан лентинан способствовал улучшению качества и увеличению продолжительности жизни больных неоперабельным раком желудка, толстой кишки и молочной железы, не проявляя при этом токсического эффекта [3; 12; 17]. Исследование периферической крови больных различными формами рака желудочно-кишечного тракта выявило стимулирование экспрессии рецептора IL-2 в моноцитах периферической крови и изменение соотношения Т<sub>1</sub>/Т<sub>2</sub> клеток у больных при воздействии лентинана [17].

В то же время имеются сведения о том, что грибы *Lentinus edodes*, помимо вышперечисленных соединений, в своем составе содержат формальдегид (100-240 мг/кг), который по заключению МАИР является канцерогеном. Сушка грибов заметно снижает содержание этого вещества [10]. Более того, в процессе сушки формальдегид в реакции конденсации с цистеином образует соединение тиазолидин-4-карбоксильную кислоту, которая является эффективной ловушкой для эндогенно образованных нитритов и канцерогенных нитрозосоединений. Кипячение грибов резко повышает его выход [9]. Имеется единичная работа, в которой тестирование грибов *Lentinus edodes* на мутагенность в тесте Эймса дало положительный результат [14].

Учитывая вышеизложенные результаты, полученные другими исследователями, в том числе и наши собственные данные, представляется целесообразным изучить наличие профилактических свойств у грибов *Lentinus edodes* в отношении химически индуцированного канцерогенеза в хроническом эксперименте на мышах.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали высушенные измельченные плодовые тела грибов Шиитакэ (Фунго-Ши) в виде порошка (ТУ – 9164-001-03682201-2002). На основе этого сырья производится БАД «Шиитакэ» (ТУ 9164-001-71260555-03), в котором общее количество полисахаридов составляет 24 %, из них полиглюкана лентинана содержится не менее 4,5 %.

Порошок грибов (ПГ) растворяли в дистиллированной воде, перед введением водную суспензию грибов (ВСГ) дополнительно перемешивали и вводили перорально в объеме 0,5 мл каждому животному.

Индукцию опухолей у мышей вызывали 1,2-диметилгидразином (ДМГ). Канцероген растворяли в физиологическом растворе, вводили подкожно в межлопаточную область в дозе 7,2 мг/кг 1 раз в нед строго по массе тела животных из расчета 0,1 мл раствора ДМГ на 10 г массы тела. Дозу рассчитывали на основании действующего вещества без учета молекулярного веса гидрохлорида.

Опыты проведены на 102 мышах-самках F<sub>1</sub>(C57Bl×CBA) массой 29-30 г разводки питомника «Столбовая» РАМН. Мыши были разделены на 5 групп: 1-я – интактные, здоровые мыши, n=10; 2-я – мыши (контроль), которым 1 раз в нед на протяжении 30 нед вводили подкожно ДМГ в дозе 7,2 мг/кг, n=21; 3-я – мыши, получавшие это же количество ДМГ по той же схеме и 5 раз в нед ВСГ Шиитакэ перорально из расчета 18 мг/кг, n=24; 4-я – мыши, получавшие ДМГ по принятой схеме и ВСГ грибов из расчета 188 мг/кг, n=24; 5-я – мыши, получавшие ДМГ и ВСГ из расчета 376 мг/кг, n=23. Вводить ВСГ мышам 3-й, 4-й и 5-й групп начали за 1 мес до начала воздействия 1-й дозы ДМГ и продолжали в течение последующих 5 мес. Суммарное количество ПГ, которое получила каждая мышь 3-й, 4-й и 5-й групп за весь опыт, составило соответственно 81; 846 и 1692 мг.

Усыпляли мышей 1–5-й групп под эфирным наркозом на 255-й день эксперимента. Для гистологического исследования брали все найденные при вскрытии опухоли и органы с видимыми изменениями. Материал фиксировали в 10 %-ном формалине, морфологический диагноз устанавливали по результатам микроскопического исследования гистологических препаратов (окраска гематоксилином и эозином).

По завершению эксперимента определяли следующие показатели: выживаемость, частота опухолей, возникших у животных каждой группы (спонтанных и индуцированных), локализация и морфологический спектр новообразований, коэффициент множественности (число опухолей на число животных с опухолями), время обнаружения первой опухоли (эффективное число).

Статистическую обработку проводили с использованием критериев Стьюдента [5].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, полученные в модельном опыте индуцированного ДМГ канцерогенеза, приведены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

**Индукция опухолей у мышей-гибридов F<sub>1</sub>(C57Bl×CBA) при воздействии ДМГ и ВСГ *Lentinus edodes***

Группы (доза ВСГ, мг/кг)	Число животных с опухолями																					
	Эффективное число		Всего с опухолями		Печени		Лейкозы		Легких		Желудка		Анальной области		Яичника		Матки		Кишечника		Других локализаций	
	к	о	к	%	к	%	к	%	к	%	к	%	к	%	к	%	к	%	к	%	к	%
2 ДМГ	20	20	100	14	70	7	35	-	-	-	-	10	50	2	10	1	5	14	70	1*	5	
3 ДМГ+ВСГ (18)	23	23	100	15	65,2	5	21,7	4	17,4	-	-	6	26,1	1	4,3	1	4,3	18	78,3	-	-	
4 ДМГ+ВСГ (188)	23	20	87	17	73,9	4	17,4	3	13,0	1	4,3	7	30,4	1	4,3	1	4,3	16	69,6	1**	4,3	
5 ДМГ+ВСГ (376)	22	19	86,4	16	72,7	3	13,6	1	4,5	1	4,5	6	27,3	2	9,1	1	4,5	10	45,5	-	-	

\*Опухоль мочевого пузыря;  
\*\*Опухоль почки

*Выживаемость*

Определяются различия в продолжительности жизни контрольных мышей, получавших ДМГ (2-я группа) и опытных мышей (группы 3-я, 4-я, 5-я), получавших ВСГ совместно с ДМГ. Хотя в течение первых 21 нед мыши во всех опытных группах не гибли, в дальнейшем частота гибели мышей, потреблявших ВСГ, была выше. К концу опыта на 255-й день выжили соответственно в группах 2-й, 3-й, 4-й, 5-й – 80,9 %, 54,2 %, 33,3 %, 47,8 %. Вскрытие павших мышей, ко-

торым вводили ВСГ, выявило очаговые некрозы и воспалительную инфильтрацию в печени и выраженную гиперемию слизистой кишечника.

*Частота опухолей*

Как видно из данных табл. 1, количество мышей с опухолями во всех опытных группах составило 86,4-100 %, причем в группах мышей, получавшим ВСГ в дозах 188 или 376 мг/кг, этот показатель имел меньшие значения. В этих же группах при действии ВСГ

Таблица 2

**Локализация и множественность опухолей у мышей-самок F<sub>1</sub>(C57Bl×CBA) при воздействии ДМГ и ВСГ *Lentinus edodes***

Группа, (ВСГ, мг/кг), количество мышей	Количество опухолей (на одну мыш)ь						
	Всего	Доброкачественные	Злокачественные	Печень	Анальная область	Полип кишечника (доброкачественный)	Полип кишечника (злокачественный)
1 Интактные n=10	1	1	0	0	0	0	0
2 ДМГ n=20	71 (3,55±1,47)	30 (1,5±1,19)	41 (2,05±1,1)	20 (1,0±0,86)	10 (0,5±0,6)	16 (0,8±0,83)	14 (0,7±0,92)
3 ДМГ+ВСГ (18) n=20	71 (3,09±1,34)	29 (1,26±1,0)	42 (1,83±1,03)	20 (0,87±0,69)	6 (0,26±0,45)	16 (0,7±0,88)	16 (0,69±0,76)
4 ДМГ+ВСГ (188) n=20	68 (3,4±1,6)	26 (1,3±0,92)	42 (2,1±1,4)	25 (1,25±0,72)	6 (0,3±0,47)	11 (0,55±0,83)	15 (0,75±0,85)
5 ДМГ+ВСГ (376) n=19	55 (2,89±1,88)	18 (0,95±1,27)	37 (1,95±1,65)	17 (0,89±0,46)	6 (0,32±0,48)	10 (0,53±0,9)	14 (0,74±0,99)

отмечалось некоторое снижение числа животных с лейкозами (ДМГ – 35 %, ДМГ+ВСГ – 13,6–21,7 %) и опухолями анальной области (ДМГ – 50,0 %, ДМГ+ВСГ – 26,1–27,3 %). Частота опухолей толстой кишки была наименьшей в группе мышей, получавших максимальную дозу ВСГ (ДМГ – 70,0 %, ДМГ+ВСГ – 45,5 %). В то же время спектр опухолей несколько расширился у мышей, которым вводили ВСГ, за счет образования опухолей в легких (гемангиома и аденомы) и желудке (гемангиома и папиллома преджелудка).

*Расчет коэффициента множественности*

Расчет коэффициента множественности (табл. 2) выявил незначимое снижение общего количества опухолей (на 4,2–18,6 %), рассчитанное на 1 мышшь в группах мышей, получавших ВСГ. Показатель снизился в основном благодаря уменьшению доли доброкачественных опухолей, в то время, как доля злокачественных существенно не изменилась. Прослеживалось некоторое снижение коэффициента множественности злокачественных опухолей анальной области и доброкачественных опухолей толстой кишки (соответственно на 36–48 % и 12,3–33,8 % по сравнению с контролем) у мышей, получавших ВСГ. В то же время злокачественное поражение других органов, в том числе толстой кишки, не отличалось от контрольных мышей.

*Морфологический анализ опухолей*

Морфологический анализ опухолей у мышей-гибридов показал, что у животных всех опытных групп регистрировали новообразования, характерные для канцерогенного действия ДМГ (аденокарциномы кишечника, гемангиоэндотелиомы, опухоли кожи и ее придатков, локализованных в анальной области, а также лейкозы). Поступление ВСГ в организм мышей практически не изменяло морфологической картины опухолей.

Наиболее часто встречаемые опухоли толстой кишки, индуцированные ДМГ, по макроскопическому строению разделялись на экзофитные (до 80 %) и экзофитно-эндофитные (5–10 %) новообразования. Гистологические исследования показали, что индуцированные опухоли кишечника были представлены опухолевыми образованиями 2 типов: доброкачественными полипами (бороздчатыми и аденоматозными) и злокачественными экзофитными аденокарциномами, которые, по всей вероятности, являются результатом озлокачествления аденоматозных полипов. Аденоматозная ткань полипов была хорошо отграничена от слизистой, образующей основание такой опухоли, и признаков инвазии не отмечалось. Экзофитные аденокарциномы характеризовались более крупными размерами по сравнению с размерами полипов; кроме того, они отличались выраженными признаками клеточной и структурной атипии паренхимы. Обязательным характерным компонентом их структуры было наличие тубулярных образований неправильной формы.

Основание таких опухолей, как правило, было представлено атипичной железистой тканью с мелкими неправильной формы железками, которые проявляли признаки инвазивного роста в подлежащие более глубокие отделы стенки толстой кишки.

Таким образом результаты, полученные в опыте на мышях, подвергнутых продолжительному воздействию ДМГ, не выявили значимого ингибирующего действия ВСГ *Lentinus edodes* на частоту, множественность и морфологическую характеристику опухолей. Наряду с этим отмечается тенденция снижения частоты опухолей анальной области и доброкачественных опухолей толстой кишки. В ранее выполненной нами работе был получен достоверный ингибирующий эффект действия ВСГ на рост перевиваемой аденокарциномы Эрлиха на мышях C57Bl и F<sub>1</sub>(C57Bl×CBA). Пероральное введение ВСГ до перевивки опухоли и в течение ее роста нормализовало общее количество иммунокомпетентных клеток в перитонеальном содержимом и усиливало функциональную активность перитонеальных макрофагов у мышей с опухолями [1]. Учитывая, что действие ВСГ проявлялось на ранней стадии развития перевитой АКЭ у мышей, можно предположить, что ВСГ действует в основном на стадии инициации развития опухоли. Отсутствие эффекта в условиях химического канцерогенеза, вероятно, связано с усилением токсического действия ДМГ при сочетанном продолжительном введении его с ВСГ, с одной стороны, и морфологической разнородностью индуцируемых опухолей с другой. Основываясь на полученных исследователями данных о развитии и сохранении иммунного ответа на введение лентинана в течение 3–7 дней после поступления полисахарида [2], можно ожидать, что иная схема введения ВСГ мышам, подвергнутым продолжительному воздействию ДМГ, обладала бы большей эффективностью.

**ВЫВОДЫ**

1. Выявлено усиление токсического действия ДМГ при сочетанном продолжительном введении его с ВСГ у мышей-гибридов.
2. Регулярное продолжительное введение ВСГ в дозах 18 и 188 мг/кг не повлияло на индукцию и множественность опухолей у мышей-гибридов, подвергнутых воздействию ДМГ. В то же время при введении максимальной дозы 376 мг/кг отмечалась тенденция к снижению числа животных с опухолями и коэффициента множественности опухолей. Эти показатели снижаются прежде всего за счет уменьшения числа доброкачественных опухолей.

*ЛИТЕРАТУРА*

1. Дерягина В. П., Рыжова Н. И., Разин А. Н., Бочарова О. А. Действие грибов *Lentinus edodes* (Шиитаке) на рост подкожно перевитой аденокарциномы Эрлиха у мышей // Российский биотерапевтический журнал. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 98–104.
2. Arinaga S., Karimine N., Takamuku K. et al. Enhanced induction of lymphokine-activated killer activi-

ty after lentinan administration in patients with gastric carcinoma // *Int. J. Immunopharmacol.* – 1992. – Vol. 14(4). – P. 535–539.

3. *Chihara G.* Recent progress in immunopharmacology and therapeutic effects of polysaccharides // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2005. – Vol. 330(1). – P. 46–52.

4. *Chihara G., Maeda Y.Y.* Inhibition of mouse sarcoma 180 by polysaccharides from lentinus edodes // *Nature.* – 1969. – Vol. 222. – P. 687.

5. *Gatt J., Krewski, Lee P. N.* et al. Statistical methods in cancer research // *IARC Publ.* – 1996. – Vol. 3. – P. 1–207.

6. *Hattori T., Hamai Y., Ikeda T.* et al. Inhibitory effects of immunopotentiators on the enhancement of lung metastases induced by operative stress in rats // *Gann.* – 1982. – Vol. 73(1). – P. 132–135.

7. *Ivankovic S., Hirs N., Jakopovic I.* The influence of medicinal mushroom preparations on mouse tumors // *Int. J. Med. Mushrooms.* – 2004. – Vol. 6. – P. 2–20.

8. *Kurashige S.* 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. – Vol. 19(2). – P. 175–183.

9. *Kurascima Y., Tsuda M., Sugimura T.* Marked formation of thiazolidine-4-carboxil acid, an effective nitrite trapping agent in vivo, on boiling of dried shiitake mushroom // *J. Agric. food chem.* – 1990. – Vol. 38(10). – P. 1945–1949.

10. *Mason D. J., Sykes M. D., Panton S. W., Rippon E. H.* Determination of naturally-occurring formaldehyde in raw and cooked Shiitake mushrooms by spectropho-

metry and liquid chromatography-mass spectrometry // *Food additives and contaminants.* – 2004. – Vol. 21(11). – P. 1071–1082(12).

11. *Murata T.* Lentinan enhances sensitivity of mouse colon 26 tumor to cis-diamminedichloroplatinum (II) and decreases glutathione transferase expression // *Jpn. J. Cancer Res.* – 1990. – Vol. 87(11). – P. 1171–1178.

12. *Nakano H., Namatame K., Nemoto H.* et al. A multi-institutional prospective study of lentinan in advanced gastric cancer patients with unresectable and recurrent diseases: effect on prolongation of survival and improvement of quality of life // *Anticancer Res.* – 2002. – Vol. 22(3). – P. 1737–1754.

13. *Ng M. L., Yap A. T.* Inhibition of human colon carcinoma development by lentinan from shiitake mushrooms (*lentinus edodes*) // *Int. Immunopharmacol.* – 2005. – Vol. 5(7-8). – P. 1225–1233.

14. *Von Wright A., Knuutinen J., Lindroth S.* et al. Mutagenicity of some edible mushrooms in the Ames test // *Food chem. Toxicol.* – 1982. – Vol. 20(3). – P. 265–268.

15. *Wang G. L., Lin Z. B.* Immunomodulatory effect of lentinan // *Acta Pharm. Sinica.* – 1996. – Vol. 31. – P. 86–90.

16. *Wasser S. P.* Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2002. – Vol. 60(3). – P. 258–274.

17. *Yoshino S., Tabata T., Hazama S.* et al. Immunoregulatory effects of the antitumor polysaccharide lentinan on Th1/Th2 balance in patients with digestive cancers // *Developmental Biology Standards.* – 1992. – Vol. 77. – P. 191–197.

Поступила 29.05.2006.



УДК 615.322:582.632.1:616-006

*M. Ja. Shashkina, P. N. Shashkin, A. V. Sergeev***CHAGA IN ONCOLOGY***N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow***ABSTRACT**

Review is devoted to the discussion of possibilities to use preparations of Chaga (PCH) in combination with traditional therapy (surgery, radio-chemotherapy) of cancer patients in order to improve the therapeutic effect. The experimental studies and clinical trials PCH in patients with a variety of malignant tumors stage IV are analyzed. PCH can abate cancerous pain, increase appetite and body weight, normalize physiological functions and biochemical values, improve the quality of life in cancer patients (without cachexia). PCH are safety and can increase longevity of patients at long application (1 year and longer). The mechanism of PCH' activity is discussed.

**Key words:** chaga, preparations, treatment, malignant tumors IV stage, quality of life.

*М. Я. Шашкина, П. Н. Шашкин, А. В. Сергеев***ЧАГА В ОНКОЛОГИИ***ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва***РЕЗЮМЕ**

Обзор посвящен обсуждению возможностей применения препаратов чаги в комбинации с традиционной терапией (хирургия, радио-, химиотерапия) для повышения терапевтической эффективности при лечении онкологических больных. В работе анализируются экспериментальные исследования и клинические испытания препаратов чаги при раке IV стадии различной локализации. У больных без кахексии препараты чаги уменьшают боль, повышают аппетит, увеличивают массу тела, частично нормализуют физиологические функции организма и биохимические показатели, улучшают качество жизни больных. Чага безопасна при применении в терапевтических дозах и при длительном применении (1 год и более) повышает продолжительность жизни больных по сравнению с контрольной группой (не принимающих препараты чаги). Рассматривается предполагаемый механизм действия чаги.

**Ключевые слова:** чага, препараты, лечение, злокачественные опухоли IV стадии, качество жизни.

**ВВЕДЕНИЕ**

Проблема борьбы с злокачественными заболеваниями остается актуальной, несмотря на определенные достижения в этой области. По данным онкологов, в 2002 г. рост заболеваемости раком населения России по сравнению с 1993 г. составил 10,7 %. В настоящее время на учете в онкологических учреждениях состоит более 2 млн больных, из них более половины с запущенными формами (III и IV стадией заболевания) [68]. Анализ причин гибели онкобольных показывает, что большинство из них погибают от нарушений в системе гомеостаза и из-за метастазирования опухолей. Высокая токсичность противоопухолевой химио- и радиотерапии в отношении активно пролиферирующих клеточных систем организма часто ограничивает их применение. А резистентность опухолевых клеток к терапии

нередко приводит к возникновению рецидивов и сокращению продолжительности жизни пациентов. В последние годы обсуждается вопрос о включении в схемы комплексной терапии больных лекарственных и лечебно-профилактических средств природного происхождения, которые обладают широким *биорегулирующим эффектом* и низкой токсичностью. Одним из таких перспективных средств, на наш взгляд, является чага. Она нормализует физиологические и защитные системы организма, проявляет антитоксические, радиопротекторные, антиоксидантные и иммуномодулирующие свойства [74].

**ХАРАКТЕРИСТИКА ЧАГИ**

Чага, или березовый гриб, — продукт жизнедеятельности дереворазрушающего трутового гриба

*Inonotus obliquus*, который паразитирует на стволах живых деревьев (береза, реже рябина, ольха). Чага — излюбленное народное средство населения России. Чай из чаги бодрит, улучшает общее самочувствие, повышает работоспособность. В народной медицине чагу издавна используют для лечения и профилактики желудочно-кишечных заболеваний, в т. ч. и рака [57, 59, 74].

Первое всестороннее научное исследование чаги провели ученые Ботанического института им. В. М. Комарова АН СССР и 1-го Ленинградского медицинского института под руководством проф. М. П. Березиной, проф. П. К. Булагова, проф. П. А. Якимова [13]. Изучение химического состава, проведенное в 1959–1962 гг. и позже, показало, что чага содержит уникальный по составу полифенольный хромогенный комплекс, включающий гуминоподобные пигменты типа меланинов, названные чаговой кислотой, флавоноиды (в т. ч. кверцетин), производные пирокатехина и пирогаллола, птериновые, стероидные и терпеновые производные, лигнин, полисахариды, фитолектины, органические кислоты, комплекс макро- и микро-элементов (K, Na, Mn, Mg, Ca, Cu, Zn и др.) [44, 74]. Чага и препараты на ее основе безопасны при пероральном применении, а очищенные — при парентеральном. В экспериментах на животных и *in vitro* показаны их адаптогенные, радиопротекторные, антиоксидические свойства. При экспериментально-клиническом изучении выявлены антиоксидантные и иммуномодулирующие эффекты препаратов чаги. В экспериментах на крысах и кроликах показана противовоспалительная активность отвара чаги. Чага в терапевтических дозах на кроликах оказывает благоприятное влияние на физиологические функции организма: повышает сократительную способность миокарда и успокаивающе действует на дыхательный ритм, повышает тонус вегетативного отдела ЦНС, регулирующего сердечно-сосудистую и дыхательную системы. Под влиянием чаги восстанавливается работа сердца и респираторных органов. Обладая высокой окислительно-восстановительной способностью и повышая активность соответствующих ферментов, чага усиливает клеточный метаболизм и увеличивает поглощение кислорода клетками мозга, способствует коррекции антиоксидантной недостаточности у больных, в т. ч. с мягкой артериальной гипертензией [5, 8, 32, 66, 67, 74].

Не вызывает сомнения перспективность применения чаги для профилактики и лечения хронических заболеваний, в т. ч. предопухолевых. Гастропротекторные свойства чаги выявлены на химически индуцированных и нейрогенных язвах желудка животных, а гепатопротекторные — на моделях дистрофических изменений в печени, вызванных четыреххлористым углеродом [20, 21, 55, 64]. При клинических испытаниях чага в монотерапии и в сочетании с традиционными методами лечения показала высокую терапевтическую эффективность в отношении хронических заболеваний, особенно нейрогенной этиологии. У всех больных при приеме чаги улучшалось общее состоя-

ние и самочувствие, а при длительном применении наблюдалась нормализация функциональных симптомов заболевания, уменьшались, а затем исчезали болевые синдромы. Чага оказалась эффективной при лечении хронических желудочно-кишечных заболеваний (гастриты, полипоз, язвенная болезнь) [9, 38, 50–52, 56, 65], а также при лечении больных псориазом [24], мастопатией [45]. Обнаружена способность чаги снимать синдром отмены или отказа от курения у злостных курильщиков [45]. В процессе клинических испытаний показано, что эффективность препаратов чаги определяется степенью нормализации условно-рефлекторной деятельности ЦНС посредством охранного торможения и зависит от исходного состояния и типа сосудистой реактивности, а также от дозы, схемы применения и качества препарата [39, 60, 61, 72, 73].

Многолетние наблюдения (до 3–7 лет) больных раком IV стадии показали, что прием чаги способствует улучшению качества жизни у всех больных, за исключением крайне истощенных. При длительном регулярном применении препаратов чаги наблюдалось увеличение продолжительности жизни больных в 2–3 раза по сравнению с контрольной группой, не принимающих чагу. Показано, что чага улучшает энергетический обмен ЦНС, регулирует нервно-рефлекторные реакции, нормализует защитную систему организма. Особенно эффективны сочетания чаги с традиционными методами лечения. Около 50 лет назад чага и ее препараты были включены в Государственную фармакопею СССР и разрешены для лечения больных раком IV стадии в качестве симптоматического средства и больных хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, которые, как известно, входят в группы повышенного онкологического риска. Однако до настоящего времени нет ни одной схемы комбинированного лечения онкологических больных с включением чаги, которая бы использовалась в клинической практике. Рассмотрим подробнее экспериментальные и клинические данные, которые имеются в литературе, чтобы оценить возможности применения чаги в онкологии.

### ВЛИЯНИЕ ЧАГИ НА РАЗВИТИЕ ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЖИВОТНЫХ

Интересные данные получены группой ученых в опытах на крысах с перевиваемой полиморфно-клеточной саркомой МОП. Лечение 2% экстрактом чаги (10 мл/кг) начинали через 5 и 16 дней после перевивки опухоли, когда она достигала значительных размеров. В 1-й группе у 20 из 41 крысы опухоли рассосались, остальные погибли, прожив в среднем в 2 раза дольше контроля. Животные были подвижны, охотно поедали корм по сравнению с контролем. При лечении чагой через 16 дней после перевивки опухоли рассосались у 75 % животных. Повторные опыты дали те же результаты [6, 43]. Применение чаги в различные сроки после перевивки МОП показало следующее. В группе с чагой опухоли рассосались у 6 из 8 животных через

18–24 дня после начала приема. При начале лечения крыс чагой через 11 дней после перевивки опухоли рассосались у всех животных в течение месяца. Введение чаги через 21–25 дней после перевивки, когда размер опухолей составил более 1000 мм<sup>3</sup> и наблюдалось изъязвление и распад опухолей, у 2 из 4 крыс опухоли рассосались. Наблюдалось рассасывание опухолей у 4 из 6 животных при начале лечения чагой через 1 мес. после перевивки саркомы МОП. Примечательно, что при лечении чагой рост саркомы МОП продолжается в течение первых 7–14 дней, а затем идет постепенное уменьшение размера опухолей до полного их рассасывания. Полностью опухоли исчезали через 4–5 нед. лечения чагой. У некоторых животных замечена промежуточная фаза, когда прежде чем начиналось рассасывание опухолей, они то уменьшались, то временно вновь увеличивались.

По данным 5 серий опытов М. П. Березиной и соавт. [6], у 31 из 44 крыс, леченных чагой, опухоли рассосались, тогда как в контроле все крысы погибли от опухолей в течение 28–40 дней. В общем из 85 крыс, леченных чагой, у 51 (60 %) опухоли рассосались, что внушает надежду, как считают авторы, на благоприятное действие чаги, даже при применении ее в поздние фазы развития опухолевого процесса [6, 43].

Заслуживает внимания серия опытов, когда чагу давали животным до перевивки опухолей с момента рождения и продолжали после перевивки. Развитие опухолей наблюдалось у 37 % животных (в контроле — у 52 %) со средней продолжительностью жизни 55 дней (в контроле — 39 дней), максимальной — 125 дней (в контроле — 49 дней). Предварительное кормление чагой, как предполагает автор, вероятно, сдерживает развитие перевиваемых опухолей [43]. Микроскопический, мегалоскопический осмотр и гистологические исследования опухолей, размеры которых начали уменьшаться у животных, получавших чагу, показали, что в опухолях появляются внутренние микронекрозы, продукты которых постепенно рассасываются. Наблюдается большое количество сосудов в опухоли и изолированные клетки опухолей, окруженные эритроцитами. Происходит как бы разъединение клеток опухоли. Именно этот факт и играет большую роль, по мнению авторов, в рассасывании опухолей [6, 40].

Предполагается, что рассасывание опухолей под влиянием чаги осуществляется воздействием ее на функциональное состояние организма путем постепенного повышения реактивности организма и тонуса нервной системы. Возможно, что и прямое гуморальное влияние чаги на тканевой обмен и трофику приводило к восстановлению нормальной сопротивляемости организма и его физиологических защитных механизмов. В процессе наблюдения за животными периодически производилось измерение температуры кожи непосредственно над опухолью, на бедре противоположной стороны и на спинке животного, а также исследовалась электропроводность кожи. В первые дни после перевивки опухолей электропроводность

повышалась, а затем снижалась, кожная температура также повышалась на всех исследованных участках, затем начиналось ее снижение. Таким образом, развитие перевитых опухолей сопровождается двухфазными изменениями кожной температуры и электропроводности кожи животных. В первые дни лечения чагой изменения кожной температуры имели тот же характер, но в дальнейшем падение температуры прекращалось и начинался новый подъем. Лечение чагой прекращало снижение электропроводности кожи животных и вызывало вторичное ее повышение. После рассасывания опухоли показатели электрических свойств кожи приближались к исходным величинам. Поскольку электропроводность тканей связана с состоянием их коллоидов, распределением электрических зарядов и проницаемостью, сдвиги электропроводности и кожной температуры при лечении чагой авторы [6, 40] рассматривают как показатели изменений физико-химических свойств белковых коллоидов тканей. Это является свидетельством того, что чага влияет на биохимические и физиологические показатели. При длительном применении она повышает функциональные резервы организма, что, возможно, и способствует рассасыванию опухолей.

М. П. Березина и соавт. [6] предполагают, что фаза функциональных сдвигов после перевивки опухолей, при которой уже не происходит их самопроизвольное рассасывание (контроль), под воздействием чаги переходит в фазу, характеризующую более ранний период развития опухоли. В. В. Козлов [40] исследовал влияние больших доз чаги (от 200 до 2000 мг/кг массы тела животных) на организм белых мышей с перевиваемой карциномой Эрлиха и показал, что при применении больших доз чаги выживаемость животных снижается: они погибали раньше, чем контрольные, хотя средняя масса опухоли у животных подопытной группы была ниже и они были более активными и подвижными, чем животные в контроле. Вероятно, считает автор, при применении больших доз чаги происходит интоксикация организма продуктами распада за счет интенсивного рассасывания опухолей (в опухолях этих животных при вскрытии обнаруживались значительно чаще очаги некротического размягчения).

П. А. Боговский и соавт. [10, 11] провели экспериментальное исследование фракции А экстракта чаги (ФА), которая имеет пониженное содержание хромогенного комплекса и измененный минеральный состав [37]. В опытах на 235 беспородных белых крыс с саркомой-45, привитой под кожу хвоста, ФА в дозе 4 мг/кг при введении подкожно тормозила рост опухоли на 40–80 %. Однако некрозов в опухолях не наблюдалось, в отличие от данных, полученных М. П. Березиной, Н. А. Кроткиной и др. [6, 43]. У некоторых опытных крыс опухоль состояла из мелких сморщенных клеток. В таких опухолях почти не наблюдалось митозов, а в строме выявлялось более интенсивное образование коллагеновых волокон. У части животных встречались очаги из толстых гиалинизированных коллагеновых волокон, которые замуровывали дистрофически изме-

ненные опухолевые клетки. У 5 крыс наблюдался диффузный склероз стромы, а в 3 случаях опухоль полностью заменена рубцовой тканью. Введение животным высокой (40 мг/кг) дозы ФА оказывало противоположное действие. У 50 % животных через 2 мес. образовались крупные некротизирующиеся и изъязвляющиеся опухоли, что и приводило к быстрой гибели животных, как и в опытах В. В. Козлова [40].

А. Т. Иванова, М. И. Кузин [35] с успехом применили беспигментный препарат чаги при лечении кроликов с карциномой Брауна—Пирс, трансплантированной в ткань яичка (семенника). Препарат чаги вводили в краевую вену уха через день в дозе 50 мг/кг через 14 дней после перевивки опухоли. После 12 инъекций продолжительность жизни животных увеличивалась по сравнению с контролем в 2 раза. Метастазы появились на 35–40-й день (в контроле — на 18–20-й день). Рассасывания опухоли при этом режиме не наблюдалось. Эффективность лечения повысилась при повторении курсов с интервалами 7–10 дней. После 3 курсов лечения, когда кроликам сделали 36 инъекций препарата (начали лечение с 7-го дня после перевивки опухоли), 3 кролика из 5 излечились. Через 6 мес. выжившие кролики опытной группы были забиты. При вскрытии метастазов в брюшной и грудной полости не обнаружено. Опухоль в яичке в виде серой некротической ткани инкапсулирована (окружена плотной соединительной тканью), что подтверждено гистологическими исследованиями. Из 2 погибших кроликов опытной группы один погиб во время 3-й инъекции, по-видимому, из-за коллапса на болевое раздражение, второй прожил 65 дней, при вскрытии его не обнаружено метастазов, опухоль инкапсулирована.

А. И. Иванова и А. С. Чечулин [34] исследовали инъекционные водорастворимые препараты (Б-1, Б-2, Б-3) из экстракта чаги. Опыты проведены на 92 крысах с полиморфно-клеточной саркомой КЧ при подкожном введении препаратов в 0,5% растворе новокаина на 16-е сутки после перевивки опухоли. После 2–3 инъекций беспигментного препарата Б-1 опухоли увеличивались в объеме, размягчались, в центре их определялась флюктуация. При пункции опухоли получена прозрачная геморрагическая жидкость. В процессе продолжения инъекций наблюдалось изъязвление опухоли в центре и постепенно развивался некроз без признаков рубцевания. Всего сделано 10–15 инъекций через день. У всех животных, вопреки ожидаемому излечению, развивалась кахексия и через 3–4 мес. происходила гибель. Срок жизни животных увеличивался в 2 раза, но излечения не наступало. Исследование пигментного препарата Б-2 в том же режиме сопровождалось явлением токсикоза, проявляющимся в двигательной пассивности. Через 4–6 инъекций животные погибали в сроки, не превышающие сроков жизни контроля (опухоль без изменений и без признаков некроза). К сожалению, более низкие дозы препарата Б-2 не исследовались и потенциальные свойства его неизвестны. Авторы [34] считают, что препарат Б-2 не пригоден для подкожного введения.

Препарат Б-3 с пониженным содержанием пигмента исследовали на 52 крысах (26 контрольных и 26 опытных) при подкожном введении в 0,5% растворе новокаина через 15 сут после перевивки. Проведено 15 инъекций через день. После 3–5 инъекций опухоль увеличивалась в размерах, становилась менее плотной, изъязвлялась. После 5–7 инъекций начинался краевой некроз опухолевой ткани, некротизированные участки ткани отторгались. Через 2 мес. наблюдалось постепенное рубцевание на месте бывшей опухоли. Через 3 мес. половина животных опытной группы забита, опухоль у них не обнаружена. На месте опухоли — тонкий эластичный рубец. В органах изменений нет. У части оставшихся животных после прекращения инъекций рубцевание шло частично и очень вяло с выделением гноя на поверхности раны. Нарастала кахексия. Эти животные погибали через 4–5 мес. без метастазов. 7 крыс забиты через 6 мес. после излечения. При вскрытии в органах изменений не обнаружено. На месте опухоли рубец. Таким образом, под влиянием Б-3 опухоли рассосались у 7 из 12 животных, наблюдалось их полное излечение. Метастазирования опухоли не обнаружено. На основании проведенных исследований авторы выдвигают гипотезу, что опухолевидное образование представляет собой не безудержный патологический рост и размножение клеток, а невозможность физиологической гибели клеток из-за извращенной регенерации тканей с извращенными обменными процессами в клетках. Терапевтическое же действие чаги на опухолевый процесс в организме, по их мнению, заключается в активации и нормализации обменных процессов. Иными словами, ученые считают, что в клетках опухолевых организмов нарушены процессы естественной гибели клеток, в т. ч. апоптоз, а препараты чаги, активизируя и нормализуя обменные процессы, нормализуют процесс их естественной гибели.

В этом плане заслуживают внимания сообщения Ю. М. Гефтер и соавт. [17, 18] по исследованию некоторых показателей обмена веществ кроликов с перевиваемыми опухолями Брауна—Пирс и остеогенной саркомой ЛОИ, которые считают, что различные по характеру опухоли оказывают сходное влияние на обмен веществ. Для диагностики злокачественной опухоли наиболее ценным является, по данным авторов, определение протеинового показателя сыворотки крови (отношение высоты полярографической волны фильтра сыворотки после удаления белков к высоте волны той же сыворотки). Среднее значение протеинового показателя здоровых кроликов 7,5 (7,0–8,5), у кроликов с опухолью Брауна—Пирс его значение равно 18,3 (16–19), у кроликов с саркомой ЛОИ — 11,0, т. е. у опухолевых животных протеиновый показатель повышен в 1,5–2 раза. Гликоген печени у опухолевых животных снижен на 50 % и более по сравнению со здоровыми. Гликоген в мышцах конечностей у животных с остеогенной саркомой снижен на 50 % и незначительно в скелетных мышцах у животных с опухолью Брауна—Пирс. Значительно понижено содержание

АТФ, особенно в конечности с привитой опухолью, а содержание неорганического фосфора в ней повышено. В скелетных мышцах животных с опухолью Брауна—Пирс увеличено содержание фосфора нуклеиновых кислот, особенно ДНК и нуклеотидов. Соотношение между фосфором РНК и ДНК снижено почти в 2 раза. Это, вероятно, оказывает влияние на извращение протеинового обмена, что нашло отражение в изменении полярографического протеинового индекса.

Введение чаги с пищей через 7 дней после перевивки остеогенной саркомы ЛОИ в икроножную мышцу в течение 1 мес. способствовало нормализации нарушенных обменных процессов, хотя некоторые из них не доходили до нормы, вероятно, из-за недостаточной продолжительности лечения. Чага задерживала разрушение кости и несколько нормализовала содержание АТФ в мышцах здоровой конечности. Интересно влияние чаги на углеводный обмен. Незначительно понижая содержание сахара в крови здоровых кроликов, чага повышала его у опухолевых до уровня интактных, у которых прививка опухоли вызывала гипогликемию. Частично выравнивался под влиянием чаги гликоген мышц здоровой конечности, несколько пониженный под влиянием опухоли. Влияние препарата чаги на обмен веществ в опытах с опухолью Брауна—Пирс исследователям установить не удалось, хотя, как показано выше, в опытах А. Т. Ивановой и М. И. Кузина [35] на данной модели опухоли получен эффект излечения при оптимизации внутривенного введения беспиgmentного препарата чаги.

### ВЛИЯНИЕ ЧАГИ НА МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ ОПУХОЛИ

В 1984 г. Н. В. Грибель [19] в экспериментах на мышцах с метастазирующей карциномой легких и на крысах с лимфосаркомой Плисса наблюдал высокий противометастатический эффект бефунгина: 72 % животных без метастазов, а при комбинации бефунгина с циклофосфаном количество животных без метастазов возрастало до 83 % по сравнению с группой, получавшей один циклофосфан (34 %). Хотя среднее число метастазов на одного животного практически не изменялось, автор высказывает предположение, что бефунгин влияет преимущественно на фазу образования метастазов, а не на их развитие [19].

В. Ф. Рудаков [63] на метастазирующей опухоли Эрлиха мышшей показал, что экстракт чаги в малых дозах стимулирует защитные силы организма и поэтому степень метастазирования в легких снижается. Аналогичные данные получены в опытах на мышцах линии Влас/с перевиваемой опухолью карциномы легких Льюис при введении препаратов чаги в течение 15–20 дней после перевивки опухоли. Экстракт чаги и бефунгин оказывали умеренное противоопухолевое действие на первичный узел (20–30 % торможения роста опухолей), в то же время препараты чаги, особенно экстракт, проявляли более выраженное антиметастатическое действие. Только у 16 % животных, получающих экстракт, развивались метастазы (в контро-

ле — у 100 %). Среднее число метастазов на одно животное 0,17 (против 14,0 в контроле) и 5,1 в группе с бефунгином [64]. Антиметастатическое действие экстракта чаги подтверждено авторами на запущенных опухолях (начало лечения на 10-е сутки после инокуляции опухоли): 40 % животных с метастазами (против 100 % в контроле). Число метастазов на одного животного составляло 2,2 (против 14,2 в контроле, в группе с бефунгином — 12,5).

А. Т. Иванова и М. И. Кузин [35] путем оптимизации доз и схем применения препаратов чаги получили высокий антиметастатический эффект на высоко метастазирующей модели опухоли Брауна—Пирс. При лечении беспиgmentным препаратом чаги через 14 дней после перевивки в течение 24 дней (12 инъекций через день) время появления метастазов отмечено на 15–20 дней позже, чем в контроле. Продолжительность жизни животных возросла в 2 раза по сравнению с контролем. У животных подопытной группы дольше сохранялась пищевая возбудимость, они были более активны. Увеличив длительность лечения с 1 до 3–4 курсов и начиная лечение с 7-го дня после перевивки, исследователи получили 100% ингибирование метастазирования без каких-либо явлений интоксикации.

### ВЛИЯНИЕ ЧАГИ НА ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ЦИТОСТАТИКОВ

Исследовано влияние настоя чаги на терапевтическую эффективность этимидина (2,4-диэтиленимино-6-хлорпиримидин) в опытах на мышцах с саркомой-180 и крысах с карциносаркомой Уокер [41]. Лечение животных начинали, когда опухоли хорошо пальпировались. Цитостатик вводили внутривентально, а 2% настой чаги — в желудок через зонд ежедневно. Чага улучшала терапевтический эффект этимидина в опытах на мышцах и крысах. На 11-й день лечения в опыте с чагой гибели крыс не отмечено, в контроле погибло 4 крысы. Животные в опытных группах были подвижны, бодрь, имели хороший аппетит в отличие от контрольных. В то же время отмечено, что антитоксического действия чаги в опыте на мышцах не наблюдалось. В опытах на метастазирующей карциноме легкого Льюис (мышцы F1) густой экстракт чаги бефунгин улучшал антиметастатический эффект циклофосфана в 2,5 раза [19].

Ф. Ю. Винкманн и другие исследователи [15, 16, 46, 62, 69] показали, что ФА может повысить противоопухолевую активность сарколизина при комбинированном применении и предохранить кору надпочечников от истощения, вызванного препаратом. Опыты проводились на 208 крысах с трансплантированной саркомой-45 под кожу бока (быстро растущая опухоль) и под кожу хвоста (медленно растущая опухоль). Сарколизин эффективнее (54 %) тормозил рост опухоли бока и слабее (25 %) опухоль хвоста. ФА, наоборот, тормозила слабо (10–24 %) рост опухоли бока и эффективнее (35–80 %) рост опухоли хвоста. Под влиянием ФА в опухолях наблюдалось снижение митотической активности и содержания нуклеиновых кислот,

увеличивался полиморфизм и размеры опухолевых клеток. При длительном введении ФА в процессе торможения роста опухолей гистологическое исследование показало, что большинство клеток опухоли теряло веретенообразное состояние. Паренхима состояла из полигональных и округлых клеток с круглым ядром, содержащим 1–2 ядрышка. Количество нуклеиновых кислот было меньше, чем в контроле. Отсутствовала зона роста. Митозы встречались редко, часто наблюдались многоядерные клетки. Коллагеновые волокна занимали значительную часть опухоли, они окружали почти каждую опухолевую клетку. Замурованные клетки опухоли гибли. Комбинированное лечение крыс с саркомой-45, привитой под кожу бока, введением сарколизина, а затем ФА (4 мг/кг подкожно) увеличивало торможение роста опухоли до 80 %, с сарколизином без ФА — на 54 % ( $p < 0,01$ ). Гистологически это выражалось в склерозировании опухолевых узлов и более интенсивном образовании коллагена в строме. Однако с повышением дозы ФА эффективность снижалась.

### ВЛИЯНИЕ ЧАГИ НА СПОНТАННЫЕ И ИНДУЦИРОВАННЫЕ ОПУХОЛИ ЖИВОТНЫХ

В 1954 г. польские ученые [82] сообщали о лечении отваром чаги собаки, у которой была гистологически установлена аденокарцинома молочной железы и имелось много кожных метастазов. Через 3 мес. лечения общее состояние животного улучшилось, восстановился аппетит, прибавилась масса тела, твердый опухолевый узел размягчился, уменьшились множественные кожные метастазы. Гистологические изменения в опухолевой ткани выражались в расплавляющемся некрозе и интенсивном разрастании ткани. Эти данные авторы [82] позже подтвердили в опытах на 2 собаках со спонтанным раком молочной железы. В дальнейшем из березового гриба (трутовика) выделены 5-циклические тритерпены, которые угнетали рост растительных и животных клеток. Лечение терпеновой фракцией 2 собак с метастазирующим раком молочной железы и нескольких собак с опухолями влагалища Стиккера дало положительные результаты. Авторы полагают, что противоопухолевое действие терпеноидов чаги обусловлено связыванием тиольных групп опухолевых тканей с последующим повышением уровня каталазы и активированием окислительно-восстановительных процессов. Исследования на 25 собаках с гистологически установленными злокачественными опухолями показали, что препарат чаги замедляет рост опухолей, а у некоторых собак вызывает их постепенную регрессию.

В. Я. Батунина и С. А. Орешкович [1] в опытах на крысах отмечали, что под влиянием отвара чаги у животных раньше появляются олеомы, индуцированные ДМБА (9,10-диметил-1,2 бензантрацен), но они позднее превращаются в саркомы, чем в контроле. Авторы считают, что чага влияет на усиление защитных механизмов, создавая барьер, препятствующий действию

токсического вещества. Однако это не снимало blastomagenного действия, а лишь способствовало раннему распаду опухоли, вторичной интоксикации и гибели животных. К сожалению, авторы не сообщают дозу применяемого отвара чаги. Есть лишь упоминание, что отвар чаги животные получали вместо питьевой воды. Судя по описанным авторами симптомам, можно предположить, что они использовали высокую дозу чаги (см. данные В. В. Козлова [40] о влиянии высоких доз).

П. А. Боговский и Г. О. Лоогна [10] исследовали влияние ФА на развитие опухолей кожи, индуцированных 0,2% раствором 3,4-бензпирена. 40 мышам линии С57В1 канцероген наносили на кожу. Через 4 мес. после воздействия канцерогена ежедневно вводили ФА подкожно в дозе 4 мг сухого вещества на кг массы тела в физиологическом растворе. В контроле 50 мышей получали физиологический раствор. ФА задерживала появление первых опухолей кожи на 2–3 нед. Через 2 мес. применения ФА уменьшалось количество злокачественных опухолей. Через 3 мес. в опытной группе количество опухолей было на 37 % меньше, а злокачественных — в 4 раза меньше, чем в контроле. Диагностирован плоскоклеточный рак. Различий в строении опухолей при гистологическом исследовании через 2,5 мес. лечения и позже не наблюдалось. В ткани, прилегающей к опухоли в опытной группе, обнаружена более обильная рыхлая соединительная ткань и клеточная инфильтрация, а также больше крупных тучных клеток, чем в контроле. Предполагают, что ФА оказывает на опухоль опосредованное действие. Полученные данные в дальнейшем подтверждены с использованием 90 мышей С57В1 с опухолями кожи, индуцированными 3,4-бензпиреном в бензоле. ФА в дозе 4 мг/кг, введенная подкожно, задерживала на 2–3 нед. по сравнению с контролем появление первых опухолей (папиллом). После 2-месячного введения препарата чаги количество опухолей было примерно одинаково в обеих группах. Однако в опытной группе было в 2 раза меньше злокачественных опухолей, после 3 мес. количество опухолей в опытной группе было на 15 % меньше, чем в контрольной, а злокачественных — в 3 раза меньше. Наблюдалось и торможение роста опухолей на 23,5 % [11]. Предполагают, что ФА оказывает опосредованное действие на опухоль через общепфизиологические механизмы противоопухолевой защиты.

### КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЧАГИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ IV СТАДИИ

В научной медицине XIX в. имеются единичные данные врачей об эффективности чаги при лечении рака. В 1858 г. Э. Фробен описал случай излечения тяжелообольного неоперабельной формой рака околоушной железы настоем чаги, а в 1862 г. А. Фурхт привел описание излечения рака губы и подчелюстной железы без операции отваром чаги, хотя опухоль занимала  $\frac{3}{4}$  нижней губы. Густой отвар гриба применяли внутрь и в виде компрессов 3 раза в день. Лечение продолжалось несколько месяцев и закончилось полным исчез-

новением раковой опухоли. Однако в последующем все попытки проверить клинически лечебное действие чаги не дали положительных результатов. Возможной причиной неудач считают ошибочное использование других видов трутовика или, вернее, плодовых тел трутовых грибов вместо чаги либо использование некачественной чаги, собранной с неживых деревьев, которые не обладают необходимым набором биологически активных веществ (БАВ), а следовательно, имеют низкую терапевтическую активность.

До середины XX в. никаких систематических исследований по клиническому применению чаги в онкологии не предпринималось. В 50-х годах минувшего века в СССР учеными Ботанического института им. В. Л. Комарова АН СССР и Госпитальной терапевтической клиники 1-го Ленинградского медицинского института имени И. П. Павлова и других институтов проведены многолетние клинические наблюдения онкологических больных с запущенными неоперабельными формами рака IV стадии. Под наблюдением находились больные с опухолями различных локализаций (рак желудка, пищевода, бронхолегочной системы, кишечника, грудной железы, печени, кожи, гортани, мочевого пузыря, поджелудочной, предстательной и эндокринной желез), которым было показано только симптоматическое лечение [13]. П. К. Булатов с 1951 по 1954 г. наблюдал 147 больных раком IV стадии различной локализации [12]. Под наблюдением Е. Я. Мартыновой с 1953 по 1956 г. находилось 183 больных раком желудка, пищевода и бронхолегочной системы [48, 49].

В течение 8 лет (с 1952 по 1960 г.) П. К. Булатова и Е. Я. Мартынова исследовали 281 больного раком IV стадии желудка, пищевода и легких, которые получали чагу в сочетании с симптоматической терапией, и 73 больных контрольной группы, которые получали только симптоматическую терапию [14]. Чагу таким больным назначали в виде 2% раствора экстракта по 15 мл 3 раза в день. Больных раком IV стадии условно разделили на 3 группы. К *1-й группе* отнесли больных, находящихся в состоянии резко выраженной кахексии. Они не получали облегчения от чаги. *2-ю группу* составляли менее истощенные больные, у которых наступило улучшение состояния через 3–4 нед. после применения чаги и продолжалось до 2–8 мес.; *3-я группа* — больные без кахексии. У большинства из них с улучшением состояния, восстанавливалась работоспособность. Через 1–4 нед. после начала применения чаги у всех больных 2-й и 3-й групп независимо от локализации опухоли наблюдалось выраженное и продолжительное улучшение. Появлялись бодрость, хорошее настроение, аппетит, заметно уменьшались болевые ощущения, прекращалось снижение массы тела. При длительном лечении с включением чаги (год и более) у больных 3-й группы замедлялся рост опухоли, она приобретала необычную плотность и меньшую склонность к метастазированию. Более 50 % больных 3-й группы приступили к работе по специальности. В то же время у больных контрольной группы, по-

лучающих только симптоматическую терапию, заболевание прогрессировало без каких-либо периодов улучшения. Основной симптоматической терапией больных контрольной группы составляли наркотики (в группах с применением чаги наркотики почти не использовались). Продолжительность жизни больных, длительно леченных чагой, была в 2–3 раза выше, чем больных контрольной группы [14].

А. Л. Ерусалимский [33] применил аэрозольный метод введения чаги в организм при лечении 13 больных раком легкого IV стадии. Экстракт чаги по 3–5 мл ежедневно вводили больным в течение 12–20 дней при помощи аэрозольного ингалятора АИ-1. У 5 больных довольно быстро улучшалось общее состояние, прекращалась боль в груди, исчезла одышка, уменьшился, а у некоторых больных прекратился кашель, восстановился аппетит, нормализовалась температура тела. М. Ф. Коровин [42] аэрозольное введение чаги использовал при злокачественных опухолях гортани. Лечебный эффект экстракта чаги в аэрозоле оказался настолько высоким, что в некоторых случаях (всего наблюдалось 25 больных в течение 3 лет) полностью ликвидировался воспалительный процесс в гортани. Автор считает целесообразным шире применять экстракт чаги в аэрозолях в отоларингологической практике при подозрении на опухоль гортани.

И. И. Овчинникова [54] проводила наблюдение за 17 больными раком грудной железы IV стадии при лечении чагой и показала, что чага вызывает улучшение самочувствия. У больных появлялось бодрое настроение, аппетит, улучшался сон, работа кишечника, уменьшалась боль, при длительном применении наблюдалось замедление опухолевого процесса. При лечении чагой в первые месяцы у 6 больных уменьшилась отечность в области пораженной грудной железы с некоторым уменьшением размеров опухоли. Наблюдалась меньшая склонность к метастазированию. У больных при длительном применении чаги отсутствовало похудание, показатели крови оставались хорошими. Однако временный перерыв в приеме чаги вызывал ухудшение состояния и самочувствия больных. Приводится история болезни больной с множественными метастазами во многие органы, тем не менее под влиянием чаги у больной улучшалось самочувствие, уменьшались боль и показатели крови (лейкоцитоз снизился с 9800–11800 до 6500). В. М. Углова [70] приводит краткое описание больных раком кишечника и другими опухолями IV стадии, у которых при лечении чагой наступало кратковременное или длительное улучшение состояния и самочувствия.

Любопытно сообщение Т. М. Гроздова [22] по результатам клинического изучения препарата БИН-чага или БИН-20 (густой экстракт чаги с микродозой солей кобальта — первоначальное название бефунгина) в Тамбовском областном онкодиспансере. Препаратом чаги лечили в течение 15 мес. онкобольных (31 человек) раком различной локализации (желудок, прямая кишка, гортань, молочная железа, матка, костная ткань и др.). Диагноз подтвержден гистологическим и рент-

генологическим методом. 24 больных находились в далеко зашедшей стадии (IV клиническая группа), остальные — после хирургического или лучевого лечения. Чагу назначали больным в сочетании с другими терапевтическими средствами. С первых дней приема препарата почти у всех больных улучшалось общее состояние, но у тяжелобольных этот эффект был непродолжительным и ослабевал по мере прогрессирования основного процесса. По данным онкологов, препарат повышал сопротивляемость организма в борьбе со злокачественными заболеваниями и удлинял продолжительность жизни больных. Особенно это проявлялось при лечении больных раком молочных желез. Показателен пример больного злокачественной хордовой крестца, находившегося в состоянии кахексии, а после курса рентгенотерапии — на грани смерти. После 8 мес. приема чаги появилась возможность провести больному дополнительную рентгенотерапию и у больного наступило клиническое выздоровление. Автор отмечает, что при лечении препаратом у больных уменьшались болевые ощущения, улучшался состав крови. Приводятся примеры больных лимфосаркомой и раком шейки матки, у которых количество лейкоцитов удалось повысить только препаратом БИН-20, чтобы продолжить лечение рентгенотерапией.

Такое благоприятное влияние чаги позволило сотрудникам диспансера применять БИН-чагу в дальнейшем для стимуляции кровяных органов при развитии лучевой лейкопении, а в некоторых случаях — до начала лучевого лечения больных. По данным П. А. Якимова, эти наблюдения подтверждают сообщение проф. Нечаева, что при приеме препарата БИН больные выдерживают значительно большие дозы рентгена, чем без него. Отмечалось также, что БИН-чага хорошо переносится больными, не обладает токсическим и раздражающим действием на паренхиму почек, может сочетаться с другими препаратами, в т. ч. гормональными, сердечными и пр. Биогенно-стимулирующее действие препаратов чаги проявлялось даже, по выражению Т. М. Гроздова [22], на смертниках, за счет частичного восстановления нормального обмена веществ, но при условии целостности печени и поджелудочной железы. При метастазах в печень и в поджелудочную железу препарат БИН-чага бессилен, как считает Т. М. Гроздов.

В то же время J. Bielevski (1958) сообщил об успешном лечении экстрактом чаги больной раком грудной железы с метастазами в печень. 3-месячный курс лечения улучшил общее состояние больной, у нее восстановился аппетит, уменьшился размер печени. Клиническое изучение чаги в Польше началось в 1956 г. в специальной онкологической больнице в Вырозембах, куда направляются больные после операции или лучевой терапии и больные раком с метастазами. Предварительные наблюдения проводил Клык. Выраженное улучшение отмечено у 10 из 48 больных, преимущественно у женщин с локализацией опухоли в половых органах или грудной железе. У больных в области опухоли уменьшались боль, напряжение

и кровотечение до полного их прекращения. Снижалась повышенная температура тела. Улучшались самочувствие, сон, аппетит, некоторые больные стали ходить [58]. В последующем исследования проводились в акушерско-гинекологической клинике Краковской медицинской академии. 38 больных раком половых органов (опухоли шейки матки и яичников с прорастанием в мочевой пузырь, прямую кишку и наличием отдельных метастазов) лечили чагой, сочетая пероральное, парентеральное, ректальное применение на протяжении нескольких недель или месяцев. У 7 из 38 больных наблюдалось временное исчезновение боли, улучшение аппетита и снижение повышенной температуры тела, свидетельствующей о некотором противовоспалительном действии. Осложнений не наблюдали, но и тормозящего влияния чаги на рост опухоли не обнаружено [75].

Я. Шнай [76] обследовал 15 больных, из них 10 — с хроническим лимфолейкозом, 3 — с хроническим миелолейкозом и 2 — с затяжным агранулоцитозом. Больным вводили по 15–30 внутривенных инъекций чаги с последующим ректальным введением супозиторий (10–30) в прямую кишку. Улучшение наступало у больных с хроническим лимфолейкозом (общее состояние, самочувствие, аппетит). Повышалась работоспособность. Уменьшались лимфатические узлы и (незначительно) размеры печени и селезенки. Консистенция этих органов, отмечает автор, стала мягкой и эластичной. У больных хроническим миелолейкозом и затяжным агранулоцитозом видимого эффекта не получено. К сожалению, как подчеркивают многие исследователи, препараты чаги применяют только в конечной стадии заболевания, когда реактивность организма значительно снижена и эффективность чаги не может проявиться в полной мере. Применив чагу в ранний период развития патологии, можно ожидать большего эффекта. Важен также систематический и длительный подход. Преждевременные перерывы в приеме препарата снижают эффективность лечения.

### ВЛИЯНИЕ ЧАГИ НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ IV СТАДИИ

Из литературы известно, что у онкологических больных независимо от локализации опухоли происходят глубокие нарушения нервно-гуморальных реакций. Наиболее реактивным органом является кора головного мозга, которая первая отвечает на все изменения внешней и внутренней среды и играет ведущую роль в активации защитных механизмов организма. При проведении электроэнцефалографических исследований [4] у больных раком IV стадии выявлены патологические отклонения в характере биоэлектрической активности корковых нейронов. Под наблюдением находилось 36 больных, из них 28 имели неоперабельные формы рака и 8 принимали чагу профилактически после радикальной операции и курса лучевой терапии. У всех больных раком до начала лечения чагой в энцефалограммах наблюдались особенно низкие амплитуды



ды спонтанных биотоков  $\alpha$ -ритма, что является показателем нарушения метаболизма мозговой ткани. Это сопровождалось пониженными реакциями на открывание и закрывание глаз, а также наличием в электроэнцефалограммах острых пикоподобных выбросов, которые возникают при нарушениях нормальных взаимоотношений между корой и подкоркой. В процессе лечения чагой наблюдалось восстановление нормальной биоэлектрической активности коры больших полушарий мозга, особенно у больных 3-й группы (без кахексии) и при длительном лечении чагой.

Менялся характер реакций больных на ритмические раздражения глаз светом, реакции  $\alpha$ -ритма были направлены в сторону ускорения биоэлектрической активности. Происходили существенные изменения в обмене веществ и повышении функциональной лабильности корковых нейронов, что выражалось при исследовании на животных в изменении температуры мозга [31], улучшении реакции на световые ритмические раздражения зрительного анализатора. Все это указывает на сдвиги в сторону повышения функций коры головного мозга [2]. У больных с прогрессирующей кахексией и выраженными явлениями раковой интоксикации лечение чагой не дало заметных улучшений биоэлектрической активности, они погибали в течение 2–3 мес. У исследуемых после курса лучевой терапии в комбинации с чагой наблюдались сдвиги в сторону нормализации биоэлектрической активности, а у 2 пациентов — полная нормализация. У больных после радикальной операции по поводу рака и принимающих профилактически чагу электроэнцефалограммы оставались в пределах вариаций, наблюдающихся у здоровых людей в течение 1,5 мес. наблюдения. Повышение амплитуды биотоков под влиянием чаги рассматривается как результат усиления метаболических процессов в нервных клетках с последующим улучшением функционального состояния и реактивности корковых центров [4].

О нормализации функционального состояния корковых центров под влиянием чаги свидетельствуют данные по двигательной реакции на раздражители различной силы. При изучении 26 больных раком IV стадии в течение 3–24 мес. у всех исследуемых двигательные реакции были замедлены. При лечении чагой наблюдалась тенденция к сокращению скрытого периода двигательных реакций и снятию парабактериальных состояний, особенно у больных без выраженных признаков раковой интоксикации и кахексии. Нормализация двигательных реакций носила фазный характер и зависела от исходного состояния больного и продолжительности лечения чагой [3]. Во время лечения чагой у пациентов улучшение общего состояния сопровождалось нормализацией биоэлектрической активности корковых нейронов. При лечении чагой больных раком IV стадии независимо от локализации опухоли наряду с улучшением общего состояния наблюдалась постепенная нормализация ортостатической пробы — артериального давления и пульса при изменении положения тела из горизонтального в вертикальное и об-

ратно, что свидетельствует о восстановлении регуляторных функций ЦНС. У больных также происходило выравнивание кожной температуры по дерматомам и нормального кожно-сосудистого тонуса. Отмечалась нормализация сердечно-сосудистых реакций на введение адреналина и эфедрина. В дальнейшем повышались реакции на введение пилокарпина и аспирина, которые избирательно действуют на подкорковые центры головного мозга и вегетативные реакции [25–30]. Показано, что в процессе лечения чагой более чем у 50 % больных III и IV стадиями рака со сроком наблюдения от 6 мес. до 3,5 лет улучшались обменные процессы и показатели периферической крови. У пациентов с улучшением состояния увеличивалось количество гемоглобина и эритроцитов, снижалась реакция оседания эритроцитов, нормализовалось количество лейкоцитов и улучшалась лейкоцитарная формула крови [77]. Восстанавливалась белковая формула крови, активность каталазы и протеазы [36, 53]. Есть сведения о временном нестойком повышении гормональной овариальной активности (пониженной при раке молочной железы) на фоне улучшения общего состояния, повышения работоспособности, восстановления менструального цикла у некоторых женщин [71].

Таким образом, под влиянием чаги улучшается качество жизни больных раком IV стадии, при длительном применении выявляется тенденция к восстановлению нормальных функций организма. Однако при непрерывном длительном лечении чагой у некоторых больных авторы наблюдали появление повышенной вегетативной возбудимости, особенно по отношению к реакциям, протекающим по системе блуждающего нерва. При временном прекращении приема препарата или снижении дозы это явление исчезало. Поэтому при лечении чагой рекомендуются перерывы на 2–3 нед. через каждые 2–3 мес. [2].

### **КРАТКО О МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ ЧАГИ**

Все наблюдения показывают, что вначале чага действует, независимо от локализации опухоли, как тонизирующее средство, вызывая у больных, за исключением крайне тяжелых, отчетливое улучшение самочувствия, снятие болевых ощущений. В дальнейшем замедляется рост опухоли и уменьшается склонность ее к метастазированию. Авторы отмечают, что при продолжительном применении чаги снижается степень истощения больного и раковой интоксикации. М. П. Березина [2], анализируя собственные исследования и ссылаясь на данные литературы (С. И. Лебедевская, А. А. Соловьев), выдвигает гипотезу, что одним из факторов, лежащих в основе задержки процессов метастазирования, которые наблюдаются в эксперименте и у больных при лечении чагой, является сглаживание нейрогенных нарушений. Чага оказывает влияние в первую очередь на функциональное состояние нервных центров, отмечает автор, при этом выявляется тенденция к восстановлению нормальных функций организма, в т. ч. нервной, гуморальной, эндокринной сис-

тем и процессов обмена веществ. Препарат увеличивает сопротивляемость организма и способствует мобилизации угнетенных под влиянием болезни защитных механизмов и антибластомных свойств, что выражалось в замедлении и временной остановке роста опухоли. Чага обладает стимулирующим действием на ЦНС, заключает М. П. Березина. Данное заключение подтверждается анализом электроэнцефалографических исследований. Предполагают, что благоприятное действие чаги обусловлено снятием явлений интоксикации и трофическим действием на клетки мозговой ткани [7]. Механизм действия чаги пока не ясен. По-видимому, как считают многие исследователи, чага не обладает специфическим противоопухолевым действием, но оказывает тонизирующее влияние на ЦНС. При длительном применении она нормализует нарушенные патологией обменные процессы в организме, в первую очередь в ЦНС, тормозя развитие опухоли.

По данным морфологических и гистологических исследований обращают на себя внимание атипичное строение опухоли, необычно сильно выраженное ороговение опухолевой ткани с отложением солей кальция [23]. Дистрофические процессы и некротические изменения паренхимы и стромы опухоли сочетались с обилием многоядерных гигантских клеток, что рассматривается авторами как дегенеративный процесс, указывающий на повреждение опухолевой ткани. Наблюдались метастазы, нафаршированные опухолевыми узлами с известковыми отложениями в центре. Создается впечатление, что чага, повышая защитные силы организма, способствует изоляции опухолевой ткани как инородного тела. Даже в лимфатических узлах авторы обнаруживали инкапсулированные массы сплошного сухого некроза опухолевой ткани. Только кое-где удавалось видеть группы раковых клеток, часто разрозненных и мелких (атрофированных) в состоянии дистрофии. Об этом же свидетельствуют упоминавшиеся выше экспериментальные исследования.

По данным М. А. Кроткиной [43] и М. П. Березиной [5–8], под влиянием чаги происходит постепенное рассасывание опухолей с предварительным появлением микронекрозов в опухолях и инкапсулированием опухолевых клеток. По данным эстонских исследователей [10, 11, 69], опухоль у животных, леченных чагой, состояла из мелких сморщенных клеток, которые замурованы в коллагеновые волокна. Митоза не наблюдалось. По всей вероятности, чага улучшает обмен веществ и, в первую очередь, энергетический обмен ЦНС, что способствует нормализации нарушенных опухолью процессов защитной системы организма программированной гибели патологически измененных клеток (в т. ч. апоптоза). Программированная гибель — это активная форма гибели клетки, требующая затрат энергии и синтеза макромолекул *de novo*. У онкологических больных, особенно в состоянии кахексии, эти процессы нарушены из-за раковой интоксикации и дефицита энергетического обеспечения, связанного, в свою очередь, со снижением окислительно-восстановительных процессов в организме [47]. По-видимому, БАД чаги и, главным образом,

его полифенольные соединения в комплексе, обладая антиоксидантными и парамагнитными свойствами, участвуют в детоксикации, нормализации обмена веществ и улучшении функциональной активности ЦНС [7].

О механизме влияния полифенолов на апоптоз опухолевых клеток недавно сообщалось учеными из Калифорнии (США). Полифенолы пищи (кверцетин, транс-ресвератрол, генистеин и др.) ингибировали рост опухолей на модели рака поджелудочной железы мышей *nude* и предотвращали метастазирование опухолей. В системе *in vitro* они усиливали апоптоз опухолевых клеток путем деполяризации митохондрий, высвобождения цитохрома *c* с последующей активацией каспазы-3. Особенно эффективными оказались комбинации полифенолов [80]. Водные экстракты чаги оказывают также антимиотическое действие на опухолевые клетки рака шейки матки человека (HeLa S<sub>3</sub>) в фазах M, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> и в то же время увеличивают каталазную активность, что не наблюдается в отношении клеток прокариотов *Nocardia* [79]. Чага ингибировала в системе *in vitro* рост опухолевых клеток, уменьшала количество клеточного протеина и митотический индекс. Экстракты чаги нарушали митозы посредством увеличения количества митотических клеток в метафазе. Они влияли не только на митозы, но и на G<sub>8</sub>-фазу клеточного цикла [78].

Кроме того, обнаружено, что экстракт чаги нарушал метаболизм в опухолевых клетках вследствие снижения активности ферментов (LDH, HBDH, MDH, GGT) и повышения активности каталазы [81]. Все это свидетельствует о многостороннем полифункциональном механизме действия чаги на организм. Предварительные исследования механизма действия показывают, что чага обладает способностью регулировать нервно-рефлекторные функции ЦНС.

## ВЫВОДЫ

Анализ экспериментальных и клинических данных показывает, что чага и препараты на ее основе благоприятно влияют на больной организм и могут быть перспективными для применения в лечебно-профилактической онкологии. За счет суммарного комплекса БАВ (гуминоподобные полифенольные соединения, флавоноиды, лектины, микро- и макроэлементы) препараты чаги оказывают многофункциональное фармакологическое действие, в т. ч. противовоспалительное и общетонизирующее. Они активируют обмен веществ в мозговой ткани и повышают биоэлектрическую активность коры головного мозга; регулируют метаболические процессы и повышают защитные реакции организма; купируют болевой синдром, диспептические явления и нормализуют функции кишечника; улучшают общее состояние и качество жизни даже больных раком IV стадии. Перспективы включения чаги в схемы комбинированного лечения онкологических больных в процессе подготовки к хирургической операции, лучевой терапии или после и в промежутках между курсами химио- и радиотерапии с целью повышения эффективности лечения весьма основательны.

В настоящее время, кроме фармакопейных препаратов чаги, созданы и выпускаются препараты нового поколения в виде БАД. В ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН совместно с ООО «ЛНЛПС» разработаны препараты серии «Чаговит» в виде капсул и сухого фитозеликса. Капсулы выпускаются ООО «ЛНЛПС» и ООО «Фарма». Федеральный Центр Санэпиднадзора МЗ РФ разрешил их в качестве общеукрепляющих средств лечебного и профилактического назначения широкого профиля. Препараты изготовлены с использованием технологии, сохраняющей максимум ценных биологически активных веществ, и не содержат балластных вспомогательных веществ. Апробация в экспериментально-клинических условиях показала, что препараты чаги безопасны при применении в терапевтических дозах. Для включения в схемы комбинированного лечения онкологических больных этих препаратов необходимы дополнительные экспериментально-клинические испытания с отработкой доз, режимов применения и разработкой методических рекомендаций.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Батунина В. Я., Орешкович С. А. Действие чаги и камфоры на развитие сарком у белых крыс при введении 9-10-диметил-1,2-бензотрацина // Патол. физиол. и экспер. тер. — 1959. — Т. 3, № 1. — С. 75.
2. Березина М. П. Физиологические исследования больных раком IV стадии во время лечения чагой. — Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии. — Л.: Медгиз, 1959. — С. 143–159.
3. Березина М. П. Влияние чаги на скрытый период двигательных реакций у больных раком IV стадии. — Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии. — Л.: Медгиз, 1959. — С. 188–194.
4. Березина М. П., Булатов П. К. Электроэнцефалографические исследования у больных раком IV стадии при лечении чагой. — Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии. — Л.: Медгиз, 1959. — С. 160–187.
5. Березина М. П., Булатов П. К. К вопросу об экспериментальном изучении действия чаги на животных. — Комплексное изучение физиологически активных веществ низших растений. — М.: АН СССР, 1961. — С. 161–165.
6. Березина М. П., Булатов П. К., Вандышева Ф. Я. Влияние чаги на развитие привитой саркомы МОР у крыс. — Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии. — Л.: Медгиз, 1959. — С. 119–126.
7. Березина М. П., Булатов П. К., Еременко М. В. Влияние чаги на электроэнцефалограмму коры больших полушарий кролика. — Продукты биосинтеза высших грибов и их использование. — Л.: Наука, 1966. — С. 66–69.
8. Березина М. П., Еременко М. В., Гусева Е. А. и др. К анализу действия чаги на организм // Комплексное изучение физиологически активных веществ низших растений. — М.: АН СССР, 1961. — С. 166–189.
9. Березина М. П., Еременко М. В., Мартынова Е. Я. Клинико-физиологические наблюдения за больными полипозом желудка лечеными препаратами чаги // Продукты биосинтеза высших грибов и их использование. — М. — Л.: Наука, 1966. — С. 78–88.
10. Боговский П. А., Лоогна Г. О. О влиянии экстракта чаги на развитие трансплантированных и индуцированных опухолей // Матер. конференции по опосредованному воздействию на опухолевый процесс. — Л., 1963. — С. 21–22.
11. Боговский П. А., Лоогна Г. О., Винкманн Ф. Ю. О влиянии препаратов чаги *In. obl.* на некоторые экспериментальные опухоли // Изв. АН Эстон. ССР. — Сер. Биол. — 1965. — Т. 14, № 3. — С. 410–416.
12. Булатов П. К. Клинические наблюдения больных раком IV стадии при лечении чагой. — Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии. — Л.: Медгиз, 1959. — С. 261–270.
13. Булатов П. К., Березина М. П., Якимов П. А. Чага ее свойства и применение при раке IV стадии. — Чага и ее лечебное применение. — Л.: Медгиз, 1959. — С. 7–22.
14. Булатов П. К., Мартынова Е. Я. Клинические наблюдения за лечебным действием чаги на больных раком IV стадии. — Комплексное изучение физиологически активных веществ низших растений. — М.: АН СССР, 1961. — С. 247–257.
15. Винкманн Ф. Ю. Гистологические изменения саркомы 45 хвоста крыс при введении животным сарколизина фр. А экстракта чаги и др. // Матер. 2-й расширенной научной конференции судебных медиков и патологоанатомов Эст. ССР. — Таллинн, 1966. — С. 119–120.
16. Винкманн Ф. Ю., Лоогна Г. О., Туру Х. К. Действие препаратов чаги на опухоль и кору надпочечников крыс с саркомой 45 и на эффективность лечения с сарколизином // Матер. 2-й конференции онкологов Лит. ССР, Латв. ССР, Эст. ССР. — Таллинн, 1967. — С. 154–155.
17. Гефтер Ю. М., Борисов П. И., Добринская М. А. и др. Исследование некоторых показателей обмена веществ при лечении препаратом чаги кроликов с привитой злокачественной опухолью. В сб.: Влияние кислородной недостаточности на обмен веществ в тканях. — Л.: 1-й Лен. мед. ин-т. им. Павлова, 1962. — С. 78–82.
18. Гефтер Ю. М., Борисов П. И., Добринская М. А. и др. Изучение влияния препаратов Бин чага на показатели обмена веществ в органах и тканях кроликов с привитой опухолью Броун-Пирса // Сборник научных работ кафедры биохимии 1-го Ленинградского медицинского института. — 1962. — Вып. 2. — С. 83–91.
19. Грибель Н. В. Противометастатический эффект подорожника, полыни, алоэ, почек березы, бефунгина // Актуальные проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов. — 1984. — Т. 1. — С. 119–124.
20. Грибель Н. В. Гастропротекторные свойства бефунгина // Актуальные проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов. — 1990. — Т. 4. — С. 166–167.

21. Грибель Н. В. Роль экстракта чаги в регуляции гастродуоденальной моторики мышей // Актуальные проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов. — 1993. — Т.6. — С. 29–32.

22. Гроздов Т. М. О некоторых впечатлениях от клинического наблюдения за действием препарата Бин-чага у больных злокачественными новообразованиями // Сборник научно-практических работ врачей Тамбовской области. — 1959. — Вып. 2. — С. 132–138.

23. Даркиевич Ю. Н. К морфологии раковой опухоли в случаях длительного лечения чагой. — Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии. — Л.: Медгиз, 1959. — С. 318–325.

24. Досычев Е. А., Быстрова В. Н. Лечение псориаза препаратами гриба «чага» // Вестн. дерматол. и венерол. — 1973. — № 5. — С. 79–83.

25. Еременко М. В. Исследования функционального состояния у больных раком IV стадии при лечении препаратом чаги: Дис... канд. мед. наук. — Л., 1956.

26. Еременко М. В. Исследование кожно-поляризационных потенциалов у больных раком IV стадии при лечении чагой. — Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии. — Л.: Медгиз, 1959. — С. 195–206.

27. Еременко М. В. Исследование кожной температуры и безусловной реакции у больных раком IV стадии при лечении чагой. — Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии — Л.: Медгиз, 1959. — С. 207–215.

28. Еременко М. В. Изменение сердечно-сосудистых реакций у больных раком IV стадии во время лечения чагой по данным адреналиновой и эфедриновой проб. — Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии — Л.: Медгиз, 1959. — С. 216–226.

29. Еременко М. В. Изменение потоотделительной и слюноотделительной реакции у больных раком IV стадии во время лечения чагой по данным пилокарпиновой и аспириновой проб. — Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии — Л.: Медгиз, 1959. — С. 227–236.

30. Еременко М. В. Ортоклиностатическая проба у больных раком IV стадии при лечении их чагой. — Продукты биосинтеза высших грибов и их использование. — Л.: Наука, 1966. — С. 62–66.

31. Еременко М. В. Изменение температуры мозга после в/в и в/м введения чаги и биоэлектрической активности коры больших полушарий головного мозга. — Высшие грибы и их физиологически активные соединения. — Л.: Наука, 1973. — С. 54–59.

32. Еременко М. В., Андреева С. М., Якимов П. А. Внутривенное введение чаги. — Продукты биосинтеза высших грибов и их использование. — Л.: Наука, 1966. — С. 71–77.

33. Ерусалимский А. Л. Непосредственные результаты лечения аэрозолем чаги больных раком легкого // Врачебное дело. — 1962. — № 6. — С. 144–145.

34. Иванова А. И., Чечулин А. С. Сравнительная оценка х-терапевтических препаратов по их влиянию на перевиваемую саркому у крыс // Вопр. клин. и экс-

пер. онкол. — Труды 1-го Московского медицинского института им. И. М. Сеченова. — 1962. — Т. 16. — С. 278–285.

35. Иванова А. Т., Кузин М. И. Применение беспиригментного из березового гриба (чага) при лечении кроличьей карциномы Браун-Пирс // Вопр. клин. и exper. онкол. — Труды 1-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова. — 1962. — Т. 16. — С. 286–293.

36. Иванова З. В. Изменение количества общего белка и белковых фракций сыворотки крови у больных раком IV стадии, лечившихся чагой. — Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии. — Л.: Медгиз, 1959. — С. 239–245.

37. Кеель Э. О химическом составе и влиянии фр. А (ФА) экстракта чаги на активность каталазы печени // Изв. АН ЭССР. — 1965. — Т. 14, № 3. — С. 406–409.

38. Кирина Г. В. Рентгенологические наблюдения за большими язвенной болезнью, леченными в/в введением препаратов чаги производства Польской народной республики. — Высшие грибы и их физиологически активные соединения. — Л.: Наука, 1973. — С. 94–104.

39. Ковалева Н. Т. Изменение сосудистых условных рефлексов и явление коркового торможения у больных язвенной болезнью при лечении препаратом чаги серии 5. — Высшие грибы и их физиологически активные соединения. — Л.: Наука, 1973 — С. 60–66.

40. Козлов В. В. О действии больших доз чаги на организм животного и развитие перевиваемой карциномы Эрлиха. — Чага и ее применение при лечении рака IV стадии. — Л.: Медгиз, 1959. — С. 127–131.

41. Комяков И. П. Влияние настоя чаги на токсичность и противоопухолевую активность этимидина // Вопр. онкол. — 1967. — Т. 13(2). — С. 112.

42. Коровин М. Ф. Применение чаги в аэрозолях при опухолях гортани // Вопросы научно-практической оториноларингологии: Материалы 3-й Карагандинской областной конф. оториноларингологов. — Караганда, 1972. — С. 143–144.

43. Кроткина Н. А. Влияние чаги на перевиваемые опухоли у крыс. — Чага и ее применение при лечении рака IV стадии. — Л.: Медгиз, 1959. — С. 114–118.

44. Лахтин В. М., Корсун В. Ф., Лахтин М. В., Корсун Е. В. Изучение цитоагглютинирующих активностей (фитолектиновой, рассасывающей агглютинаты и агглютинирующей цветными примесями) в растительных композициях // Практич. фитотер. — 2004. — № 3. — С. 9–16.

45. Левшин В. Ф., Шапкина М. Я., Радкевич Н. В. и др. Перспективы использования фитопрепаратов чаговит и солодка в группах онкологического риска // Рос. биотер. журн. — 2005. — Т. 4, № 1. — С. 13.

46. Лоогна Г. О. Комбинированное действие сарколизина и препарата чаги на саркому 45 // Матер. 2-й Расширенной научно-практической конференции судебных медиков и патологоанатомов. — Таллинн, 1966. — С. 116–118.

47. Лушников Е. Ф., Абросимов А. Ю. Гибель клетки (Апоптоз). — М.: Медицина, 2001.
48. Мартынова Е. Я. Клинические наблюдения больных раком желудка, легких, пищевода IV стадии при лечении чагой. — Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии. — Л.: Медгиз, 1959. — С. 271–293.
49. Мартынова Е. Я. Клинико-анатомические особенности рака IV стадии при лечении чагой. — Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии. — Л.: Медгиз, 1959. — С. 294–305.
50. Мартынова Е. Я. Клинические наблюдения за больными хроническим гастритом и полипами желудка, леченными препаратами из чаги. — Комплексное изучение физиологически активных веществ низших растений. — 1961. — С. 225–235.
51. Мартынова Е. Я. Клинические наблюдения за больными язвенной болезнью, леченные 2% водной вытяжкой из чаги. — Продукты биосинтеза высших грибов и их использование. — Л.: Наука, 1966 — С. 89–99.
52. Мартынова Е. Я. Клинические наблюдения за больными язвенной болезнью, леченными внутривенным введением препаратов из чаги. — Высшие грибы и их физиологически активные соединения. — Л.: Наука, 1973. — С. 83–91.
53. Маттисон Н. Л., Якимов П. А. Влияние чаги на активность ферментов крови у больных раком IV стадии. — Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии. — Л.: Медгиз, 1959. — С. 246–260.
54. Овчинникова И. И. Клинические наблюдения больных раком грудной железы IV стадии при лечении чагой. — Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии. — Л.: Медгиз, 1959. — С. 306–309.
55. Пашинский В. Г., Грибель Н. В., Поветьева Т. Н. и др. Гастрозащитные свойства сухого экстракта чаги и его фракций в эксперименте // Сибир. журн. гастроэнтерол. и гепатол. — 1996. — Т. 1, № 32. — С. 80–81.
56. Петропавловская И. М. Рентгенологические наблюдения над больными с некоторыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта при лечении чагой. — Продукты биосинтеза высших грибов и их использование. — Л.: Наука, 1966. — С. 100–108.
57. Попов Л. В. Чага как лекарственное сырье // Лекарственные сырьевые ресурсы Иркутской области. — 1971. — Вып. 6. — С. 31–40.
58. Пясковский С., Рихтер С. Применение препаратов из чаги при лечении злокачественных опухолей. — Комплексное изучение физиологически активных веществ низших растений. — М.: АН СССР, 1961. — С. 258–263.
59. Романова Г. Лечение рака, язвы и других заболеваний. — Целительная чага. — СПб., 2001.
60. Романова Л. Н. О парентеральном применении препаратов чаги при лечении язвенной болезни. — Высшие грибы и их физиологически активные соединения. — Л.: Наука, 1973. — С. 104–108.
61. Романова Л. Н. О характере сосудистых реакций у больных язвенной болезнью при лечении препаратами чаги. — Высшие грибы и их физиологически активные соединения. — Л.: Наука, 1973. — С. 70–76.
62. Росе Э. А. Об ответных реакциях опухоленосителей саркомы 45 при воздействии лечебных агентов // Матер. 1-й научной конф. онкологов респ. Ср. Аз. и Казахстана. — 1969. — С. 214–215.
63. Рудаков В. Ф. Влияние чаги на метастазирование опухоли Эрлиха у мышей. — Высшие грибы и их физиологически активные соединения. — Л.: Наука, 1973 — С. 52–54.
64. Рыжова Г. Л., Кравцова С. С., Матасова С. А. и др. Химические и фармакологические свойства сухого экстракта чаги // Хим. фарм. журн. — 1997. — Т. 31(10). — С. 44–47.
65. Рычагов Г. П., Федотов А. А. О лечении больных язвенной болезнью бифунгином // Сов. медицина. — 1973. — № 12. — С. 81–84.
66. Саржанова А. Н., Айнабекова Б. А., Сейтембетова А. Ж., Аймишева Е. И. Коррекция антиоксидантной недостаточности у больных с мягкой артериальной гипертензией препаратом чаги // Астана медицинские журналы. — 2000. — № 2. — С. 37–39.
67. Спалва Е. А., Петряевская Н. В. Определение токсичности некоторых очищенных препаратов из чаги. — Комплексное изучение физиологически активных веществ низших растений. — 1961. — С. 206–209.
68. Старинский В. В., Петрова Г. В., Грецова О. П., Харченко Н. В. Злокачественные новообразования в России в 1993–2002 г. // Тезисы докладов VIII Рос. онкол. конгр. 23–25 ноября 2004. — М.: Изд-во Рос. Акад. гос. сл. при президенте РФ, 2004. — С. 105.
69. Туру Х. К. Морфологические изменения коры надпочечников при лечении саркомы 45 фракцией А экстракта чаги или сарколизином // Матер. науч. сессии, посвящ. 50-й годовщ. Вел. Октяб. соц. револ. — Таллинн, 1967. — С. 24–26.
70. Углова В. М. Опыт применения чаги у больных злокачественными новообразованиями. — Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии. — Л.: Медгиз, 1959. — С. 310–312.
71. Урюмова Р. П. О гормональной овариальной деятельности при лечении чагой больных раком грудной железы. — Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии. — Л.: Медгиз, 1959. — С. 237–238.
72. Федотов А. А., Родсолainen Ю. И. Влияние бифунгина на ц.н.с. у больных язвенной болезнью // Клинич. мед. — 1981. — № 7. — С. 22–25.
73. Фомина А. С., Романова Л. Н. К вопросу о лечебном действии очищенных препаратов чаги. — Продукты биосинтеза грибов и их использование. — Л.: Наука, 1966. — С. 108–120.
74. Шапкина М. Я., Шапкин П. Н., Сергеев А. В. Химические и медико-биологические свойства чаги // Хим. фарм. журн. — 2005.
75. Шварц С., Гельбих А., Ольшевский З. Клинические наблюдения за лечебным действием экстракта из чаги у больных злокач. опух. IV стадии женских половых органов // Комплексное изучение физиологически активных веществ низших растений. — М.: АН СССР, 1961. — С. 266–267.

76. Шнайд Я. О возможности применения экстрактов из чаги при лечении больных хрон. лимфолейкозом. — Комплексное изучение физиологически активных веществ низших растений. — АН СССР, 1961. — С. 264–265.

77. Яцкевич В. В. Показатели периферической крови у больных раком IV стадии при лечении чагой. — Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии. — Л.: Медгиз, 1959. — С. 313–317.

78. Burczyk J., Gawron A., Slotwinska M. et al. Antimitotic activity of aqueous extracts of *Inonotus obliquus* // Bull. Chem. Farm. — 1996. — Vol. 135(5). — P. 306–309.

79. Jarosz A., Skorska M., Rzymowska J. et al. Effect of the extracts from fungus *Inonotus obliquus* on catalase

level in HeLa and nocardia cells // Acta Biochem. Pol. — 1990. — Vol. 31(1). — P. 149–151.

80. Mouria M., Gukovskaya A. S., Jung Yoon et al. Polyphenols inhibit pancreatic cancer growth through mitochondria cytochrome C release and apoptosis // Int. J. Cancer. — 2002. — Vol. 98, No. 5. — P. 761–769.

81. Rzymowska J. The effect of aqueous extracts from *Inonotus obliquus* on the mitotic index and enzyme activities // Bull. Chem. Farm. — 1998. — Vol. 137(1). — P. 13–15.

82. Wandokanty F., Utzig J., Kotz J. The action of hydrolysates of *Poria obliqua* and *Polyporus betulinus* on malignant neoplastic cells // Med. Weteryn. — 1954. — No. 10. — P. 603–605.