

УДК: 616-006: 582.284: 57.021

Профилактика и лечение рака с использованием сырья «лекарственных грибов»: критика, факты, перспективные проблемы

©2020. И.В. Змитрович^{1*}, В.А. Власенко², В.В. Перелыгин³, И.С. Фигурин⁴

¹ Ботанический институт им. В.Л. Комарова РАН, Санкт-Петербург, Россия

² Центральный сибирский ботанический сад СО РАН, Новосибирск, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: iv_zmitrovich@mail.ru

Поступила в редакцию 05.12.2020 г.

После доработки 20.12.2020 г.

Принята к публикации 22.12.2020 г.

Цель настоящего обзора: проанализировать степень изученности основных аспектов использования метаболитов т. н. «лекарственных грибов» в лечении рака (включая эксперименты *in vitro*, клинические исследования), дав предварительную оценку перспектив развития некоторых тактик иммунотерапии злокачественных новообразований. Определенное внимание уделено также связанным с лечением лекарственных грибами проблемам, которые недостаточно разработаны экспериментально, но представляют большой теоретический и практический интерес. Приведены данные об эффективности адьювантной терапии опухолей в сочетании с применением экстрактов грибов в отношении как регрессии опухоли, так и улучшения показателей общей выживаемости. Постулируется, что улучшение отдаленных результатов лечения может наиболее успешно достигаться при привлечении сырья т. н. «лекарственных грибов». Это связано с тем, что усиление иммунного надзора опухолевых дериватов – важная задача на этапе после проведения адьювантной терапии – может успешно решаться с использованием полисахаридов грибного происхождения, в конечных звеньях и органах-мишенях совпадая с имеющей клинически доказанную эффективность цитокинотерапией. Привлечение отечественных клиницистов к оценке отдаленных результатов лечения с многомесячным/многолетним использованием в послеоперационный период дектин-стимуляции, на взгляд авторов, является перспективной задачей клинической онкологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: адьювантная терапия; бета-глюканы; дектин-стимуляция; иммунотерапия опухолей; клинические исследования; онкотерапия; тритерпеноиды; цитокинотерапия

DOI: 10.17816/phf55224/2713-153X-2020-4-2-118-127

СОКРАЩЕНИЯ:

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;

HR – показатель соотношения рисков (pool hazard ratio);

HER2/neu – рецепторный статус рака молочной железы (рецепторы к человеческому эпидермальному фактору роста);

ER/PR – рецепторный статус рака молочной железы (рецепторы к эстрогену и прогестерону);

Src – не связанная с клеточным рецептором тирозинкиназа, участвующая в процессах эмбрионального развития и клеточного роста;

SYK – нерецепторная тирозинкиназа, которая у человека кодируется геном SYK;

CARD9-Bcl10-Malt1 – сигнальный комплекс, связанный с дектиновым рецептором;

NF-κB – внутриклеточный транскрипционный фактор и хемокин, связанный с системным воспалением;

TNF-α – фактор некроза опухоли альфа, проапоптотический цитокин;

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;

РНК – рибонуклеиновая кислота;

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота.

ВВЕДЕНИЕ

Возрастание доли онкологических заболеваний в общей смертности является стойкой тенденцией последних десятилетий. Согласно статистике ВОЗ, рак является вторым среди ведущих причин смерти. В 2015 году на его долю пришлось 8,8 млн смертей [1].

Основными методами лечения остаются хирургия, химиотерапия, лучевая терапия. Начинают на практике применяться методы таргетной иммунотерапии рака. При этом прогресс онкотерапии имеет базовое ограничение: появившись в организме, популяция репликативно бессмертных раковых клеток имеет тенденцию к наращиванию собственного адаптивного потенциала и постепенному усилению иммунной толерантности организма. В связи с этим можно говорить не об излечении от рака, а только о продлении периода ремиссии организма [2–4].

Одним из важных факторов послеоперационного лечения, влияющим на выживаемость пациентов, является периодическая «перезагрузка» иммунной системы (на фоне толерогенной активности опухолевых дериватов), на которую направлено лечение методами иммунотерапии. На этой стадии некоторые клиницисты Китая, Кореи, Японии, США рекомендуют использовать ряд продуктов, получаемых из растительного или грибного сырья.

Использование человеком в лекарственных целях грибного сырья имеет давнюю историю [5, 6]. При этом интерес к нему со стороны исследователей в области фармакологии и экспериментальной медицины намечается в 1950–1960-е годы [7, 8].

В 1969 году коллективом авторов, возглавляемым Коматсу [9], был выделен и испытан глюкановый биоактивный комплекс шизофиллан, обладающий выраженным иммуномодулирующим эффектом. В том же году Икекава с сотрудниками открывают цикл исследований противоположных эффектов базидиальных грибов, опосредуемых иммунной системой [10–12]. К этой работе впоследствии присоединяется коллектив, возглавляемый Мизуно [13–18]. В 1970 году из экстрактов *Lentinula (Lentinus) edodes* был выделен биоактивный комплекс, названный лентинаном [19], основу которого также составляла определенная фракция β-глюканов. В 1984 году было всесторонне изучено действие выделенного из *Trametes (Coriolus) versicolor* полисахарид-белкового комплекса, названного крестинином [20]. В начале XXI века механизм дектин-зависимой стимуляции клеток врожденного иммунитета был известен уже в деталях [21], а в практику иммунотерапии злокачественных новообразований вошел зимозан – препарат, получаемый из клеточных стенок дрожжей.

Особое место в истории исследования противораковых свойств грибов занимает чага (*Inonotus obliquus f. sterilis*). Гриб активно использовался народами Сибири как полифункциональное лекарственное сырье. Фармакологическое изучение его было начато в 1864 году Г. Драгендорфом в Юрьевском университете. После химических и клинических испытаний, проведенных профессорами П.А. Якимовым и П.К. Булатовым [22], лекарственное сырье чаги было признано фармакологическим комитетом Минздрава СССР в качестве паллиативного средства при распространенном опухолевом процессе. Прием экстрактов чаги достоверно улучшал показатели крови, угнетал рост метастазов и улучшал общее самочувствие пациентов. В дальнейшем было показано, что основу биоактивных комплексов, поставляемых этим грибом, составляют полифенолы и тритерпеноид инотодиол. Также в сырье чаги были

выявлены бетулин, траметеновая кислота, ланостановые производные, простые и сложные сахара, ароматические и жирные кислоты, аминокислоты, полипептиды. В последнее время изучение биомедицинских аспектов применения чаги вновь активизируется [23].

В 1999 году стал издаваться «Международный журнал медицинских грибов» (*International Journal of Medicinal Mushrooms*), в котором накапливается современный опыт в области фармакологии, биотехнологии и биомедицинских аспектов использования высших грибов. На страницах этого журнала, помимо микологов и биотехнологов, выступают также практикующие онкологи и специалисты в области молекулярной онкологии.

Учитывая специфику онкотерапии, связанную с жестким следованием протокола лечения, разработанным набором лекарств, оказывающих жесткие стимулы на злокачественно трансформированные клетки, вещества грибного и растительного происхождения, несущие заведомо более слабые стимулы, не использовались и не используются онкологами в терапии первой линии.

Несмотря на то, что этот факт был общеизвестен, в 2012 году группой Синчжун Цзиня [24] были проведены клинические испытания экстракта *Ganoderma lucidum* в качестве вспомогательного к основному химиотерапевтическому лечению средства, так и препарата первой линии терапии. *Ganoderma lucidum* представляет сборный таксон, включающий несколько близкородственных видов, среди которых в умеренной зоне Китая и Кореи широкое распространение имеет *G. lingzhi*. Все эти виды характеризуются сходным биосинтетическим профилем ввиду консерватизма базовой структуры основных действующих метаболитов – бета-глюканов и тритерпеноидов – и рассматриваются биотехнологами в качестве единого объекта.

Результаты метаанализа показали, что пациенты, которым давали экстракты *Ganoderma* вместе с химиолучевой терапией, ответили на лечение лучше по сравнению с пациентами, получавшими только химиолучевую терапию. Использование же экстрактов *Ganoderma* в качестве лекарства первой линии не продемонстрировало такой же скорости регресса опухоли, как при комбинированной терапии. Иммунограмма пациентов показала, что прием экстрактов *Ganoderma* способствовал незначительному (на 2–4%) увеличению фракций CD3, CD4 и CD8 Т-лимфоцитов и повышению активности гранулоцитов и естественных киллерных клеток.

Авторы констатировали, что ими не получено достоверных данных, оправдывающих использование экстрактов *Ganoderma* в качестве препарата первой линии, а оценка отдаленных результатов лечения лежит за пределами возможностей данного исследования. При этом они рекомендовали использовать экстракты *Ganoderma* в качестве дополнения к традиционному лечению, учитывая усиление их, в сочетании с химиотерапией, воздействия на опухоль и стимуляции врожденного иммунитета. В качестве перспективных направлений исследований авторы выделяют:

1. Дифференциальное исследование активности экстрактов *Ganoderma* на различные виды рака.
2. Стандартизацию исследований по стадиям опухолевого процесса.
3. Анализ отдаленных результатов лечения с использованием грибных экстрактов.
4. Анализ дифференциации результатов лечения по демографическим группам.

Несмотря на многоплановость и неоднозначность исследования группы Синчжун Цзиня, тезис об отсутствии достоверных данных, оправдывающих использование экстрактов *Ganoderma* в качестве препарата первой линии, принят на вооружение одним из скептиков в отношении фармакологического исследования грибного сырья, исследователем грибных пропагунд и популяризатором микологии Никэлсом Мани в его статье «Являются ли грибы лекарственными?» (*Are mushrooms medicinal?*) [25]. Основной посыл этого автора сформулирован следующим образом: «Несмотря на давнее использование сушеных грибов и грибных экстрактов в традиционной китайской медицине, нет никаких научных доказательств, подтверждающих эффективность этих препаратов при лечении болезней человека. Потребители должны критически относиться к заявлениям фармкомпаний о полезных свойствах лекарственных грибов». Утверждение, что «нет никаких научных доказательств, подтверждающих эффективность этих препаратов», в аспекте онкотерапии подкрепляется единственной ссылкой на разобранную выше работу группы Синчжун Цзиня. При этом не оговаривается, идет ли речь об эффективности *in vitro*, *in vivo*, в качестве препарата первой линии, вспомогательного препарата, иммуномодулятора в ходе долговременного лечения.

Недавно близкий посыл был представлен в русскоязычной интернет-заметке [26], отсылающей все к тому же исследованию группы Синчжун Цзиня. Но теперь вывод выглядит не скептическим, а, скорее, обличительным: «Обычно огромное большинство подобных средств не оказывает никакого серьезного действия на организм (бесполезны и почти безвредны) <...> Но есть болезни и ситуации, когда лечение критически важно, и драгоценное время тратится на неработающие средства (один эффект плацебо тут не поможет), тогда как очень важно как можно скорее начать лечение по-настоящему действующими средствами. Например, рак. Если подходить с позиций доказательной медицины, строго научного подхода, то использование линчжи при лечении рака не имеет достаточных доказательств».

В Китае, Корее, Японии и США, где производится наибольшее число *in vitro* экспериментов по воздействию продуцируемых грибами метаболитов на раковые клетки, не возникает колебаний и растерянности в связи с критическими или даже разоблачительными высказываниями в прессе. Дело в том, что эти же исследовательские коллективы, как правило, испытывают вещества не только грибного, но также растительного и даже синтетического происхождения, работая в тесном контакте с исследователями в области молекулярной онкологии и иммунологии. В России же, где фармакологическому изучению грибных метаболитов уделялось меньше внимания, скепсис и в особенности обвинительный уклон в оценке данного направления могут привести к остановке начатых в последнее пятилетие работ целого ряда исследовательских коллективов.

Цель настоящего обзора – проанализировать изученность основных аспектов использования метаболитов т. н. «лекарственных грибов» в лечении рака, дав предварительную оценку перспектив развития некоторых тактик иммунотерапии злокачественных новообразований. Определенное внимание уделено также связанным с лечением лекарственными грибами проблемам, которые недостаточно разработаны экспериментально, но представляют большой теоретический и практический интерес.

1. Опыт анализа ближайших результатов адьювантного лечения онкозаболеваний с использованием грибных экстрактов

Удаление первичного опухолевого очага и макрометастазов (если таковые имеются) всегда остается первоочередной задачей онкотерапии. Качество лечения на этом этапе (степень радикальности хирургического вмешательства, определение ширины края резекции) является основным прогностическим фактором. В случае распространенного опухолевого процесса, когда затронутыми оказываются несколько органов, или первично-множественного поражения на большой площади прибегают к химиотерапии, лучевой терапии или их сочетанию. Иногда (неоадьювантная терапия) перед хирургическим вмешательством уменьшают размеры опухоли посредством химиотерапии [27]. Применение грибного лекарственного сырья на этом этапе не является серьезной альтернативой перечисленным методам и, насколько нам известно из литературы, никем в таком качестве не предлагалось.

После удаления крупных гнезд опухоли все стандартные схемы лечения предполагают адьювантную химиотерапию, направленную на уничтожение микрометастазов (раковые клетки и микроэмболы), которые первичная опухоль, прорастая в органы (начиная с 3-й стадии), успела распространить по лимфатическим путям. Схемы адьювантной химиотерапии учитывают несколько факторов: прежде всего, обнаружены ли опухолевые элементы в «ключевом» для того или иного органа лимфоузле и каковы степень их дифференцировки и характер роста. Обычно такие схемы предполагают периодическое внутривенное введение растворов с комбинацией сильных цитостатических средств, одно из которых направлено на дезорганизацию цитоскелета раковой клетки, а второе проявляет высокую проапоптотическую активность [28]. В некоторых странах (прежде всего, Китае) в лечебных учреждениях допускается сочетание адьювантной химиотерапии (регионарной лучевой терапии) с пероральным приемом капсул или водных экстрактов грибов, чаще всего *Ganoderma lucidum/lingzhi* и *Trametes versicolor*. Внутривенное введение экстрактов грибов невозможно, поскольку вызывает острые гематотоксические реакции.

В 2019 году коллективом гонконгских исследователей под руководством Линды Чжун [29] проведен систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых испытаний грибных экстрактов (*Ganoderma lucidum/lingzhi* и *Trametes versicolor*) в сочетании с традиционной адьювантной терапией. Информацию об исследованиях авторы почерпнули из публикаций в PubMed, Embase, Кокрановской библиотеки, Web of Science, Китайской национальной инфраструктуры знаний (CNKI), базы данных Wanfang и базы данных китайских научных журналов (VIP). Обработку данных проводили по вполне современному протоколу [30]. Два члена цитируемого авторского коллектива независимо оценили потенциальные риски систематической ошибки для всех включенных исследований, используя Кокрановский инструмент для оценки риска систематической ошибки [31].

В ходе исследования было проанализировано три основных показателя, используемых в клинической онкологии: общая выживаемость, безрецидивная выживаемость (в кратковременной перспективе), общая эффективность. Под общей выживаемостью подразумевалось время от момента начала терапии до момента смерти пациента, независимо от ее причины. Также оценивались иммуноло-

гические показатели пациентов. Важным статистическим инструментом, демонстрирующим эффективность сочетанного лечения, был показатель соотношения рисков, по которому можно сравнить выживаемость у получавших и не получавших лечение пациентов (включая получавших плацебо). Раздельно анализировались разные терапевтические ситуации, связанные с химиотерапией, лучевой терапией и их комбинацией. Всего было рассмотрено 23 испытания с участием 4246 онкологических больных.

Результаты, полученные группой Линды Чжун, в целом коррелируют с результатами, полученными группой Синчжун Цзиня, и демонстрируют явные преимущества сочетанного лечения. С приемом экстрактов и капсул *Trametes versicolor* и *Ganoderma* были связаны достоверно меньший риск смертности (HR=0,8) и лучший показатель общей выживаемости (1,30). Достоверного влияния сочетанного лечения на безрецидивную выживаемость (в кратковременной перспективе) авторами не выявлено. Из иммунологических показателей было достоверно определено влияние сочетанного лечения на повышение уровня цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-хелперов, представляющих важное звено противоопухолевой защиты.

Важной задачей нам представляется изучение отдаленных (пять и более лет) результатов лечения с использованием биоактивных комплексов, продуцируемых «лекарственными грибами».

2. Улучшение отдаленных результатов лечения

Благоприятный прогноз (пятилетняя выживаемость на уровне 70–95%) при лечении первичного рака относится к 1–2-й стадиям заболевания, когда опухоль не выходит за пределы органа и не контактирует с лимфоузлами. Выживаемость пациентов, получивших лечение первичного онкозаболевания на 3-й стадии, описывается, в основном, экспоненциальными кривыми с достаточно резким убыванием доли выживших в течение первых трех лет и тенденцией к стабилизации доли пациентов с ремиссией после пяти лет [32].

Причинами высокой смертности в первые три года могут быть не выявленные при первичной диагностике метастазы, активная диссеминация опухоли во время проводимого лечения, нерадикально проведенное хирургическое лечение, отсутствие адьювантной терапии.

Выживаемость на 4-й стадии с активными вторичными очагами опухоли описывается чаще всего линейными регрессионными моделями. Причем даже традиционные лекарства оказываются неэффективными и лишь ускоряют процесс диссеминации опухоли. На первый план на 4-й стадии заболевания выходит паллиативное лечение.

Таким образом, 3-я стадия, на которой, к сожалению, и выявляется большинство опухолей, представляет последнюю из ступеней заболевания, на которой можно выйти на стойкую ремиссию, взяв метастатический процесс под контроль иммунной системы. Даже в этом случае персистирующие раковые клетки будут наращивать свой адаптивный потенциал [33] и толерогенную деятельность [34], но поддержание иммунных депо больного и периодическая перезагрузка иммунной системы способны существенно замедлить этот процесс, а период ремиссии может превышать 20-летнюю отметку [35].

Период адьювантной терапии на 3-й стадии не превышает 12 месяцев, а чаще всего составляет 2–6 месяцев. После этого лечение жесткими цитостатиками уже не проводится и всячески приветствуется поддержание высокого иммунного статуса организма как фитотерапевтическими,

так и специальными иммунотерапевтическими средствами. Наиболее эффективный способ продолжения борьбы с опухолевыми дериватами мягкими средствами представляет цитокинотерапия – экзогенное введение гормоноподобных молекул, в норме вырабатываемых самими клетками иммунной системы, которое может приводить, в частности, к заметной активизации цитотоксического звена иммунной системы [36].

Эффективность цитокинотерапии продемонстрируем на двух характерных примерах. Американским онкологом Буковским [37] была оценена эффективность цитокинотерапии (интерферон-альфа и интерлейкин 2) в лечении агрессивного метастатического рака почек. Комбинированное введение этих цитокинов по определенной схеме привело к регрессии опухоли у 10–15% пациентов с метастатическим поражением. Рандомизированные испытания показали лучшие показатели выживаемости у пациентов, получивших монотерапию интерфероном-альфа.

Отечественным коллективом под руководством А.Л. Илюшина [38] была произведена оценка эффективности и переносимости лекарственного препарата тимозин 1 альфа рекомбинантного («Рефнот») в комплексном лечении HER2/neu и ER/PR отрицательного (трипл негативного) метастатического рака молочной железы, практически не поддающегося лечению. Результаты этого эксперимента оказались положительными: медиана выживаемости без прогрессии рака была достоверно выше в группе «Рефнота» и составила 8,4 месяца против 5,8 месяца в контрольной группе. Регрессия опухоли также была выше в группе с включением «Рефнота» (72% против 55% в контрольной группе). Оба режима терапии имели схожий профиль безопасности. Проявления негематологической токсичности были сравнимы в обеих группах.

Для терапии с использованием сырья «лекарственных грибов» характерна эндогенная стимуляция высвобождения цитокинов, связанная с тем, что образ-распознающие рецепторы иммунной системы настроены, в том числе, на элементы клеточной стенки грибов. Такую тактику лечения можно с полным правом назвать «эндогенной цитокинотерапией».

Экспериментально хорошо изучена т. н. Dectin-1 стимуляция дендритных клеток [39]. Dectin-1 представляет собой трансмембранный белок типа II с лектин-подобным углеводным доменом узнавания, соединенным ножкой с трансмембранной областью, за которым следует цитоплазматический домен, содержащий мотив активации на основе иммунорецепторной тирозиназы. Этот рецептор специфически связывается с β -1,3-глюканами и фосфорилируется нерецепторной тирозинкиназой Src, которая активирует Syk и индуцирует комплекс CARD9-Bcl10-Malt1. Именно этот комплекс опосредует системный ответ иммунной клетки: активацию NF- κ B и продукцию цитокинов, интенсифицирующих сигнальную активность всех звеньев иммунной системы, приводящей в итоге к выделению проапоптотического фактора TNF- α (моноциты, макрофаги), и обладающих цитолитическим действием гранзимов и перфоринов (популяции Т-лимфоцитов, естественные киллерные клетки) [40–43].

Помимо стимуляции Т-клеток, активация дектиновых рецепторов предотвращает развитие толерогенных фенотипов дендритных клеток и способствует поддержанию их иммунных фенотипов в течение длительного времени [44], то есть «замораживает» процесс микрометастатической диссеминации.

Скорее всего, в ближайшие годы у китайских клиницистов уже появятся данные об отдаленных результатах лечения с использованием грибных экстрактов после адъювантной терапии (группы пациентов 2010–2015 годов). Но и отечественным онкоиммунотерапевтам, наблюдающим пациентов на стадии стойкой ремиссии, весьма полезным было бы включить в опросы пункт, связанный с возможным приемом препаратов «лекарственных грибов».

3. Фармакокинетика бета-глюканов и тритерпеноидов

Основными группами онкостатических веществ, содержащихся в грибном сырье, являются:

- полисахариды (прежде всего, бета-глюканы), с которыми связано их иммуноопосредованное воздействие на организм;
- тритерпеноиды (например, ганодеровые кислоты), молекулы которых являются антагонистами рецепторов ростовых факторов, а также способны ингибировать циклинзависимые киназы, в связи с чем оказывают прямое воздействие на раковые клетки, приводя к аресту клеточного цикла и нарушениям пролиферативных сигнальных путей [45–48].

Грибные глюканы водорастворимы и применяются преимущественно в форме водных экстрактов, в то время как тритерпеноиды – в составе спиртовых вытяжек.

Правомерны вопросы, насколько вытяжки, хорошо зарекомендовавшие себя *in vitro*, эффективны в условиях перорального приема (учитывая, что прямое введение этих веществ в кровь невозможно, поскольку ведет к воспалительным и гематотоксическим реакциям), а также возможно ли в онкотерапии использовать не фракционированное грибное сырье.

Фармакокинетика β -глюканов в существенных чертах изучена группой Чана [49] на модельных животных. Важнейшим результатом этого исследования явился тот факт, что линейная $\beta(1\rightarrow3)$ -гликозидная цепь глюканов не разрывается по мере прохождения ЖКТ. Всасывание β -глюканов происходит преимущественно в проксимальном отделе тонкой кишки. При этом в печени часть молекул захватывается макрофагами, в вакуолях – грубо фрагментируется и переносится в таком виде в ретикуло-эндотелиальную систему, где частично освобождается

Фармакологически активные вещества грибного происхождения [4, 52–56]
Pharmacologically active compounds of fungal origin [4, 52–56]

Табл. 1.

Table 1.

Аспект рака	Механизм действия	Фармакологически активные вещества	Основные продуценты
Пролиферация	ингибирование Cdk	ганодеровые кислоты	<i>Ganoderma lucidum</i>
Уклонение от апоптоза	активация проапоптотических путей	β -глюканы (иммуноопосредованное действие), блазеин	<i>Pleurotus pulmonarius var. stechangii</i> , <i>Agaricus brasiliensis</i>
Пролиферативная сигнализация	блокировка рецепторов EGF	β -глюканы	<i>Tremella fuciformis</i>
Ангиогенная сигнализация	блокировка рецепторов VEGF	β -глюканы	<i>Amyloporia xantha</i>
Репликативное бессмертие	ингибирование теломеразы, терминация трансляции	тиелавин b, кордицепин	<i>Pseudothielavia terricola</i> , <i>Cordyceps militaris</i>
Воспаление	ингибирование хемокина NF- κ B	панэпоксидон	<i>Panus lecomtei</i>
Инвазия	ингибирование металлопротеаз	полипореновая кислота, (E)-2-(4-гидрокси-3-метил-2-бутенил)-гидрохинон	<i>Piptoporus betulinus</i> , <i>Daedalea dickinsii</i>
Толерогенная сигнализация	стимуляция дендритных клеток	β -глюканы	<i>Tremella fuciformis</i>
Нестабильность генома	ингибирование поли-АДФ-рибозной полимеразы, поглощение свободных радикалов	полифенольные композиты – производные лигнина	<i>Inonotus obliquus f. sterilis</i>
Понижение катаболического потенциала	ингибирование аэробного гликолиза	лакказы, пероксидазы	<i>Funalia trogii</i>
Перепроизводство РНК	деградация РНК	РНКазы	<i>Hypsizygus marmoreus</i>
Витальные мишени: РНК полимеразы	вывод из строя	аманитин	<i>Amanita phalloides</i>
ДНК топоизомеразы		ланостановые тритерпеноиды	<i>Wolfiporia cocos</i>
Циклооксигеназы		эгостерол, герронемин A-F	<i>Grifola frondosa</i> , <i>Gerone-ma spp.</i>
Актин		фаллоидин	<i>Amanita phalloides</i>

и производит стимуляцию ряда рецепторов других макрофагов, моноцитов, различных популяций лимфоцитов. Теоретически β -глюканы, различающиеся особенностями ветвления, могут различаться и по эффективности воздействия на рецепторы иммунных клеток. Их тестирование представляется перспективной задачей. Но до настоящего времени практика применения грибных глюканов не предполагает их очистки и фракционирования, что не умаляет значимости этих работ [50].

Большой обзор по фармакокинетике тритерпенов (преимущественно растительного происхождения) [51] свидетельствует об их ограниченной абсорбции в ЖКТ, что действительно создает сложности в поиске форм их терапевтического применения. Так, производные бетулиновой кислоты (накапливается мицелием *Inonotus obliquus* – см. [23]) были протестированы на не клеточной модели (т. н. параллельный анализ проницаемости искусственной мембраны), позволяющей прогнозировать пассивный транспорт производных бетулиновой кислоты через мембраны клеток кишечника. При этом оказалось, что собственно бетулиновая кислота не способна преодолеть этот барьер, а ее более низкомолекулярные производные обладают такой способностью лишь в небольших количествах (от 5 до 33% для различных веществ). Это является плохим показателем для лекарственных препаратов [51].

Таким образом, единственной подходящей лекарственной формой для тестирования и применения грибных тритерпеноидов является спиртовой экстракт, а требование к химической чистоте действующего вещества многократно повышается в сравнении с ситуацией терапевтического использования бета-глюканов.

Следует сказать, что в области экспериментальной биомедицины уже используются и другие вещества грибного происхождения (табл. 1). Какие-то из них относятся к разряду жестких цитостатиков, какие-то – к категории более мягко действующих на клетку веществ. Все эти вещества имеет смысл протестировать не в качестве препаратов первой линии, но в сочетании с традиционными цитостатиками.

4. Исследования в России

В России грибы изучаются для определения лекарственных свойств у ранее неизученных видов, выявления новых лекарственных свойств у изученных, а также для поиска новых соединений с биологической активностью. Исследования в области практического использования грибных метаболитов и создания на их основе биологически активных добавок к пище и лекарственных препаратов немногочисленны.

Фармацевтические и доклинические медико-биологические исследования с использованием грибного сырья, направленные на создание нетоксичных иммуномодуляторов в виде лиофилизированных экстрактов, которые можно использовать для профилактики рака, проводились в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва). В результате был создан препарат на основе экстракта из чаги [57, 58].

Активность препарата была изучена в опытах на животных. Цитотоксическая активность макрофагов возросла в 2–2,5 раза на 4–8-й неделе введения препарата в двух дозах. Проведена апробация в клинических условиях на группе онкологического риска в Московском центре профилактической медицины. Препарат из чаги давали жен-

щинам с диффузной формой мастопатии (по 50 пациентов в группе). Группа сравнения применяла стандартный препарат «Мастодинон». Полученные результаты оказались примерно одинаковыми (получены положительные результаты у 67% испытуемых при применении препарата из чаги и 68% – при применении «Мастодинона»).

Препарат показал положительные результаты при его использовании в комплексном лечении больных раком 4-й степени доктором Ясухио Найто (Yasuhiro Naito) в Японии. Разрешен в качестве общеукрепляющего средства лечебного и профилактического назначения широкого профиля. Для его включения в схемы комбинированного лечения онкологических больных необходимо проведение дополнительных клинических испытаний с отработкой доз, режимов применения и методологических рекомендаций [59, 60].

ВЫВОДЫ

1. Вопрос об эффективности использования грибного сырья в онкотерапии в русскоязычном информационном поле до последнего времени ставился абстрактно, без рассмотрения его соотношения с базовыми методами лечения, привязки к стадии опухолевого процесса и терапевтическим целям. Это обстоятельство, а также наличие негативных материалов в СМИ привели к неопределенному отношению к проблеме вспомогательной онкотерапии «лекарственными грибами» со стороны большинства отечественных медиков. Однако ряд важных данных, полученных китайскими клиницистами, заслуживает, на наш взгляд, серьезного внимания отечественных специалистов.

2. Прежде всего, клинически доказана эффективность адъювантной терапии опухолей в сочетании с экстрактами грибов *Ganoderma lucidum/lingzhi* и *Trametes versicolor* в отношении как регрессии опухоли, так и улучшения показателей общей выживаемости.

3. Важная задача на последующей стадии после адъювантной терапии – усиление иммунного надзора опухолевых дериватов – может успешно решаться с использованием полисахаридов грибного происхождения, в конечных звеньях и органах-мишенях совпадая с имеющей клинически доказанную эффективность цитокинотерапией. Привлечение отечественных клиницистов к оценке отдаленных результатов лечения с многомесячным/многолетним использованием в послеоперационный период дектин-стимуляции, на взгляд авторов, является другой важной задачей клинической онкологии.

4. Грибные глюканы хорошо усваиваются организмом, и предпочтительной формой их приема являются водные экстракты. Другой класс веществ, продуцируемых грибами и проявляющих активность в отношении раковых терапевтических мишеней, – тритерпеноиды, которые требуют уже спиртовой экстракции и химической очистки.

5. Существуют и другие вещества грибного происхождения, ингибирующие *in vitro* тот или иной тип активности злокачественно-трансформированной клетки (тиелавин, кордицепин, панэпоксидон, полипореновая кислота, полифенольные композиты, лакказы, пероксидазы, РНКазы, аманитин, эгостерол, герронемин и др.), изучение клинической эффективности которых методами доказательной медицины рано или поздно войдет в повестку дня.

Работа поддержана грантом РФФИ и МКОНСМ №19-54-44002 Монг_Т (В.А. Власенко, И.В. Змитрович).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. Cancer. 2018. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Hodge JW, Ardiani A, Farsaci B, et al. The tipping point for combination therapy: cancer vaccines with radiation, chemotherapy, or targeted small molecule inhibitors. *Seminars in Oncology*. 2012; 39: 323–339. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2012.02.006.
3. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2016; 66: 271–289. DOI: 10.3322/caac.21349.
4. Zmitrovich IV, Belova NV, Balandaykin ME, et al. Cancer without pharmacological illusions and a niche for mycotherapy (Review). *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2019; 21: 105–19. DOI: 10.1615/IntJMedMushrooms.2019030047.
5. Денисова, Н.П. Лечебные свойства грибов. Этно-микологический очерк / Н.П. Денисова. – Санкт-Петербург: Издательство СПХФА, 1998. – 59 с.
6. Peintner U, Pöder R, Pümpel T. The iceman's fungi. *Mycological Research*. 1998; 102: 1153–62.
7. Lucas EH, Montesano R, Pepper MS, et al. Tumor inhibitors in *Boletus edulis* and other *Holobasidiomycetes*. *Antibiotics and Chemoterapy*. 1957. 7: 1–4.
8. Gregory FJ, Healy EM, Agersborg HP, Warren GH. Studies on antitumor substances produced by *Basidiomycete*. *Mycologia*. 1966; 58: 80–90.
9. Komatsu N, Okubo S, Kikumoto S, et al. Host-mediated antitumor action of schizophyllan, a glucan produced by *Schizophyllum commune*. *Gann*. 1969; 60(2): 133–144.
10. Ikekawa T, Ikeda Y, Yoshioka Y, et al. Antitumor polysaccharides of *Flammulina velutipes* 2. The structure of EA-3 and further purification of EA-5. *Journal of Pharmacobio-Dynamics*. 1982; 5: 576–81.
11. Ikekawa T, Saitoh H, Feng W, et al. Antitumor activity of extracts and polysaccharides. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)*. 1992; 40: 1954–57.
12. Ikekawa T, Uehara N, Maeda Y, et al. Antitumor activity of aqueous extracts of edible mushrooms. *Cancer Research*. 1969; 29: 734–35.
13. Mizuno T. Development of antitumor polysaccharides from mushroom fungi. *Foods and Food Ingredients Journal of Japan*. 1996; 167: 69–85.
14. Mizuno T, Ando M, Sugie R, et al. Antitumor activity of some polysaccharides isolated from an edible mushroom, *ningyotake*, the fruiting body and the cultured mycelium of *Polyporus confluens*. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 1992; 56: 34–41.
15. Mizuno T, Morimoto M, Minato KI, et al. Polysaccharides from *Agaricus blazei* stimulate lymphocyte T-cell subsets in mice. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 1998; 62: 434–37.
16. Mizuno T, Ohsawa K, Hagiwara N, et al. Fractionation and characterization of antitumor polysaccharides from *Maitake*, *Grifola frondosa*. *Agricultural and Biological Chemistry*. 1986; 50: 1679–88.
17. Mizuno T, Yeohlui P, Kinoshita T, et al. Antitumor activity and chemical modification of polysaccharides from *Niohshimeji* mushroom, *Tricholoma giganteum*. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 1996; 60: 30–33.
18. Mizuno T, Zhuang C, Abe K, et al. Antitumor and hypoglycemic activities of polysaccharides from the sclerotia and mycelia of *Inonotus obliquus* (Pers.: Fr.) Pil. (*Aphylophoromycetidae*). *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 1999; 1: 301–316.
19. Chichara G, Hamuro J, Maeda YY, Arai Y, Fukuoka F. Fractionation and purification of the polysaccharides with marked antitumor activity, especially lentinan, from *Lentinus edodes*. *Cancer Research*. 1970; 30: 2776–81.
20. Tsukagoshi S, Hashimoto Y, Fujii G, et al. Krestin (PSK). *Cancer Treatment Reviews*. 1984; 11: 31–55.
21. Brown GD, Gordon S. Immune recognition: a new receptor for β -glucans. *Nature*. 2001; 413: 36–37. DOI: 10.1038/35092620.
22. Булатов, П.К., Березина, М.П., Якимов, П.А. (ред.). Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии / П.К. Булатов [и др.]. – Ленинград: Медгиз, 1959. – 305 с.
23. Змитрович, И.В., Денисова, Н.П., Баландайкин, М.Э. [и др.] Чага и ее биоактивные комплексы: история и перспективы / И.В. Змитрович [и др.] // *Формулы Фармации*. – 2020. – Т. 2. – №2. – С. 84–93. DOI: 10.17816/phf34803/2713-153X-2020-2-2-84-93.
24. Jin X, Ruiz Beguerier J, Sze DM, et al. *Ganoderma lucidum* (Reishi mushroom) for cancer treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012. 6: CD007731. DOI: 10.1002/14651858.CD007731.pub2.
25. Money NP. Are mushrooms medicinal? *Fungal Biology*. 2016. 129(4): 449–453. DOI: 10.1016/j.funbio.2016.01.006.
26. Большаков, С. Здравствуйте, я рейши, я же линчжи, и я супергриб / С. Большаков // *Вести микологии*. – 2020. – <https://vk.com/@myconews-zdravstvuite-ya-reishi-on-zhe-linchzhi-i-ya-supergrib>
27. Chmielowski B, Territo M. *Manual of clinical oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins (LWW), 2017. eBook.
28. Chu E, DeVita VT. *Physicians' cancer chemotherapy drug manual*. Amsterdam etc.: Elsevier; 2020.

29. Zhong L, Yan P, Lam WC, et al. Coriolus versicolor and Ganoderma lucidum related natural products as an adjunct therapy for cancers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front. Pharmacol.* 2019. Online article. DOI: 10.3389/fphar.2019.00703.
30. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the prisma statement. *Annals of Internal Medicine.* 2009; 151: 264–269. DOI: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135. Higgins JPT et al. (eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* Version 5.1.0 [updated March 2011. London: the cochrane collaboration, 2011. <http://www.cochrane-handbook.org>
32. Swaminathan R, Brenner H. *Statistical methods for cancer survival analysis.* IARC Scientific Publications. 2011; 162: 7–13.
33. Townson JL, Chambers AF. Dormancy of solitary metastatic cells. *Cell Cycle.* 2006; 5: 1744–1750. DOI: 10.4161/cc.5.16.2864.
34. Higham E, Wittrup KD, Chen J. Activation of tolerogenic dendritic cells in the tumor draining lymph nodes by CD8+ T cells engineered to express CD40 ligand. *Journal of Immunology.* 2010; 184(7): 3394–400. DOI: 10.4049/jimmunol.0903111.
35. Brenner H. Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20th century: a period analysis *Lancet.* 2002; 360(9340): 1131–35. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11199-8.
36. Rich R (ed.) *Clinical immunology. Principles and Practice (Third Edition).* Mosby; 2008.
37. Bukowski RM. Cytokine therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Seminars in Urologic Oncology.* 2001; 19(2): 148–54.
38. Илюшин, А.Л., Красная, Я.Л., Шабалкин, П.И. Результаты открытого сравнительного исследования в параллельных группах по оценке эффективности и безопасности лекарственного препарата Рефнот® (фактор некроза опухолей – тимозин-1 альфа рекомбинантный) в лечении диссеминированного тройного негативного рака молочной железы / А.Л. Илюшин [и др.] // *Медицина.* – 2019. – Т. 7. – №3. – 138–149. DOI: 10.29234/2308-9113-2019-7-3-138-149.
39. Brown GD, Herre J, Williams DL. Dectin-1 mediates the biological effects of beta-glucans. *Journal of Experimental Medicine.* 2003; 197(9): 1119–24. DOI: 10.1084/jem.20021890.
40. Gantner BN, Simmons RM, Canavera SJ, et al. Collaborative induction of inflammatory responses by dectin-1 and Toll-like receptor 2. *Journal of Experimental Medicine.* 2003; 197(9): 1107–1117. DOI: 10.1084/jem.20021787.
41. Gross O, Gewies A, Finger K, et al. Card9 controls a non-TLR signaling pathway for innate anti-fungal immunity. *Nature.* 2006; 442(7103): 651–56.
42. Ikeda Y, Adachi Y, Ishii T, et al. Dissociation of Toll-like receptor 2-mediated innate immune response to zymosan by organic solvent-treatment without loss of Dectin-1 reactivity. *Biological and Pharmaceutical Bulletin.* 2008; 31(1): 13–18.
43. Dennehy KM, Brown GD. The role of the β -glucan receptor Dectin-1 in control of fungal infection. *J Leukoc Biol.* 2007; 82(2): 253–58.
44. Raker VK, Domogalla MP, Steinbrink K. Tolerogenic dendritic cells for regulatory T cell induction in man. *Frontiers in Immunology.* 2015; 6: 569. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00569.
45. Jiang J, Slivova V, Valachovicova T, et al. Ganoderma lucidum inhibits proliferation and induces apoptosis in human prostate cancer cells PC-3. *International Journal of Oncology.* 2004; 24: 1093–1099. DOI: 10.3892/ijo.24.5.1093.
46. Xia Q, Zhang H, Sun X, et al. A comprehensive review of the structure elucidation and biological activity of triterpenoids from Ganoderma spp. *Molecules.* 2014; 19: 17478–17535.
47. Wagner EF, Nebreda AR. Signal integration by JNK and p39 MAPK pathways in cancer development. *Nature Reviews Cancer.* 2009; 9: 537–549. DOI: 10.1038/nrc2694.
48. Hilger RA, Scheulen ME, Strumberg D. The Ras-Raf-MEK-ERK pathway in the treatment of cancer. *Onkologie.* 2002; 25: 511–18. DOI: 10.1159/000068621.
49. Chan GCF, Chan WK, Sze DMY. The effects of β -glucan on human immune and cancer cells. *Journal of Hematology and Oncology.* 2009; 2: 25. DOI: 10.1186/1756-8722-2-25.
50. Hyde KD, Xu J, Rapior S, et al. The amazing potential of fungi: 50 ways we can exploit fungi industrially. *Fungal Diversity.* 2019; 97: 1–136. DOI: 10.1007/s13225-019-00430-9.
51. Furtado C, Pirson L, Edelberg H, et al. Pentacyclic triterpene bioavailability: An overview of in vitro and in vivo studies. *Molecules.* 2017; 22: 1–400. DOI: 10.3390/molecules22030400.
52. Balandaykin ME, Zmitrovich IV. Review on Chaga medicinal mushroom, *Inonotus obliquus* (higher Basidiomycetes): realm of medicinal applications and approaches on estimating its resource potential. *International Journal of Medicinal Mushrooms.* 2015; 17(2): 95–104. DOI: 10.1615/intjmedmushrooms.v17.i2.10.
53. Dinesh C, Agrawal MD (eds.). *Medicinal mushrooms: Recent progress in research and development.* Springer; 2019. eBook. <https://doi.org/10.1007/978-981-13-6382-5>
54. Erkel G, Anke T, Sterner O. Inhibition of NF-kappa B activation by panepoxydone. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 1996; 226(1): 214–21.
55. Zmitrovich IV, Arefyev SP, Bondartseva MA, et al. Professor Shu-Ting Chang, cancer mycotherapy and Le

Chatelier principle. *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2020; 22(9): 835–844. DOI: 10.1615/IntJMedMushrooms.2020035862.

56. Zmitrovich IV, Bondartseva MA, Arefyev SP, et al. Profiles of little-known medicinal polypores: *Funalia trogii* (Agaricomycetes). *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2018; 20(7): 657–64. DOI: 10.1615/IntJMedMushrooms.2018026564.

57. Шашкина, М.Я., Сергеев, А.В. Фитодраже «Чаговит» / М.Я. Шашкина, А.В. Сергеев. – 2003. – НТД. Рег. уд. МЗ РФ №005871. – Р.643.07.2003.

58. Шашкина, М.Я., Сергеев, А.В. Сухой фитоэликсир «Чаговит» / М.Я. Шашкина, А.В. Сергеев. – 2003. – НТД. Рег. уд. МЗ РФ №005878. – Р.643.07.2003.

59. Сергеев, А.В., Шашкина, М.Я. Итоги и перспективы создания средств химиопрофилактики рака / А.В. Сергеев, М.Я. Шашкина // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2006. – №3. – Т. 5. – С. 106–114.

60. Шашкина, М.Я., Шашкин, П.Н., Сергеев, А.В. Чага в онкологии / М.Я. Шашкина [и др.] // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2005. – №4. – Т. 4. – С. 59–71.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иван Викторович Змитрович, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории систематики и географии грибов Ботанического института им. В.Л. Комарова РАН, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: iv_zmitrovich@mail.ru

Вячеслав Александрович Власенко, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории низших растений Центрального сибирского ботанического сада СО РАН, Новосибирск, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: vlasenkomyces@mail.ru

Владимир Вениаминович Перелыгин, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой промышленной экологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: vladimir.pereligin@pharminnotech.com

Игорь Стефанович Фигурин, канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней, фтизиатрии, дерматовенерологии и медико-профилактических дисциплин Санкт-Петербургского медико-социального института, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: info@medinstitut.org

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Ivan V. Zmitrovich, D.Sc. in Biology, Leading Researcher, Laboratory of Systematics and Geography of the Fungi, Komarov Botanical Institute RAS, Saint Petersburg, Russia; e-mail: iv_zmitrovich@mail.ru

Vyacheslav A. Vlasenko, Ph.D. in Biology, Senior Researcher, Laboratory of Lower Plants, Central Siberian Botanical Garden SB RAS, Novosibirsk, Russia; e-mail: vlasenkomyces@mail.ru

Vladimir V. Pereligin, Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the Industrial Ecology Department, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: vladimir.pereligin@pharmin-notech.com

Igor S. Figurin, Ph.D. in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Phthisiology, Dermatovenerology and Medical and Preventive Disciplines, Saint Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg, Russia e-mail: info@medinstitut.org

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Prevention and treatment of cancer using so-called medicinal mushrooms raw materials: Criticism, facts, and perspectives

©2020. I.V. Zmitrovich¹, V.A. Vlasenko², V.V. Perelygin³, I.S. Figurin⁴

¹ Komarov Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

² Central Siberian Botanical Garden SB RAS, Novosibirsk, Russia

³ Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

⁴ Saint Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg, Russia

* e-mail: iv_zmitrovich@mail.ru

Received December 05, 2020;

Revised December 20, 2020;

Accepted December 22, 2020

The purpose of the present review is the analysis of modern knowledge on use of “medicinal mushrooms” metabolites in cancer treatment, including in vitro experiments and clinical studies, with a preliminary assessment of the prospects for the development at least of some tactics of immunotherapy for malignant neoplasms. The data on the efficacy of adjuvant therapy of tumors in combination with mushroom extracts in relation to tumor regression as well as improving overall survival rates are presented. It is postulated that the improvement of long-term results of treatment can be most successfully reached with the use of “medicinal mushrooms” raw materials. This is due to the fact that an important task after adjuvant therapy (i.e. enhancing the immune surveillance of tumor derivatives) can be successfully solved using polysaccharides of fungal origin. In their final links and targets, such a practice coincides with clinically proven cytokine therapy. The involvement of Russian clinicians in practice of assessment of long-term results of treatment with fungal dectin-stimulation seems to us to be important task of clinical oncology.

KEYWORDS: adjuvant therapy; β -glucans; clinical trials; cytokine therapy; dectin-stimulation; tumor immunotherapy; oncotherapy; triterpenoids