

Формулы Фармации. 2023. Т. 5, № 4. С. 34–45

БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Обзорная статья

УДК 582.284 : 616.006

DOI: <https://doi.org/10.17816/phf625415>

Глюканы и гетерогликаны грибов и их возможности в иммунотерапии злокачественных новообразований

© 2023. И. В. Змитрович¹, В. В. Перелыгин², М. В. Жариков²

¹Ботанический институт им. В. Л. Комарова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Иван Викторович Змитрович, iv_zmitrovich@mail.ru

АННОТАЦИЯ. Настоящий обзор посвящен онкостатическим свойствам продуцируемых высшими грибами глюканов и гетерогликанов. Это – наиболее перспективные в фармакологическом отношении вещества, поскольку в большом количестве нарабатываются как искусственно выращиваемым мицелием, так и плодовыми телами, не требуют сложных методов очистки, лишены токсичности и, обладая комплексным (иммуноопосредованным и прямым) действием на раковые клетки, не требуют сложных процедур фракционирования. Показано разнообразие β -глюканов, продуцируемых грибами, рассмотрены основные типы этих макромолекул (по структурным особенностям макромолекулы выделяются, прежде всего, линейные и разветвленные β -глюканы). Охарактеризованы также гетерогликаны – более разнообразная, но менее изученная у грибов группа соединений. Рассмотрены описанные в литературе эффекты воздействия грибных β -глюканов и гетерогликанов на иммунные и раковые клетки. Длинные и часто разветвленные цепи этих биополимеров, а также ковалентно связанных с ними пептидов и липидов имеют фрагменты, комплементарные участкам связывания поверхностных рецепторов животной клетки и выступают, таким образом, их агонистами или антагонистами. Рецепторами антигенпрезентирующих клеток иммунной системы они распознаются в качестве патоген-ассоциированных молекулярных образов; это распознавание ведет к активизации эффекторного цитотоксического звена иммунной системы. Кроме того, было описано непосредственное воздействие глюканов и гетерогликанов грибного происхождения на ряд рецепторов раковых клеток, ведущее к торможению пролиферации и апоптозу, а также на рецепторы опухоль-ассоциированных макрофагов, ведущее к снижению их толерогенной и иммуносупрессивной сигнализации. Намечены перспективы дальнейшего изучения грибных глюканов и гетерогликанов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гликобиология; дектин-стимуляция; иммуномодуляция; иммуносупрессия; клеточная стенка грибов; клеточные рецепторы; патоген-ассоциированные молекулярные образы; полисахариды; рак; ростовые факторы

ВВЕДЕНИЕ

Использование человеком грибов известно с доисторических времен [1]. С древности до наших дней в странах Восточной Азии воспроизводятся традиции использования грибов в терапевтических целях: сырье чаги (*Inonotus obliquus* f. *sterilis*), рейши (*Ganoderma lucidum*), шиитакэ (*Lentinula edodes*) издавна используется народами Кореи, Китая, Японии и Сибири. В лечебнике «Компендиум лекарственных веществ», написанном Ли Шичжэнем (1578 г.), упоминаются такие виды лекарственных грибов как *Ganoderma lucidum*, *Polyporus umbellatus* и *Tremella fuciformis* [2]. В США и Западной Европе интерес исследователей к лекарственным свойствам макромицетов возник после этноботанического труда «Грибы, Россия и история» [3]. Крупный обзор онкостатических свойств экстрактов базидиомицетов принадлежит Грегори и соавторам [4]. В 1969 г. Коматсу и сотрудниками [5] был выделен и испытан глюкановый комплекс шизофиллан, обладающий иммуномодулирующим действием. Коллективом Икекавы открывается серия исследований опосредуемых иммунной системой противоопухолевых эффектов базидиальных грибов [6–8] к которым впоследствии присоединяется коллектив, возглавляемый Мизуно [9–14]. В 1970 г. из экстрактов *Lentinula edodes* был выделен биоактивный глюкановый комплекс, названный лентинаном [15]. В 1984 г. всесто-

ронне изучено действие полисахарид-белкового комплекса крестина, выделенного из *Trametes versicolor* [16].

Спектр метаболитов и компонентов клеточной стенки высших грибов, показавший эффективность против раковых клеток *in vitro* и *in vivo* показан в табл. 1, причем он расширяется с каждым годом [17].

За последние полвека определились также основные направления биотехнологии грибов, включающие: 1) производство биомассы, 2) извлечение из биомассы пула биологически активных веществ, 3) скрининг экстрактов, 4) химическое фракционирование полученных экстрактов, 5) определение механизма действия и эффективности биологически активных фракций (соединений), 6) испытание веществ на экспериментальных животных, 7) доклинические испытания, 8) клинические испытания. Последние уже активно проводятся в Китае, но в европейской медицине они еще не вошли в стандартные протоколы [22].

Настоящий обзор посвящен онкостатическим свойствам продуцируемых высшими грибами глюканов и гетерогликанов. Это – наиболее перспективные в фармакологическом отношении вещества, поскольку в большом количестве нарабатываются как искусственно выращиваемым мицелием, так и плодовыми телами грибов, не требуют сложных методов очистки (могут быть экстрагированы даже в домашних условиях),

Вещества с противоопухолевой активностью, выделенные из высших грибов [18–21]

Табл. 1.

Table 1.

Substances having antitumor activity isolated from higher fungi [18–21]

Активность рака	Механизм воздействия	Вещества грибного происхождения	Активные продуценты
Клеточная пролиферация	Ингибирование циклинзависимых киназ	Ганодеровые кислоты	<i>Ganoderma lucidum</i>
Устойчивость к апоптозу	Активация путей апоптоза	β -глюканы (опосредованное цитотоксическими лимфоцитами), блазеин	<i>Pleurotus pulmonarius</i> var. <i>stehangii</i> , <i>Agaricus brasiliensis</i>
Пролиферативная сигнализация	Блокировка рецепторов эпидермального ростового фактора	β -глюканы	<i>Tremella fuciformis</i>
Ангиогенная сигнализация	Блокировка рецепторов фактора роста эндотелия сосудов	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 NF- κ B	Панэпоксидон	<i>Panus lecomtei</i>
Инвазия	Ингибирование металлопротеиназ	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-рибоза)-полимеразы, поглощение свободных радикалов	Полифенольные композиты	<i>Inonotus obliquus</i> f. <i>sterilis</i>
Снижение катаболического потенциала	Ингибирование аэробного гликолиза	Лакказы, пероксидазы	<i>Funalia trogii</i>
Перепроизводство РНК	Деградация РНК	РНКазы	<i>Hypsizygus marmoreus</i>
Неспецифические (витальные) мишени: РНК-полимеразы ДНК-топоизомеразы циклооксигеназы	Разрушение/блокировка	Аманитин Ланостановые тритерпеноиды Эргостерол, герpponeмины A-F	<i>Amanita phalloides</i> <i>Wolfiporia cocos</i> <i>Grifola frondosa</i> . <i>Geronema</i> spp.
Actin		фаллоидин	<i>Amanita phalloides</i>

лишены токсичности и, обладая комплексным (иммуноопосредованным и прямым) действием на раковые клетки, не требуют сложных процедур фракционирования.

Глюканы и гетерогликаны грибов

Глюканы представляет собой полисахариды на основе мономеров D-глюкозы, связанных α- и β-гликозидными связями. Из α-глюканов у грибов наиболее широко представлен гликоген (α-1,4- и α-1,6-глюкан), накапливающийся внутриклеточно, но он быстро окисляется и требует специальных техник извлечения, поэтому наибольшее практическое значение имеют более устойчивые к ферментативному воздействию β-глюканы, составляющие аморфный матрикс клеточной стенки. Гетерогликаны имеют в качестве мономерной основы различные моносахариды, соединенные O-гликозидными связями и обычно связанные с молекулами липидов или белков (гликолипиды или гликопротеины) [23, 24].

Из грибов выделены такие хорошо известные β-глюканы как курдлан (β-1,3-глюкан), лентинан (очищенный β-1,6 и β-1,3-глюкан), лихенин (β-1,3- и β-1,4-глюкан), плевран (β-1,3- и β-1,6-глюкан) и зимозан (β-1,3-глюкан). По структурным особенностям макромолекулы выделяются, прежде всего, линейные и разветвленные β-глюканы [25].

Линейные β-глюканы. Линейные молекулы β-глюканов были выделены из различного грибного сырья. Для них характерны (1→3) или (1→6) связи между единицами D-глюкозы. У лихенизированных грибов среди линейных β-глюканов обнаруживаются также целлюлозоподобные (1→4)-связи – такие глюканы именуются лихенами. Наиболее изучены линейные (1→3)-β-D-глюканы,

один из которых был выделен из склероциев *Wolfiporia extensa* (*Pachyma cocos*) и назван пахиман [26], а другой – из слоевищ *Stereocaulon ramulosum* (ламинаран) [27].

Разветвленные β-глюканы. Разветвленные β-глюканы, как и линейные, могут также иметь либо (1→3), либо (1→6) связи между глюкозными единицами, а для многих из них характерна структура, комбинирующая (1→3) и (1→6)-связи (рис. 1). Порядок ветвления этих биополимеров адаптирован к таковому молекул хитина, образующего каркас клеточной стенки. Для некоторых грибных глюканов характерен (1→3)-остов с боковыми цепями, присоединенными в положении O-6, но обычно остов этих молекул содержит как (1→3), так и (1→6)-связи. Наиболее изученными (1→3)/(1→6) разветвленными β-D-глюканами грибов являются шизофиллан [28], грифофан [29] и плевран [30].

Гетерогликаны грибов. Это – более разнообразная, но менее изученная у грибов группа соединений, представленная также в клеточной стенке и нарабатываемом ею слизистом чехле мицелия. Часто встречаются производные фукозы или маннозы в комбинации с остатками глюкозы или молекулы, имеющие D-галактопиранозный остов. Известны гетерополисахарид WAF *Auricularia auricula-judae* [31], гетерополисахарид FVP60-D *Flammulina velutipes* [32], гетерополисахариды *Hericium erinaceus* [33], *Tricholoma matsutake* [34] и *Boletus speciosus* [35], гетерогликаны *Calocybe indica* [36], *Pleurotus ostreatus* [37] и *Paxillus involutus* [38], пептидогалактоманнан *Cladosporium resinae* [39], гетерогалактоманнаны *Lecanicillium muscarium*, *Beauveria bassiana*, *B. brongniartii*, *Cordyceps sphingum* [40], фукогалактаны *Agaricus brasiliensis* и *A. bisporus* var. *hortensis* [41].

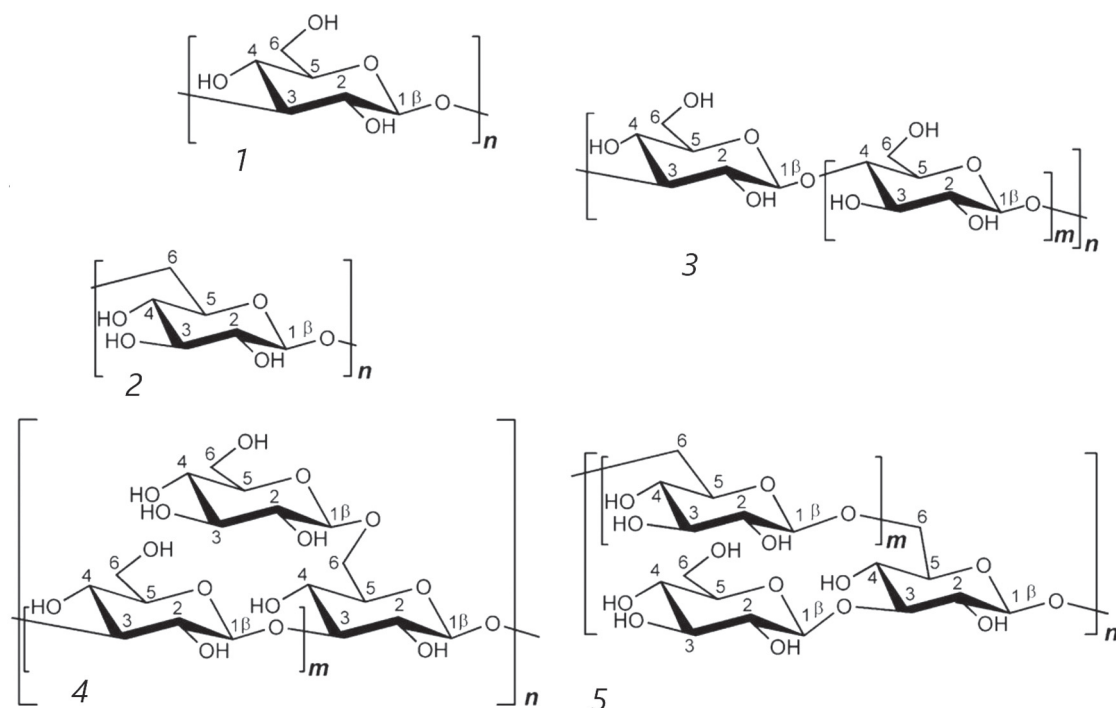


Рис. 1. Первичная структура грибных β-глюканов: 1 – (1→3)-β-D-глюкан; 2 – (1→6)-β-D-глюкан; 3 – (1→3),(1→4)-β-D-глюкан; 4 – разветвленный (1→3),(1→6)-β-D-глюкан; 5 – разветвленный (1→6),(1→3)-β-D-глюкан
Fig. 1. Primary structure of higher fungi β-glucans: 1 – (1→3)-β-D-glucan; 2 – (1→6)-β-D-glucan; 3 – (1→3),(1→4)-β-D-glucan; 4 – branched (1→3),(1→6)-β-D-glucan; 5 – branched (1→6),(1→3)-β-D-glucan

По мере прохождения желудочно-кишечного тракта линейная гликозидная цепь глюканов и гетерогликанов не расщепляется, при этом их всасывание происходит преимущественно в проксимальном отделе тонкой кишки. В печени часть молекул глюканов захватываются макрофагами, в их вакуолях она грубо фрагментируется и затем переносится макрофагами в ретикуло-эндотелиальную систему [42]. Фрагментированные β -глюканы и гетерогликаны обладают выраженной физиологической активностью и именуются модификаторами биологического ответа [43, 44].

Длинные и часто разветвленные цепи этих биополимеров, а также ковалентно связанных с ними пептидов и липидов имеют фрагменты, комплементарные участкам связывания поверхностных рецепторов животной клетки и выступают, таким образом, их агонистами (активируют, наподобие естественных лигандов) или антагонистами (блокируют участок связывания и прерывают гуморальную сигнализацию). Рецепторами антигенпрезентирующих клеток иммунной системы они распознаются в качестве патоген-ассоциированных молекулярных образов (PAMP, pathogen-associated molecular patterns), что ведет к активации цитотоксического крыла иммунной системы, однако описано их непосредственное воздействие на ряд рецепторов раковых клеток, ведущее к торможению пролиферации и апоптозу, а также опухоль-ассоциированных макрофагов, ведущее к снижению их толерогенной и иммуносупрессивной сигнализации. Такого рода биологическая активность изучается, прежде всего, в связи с развитием подходов в иммунотерапии злокачественных новообразований, поэтому будет рассмотрена подробнее.

Дектин-стимуляция и активизация цитотоксического компонента иммунной системы

Для терапии с использованием глюканов характерна эндогенная стимуляция высвобождения цитокинов, связанная с тем, что образраспознающие рецепторы иммунной системы настроены на молекулярные фрагменты клеточной стенки бактерий, грибов (табл. 2), водорослей, покровы протистов, а иммунный ответ связан с цитотоксическим действием лимфоцитов, т. е. такую тактику лечения можно с некоторыми оговорками называть «эндогенной цитокинотерапией» [45]. Важная роль в активации Т-клеточного ответа принадлежит дендритным клеткам. Это – специализированные В-лимфоциты или моноциты, экспрессирующие молекулы главного комплекса гистосовместимости I (МНС-I) и II (МНС-II), на которых они представляют фрагменты антигенов Т-лимфоцитам и естественным киллерным клеткам. Без участия антигенпрезентирующих клеток эти популяции лимфоцитов не смогут распознать антиген.

Досконально изучена дектин-стимуляция дендритных клеток [46]. Рецептор Dectin-1 – трансмембранный белок II типа с лектинподобным углеводным доменом узнавания CRD, за которым следует цитоплазматический домен, содержащий мотив активации иммунорецепторной тирозиназы (ITAM). Этот рецептор специфически связывается с β -глюканами и фосфорилируется 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, в конечных звеньях приводящей к выделению проапоптотического фактора TNF- α и обладающих цитолитическим действием гранзимов и перфоринов [47–49].

Рецепторы дендритных клеток, связанные с распознаванием PAMP-детерминант грибов [24]

Табл. 2.

Dendritic cell receptors associated with the recognition of fungal PAMP-determinants [24]

Table 2.

Рецепторы	PAMP-детерминанты
Рецепторы лектина C-типа (CLR)	
MR	N-связанные маннаны, маннаны, маннопротеины Галактоманнаны (1→3)-β-D-глюканы α-маннаны α-маннитол
DC-SIGN	
Dectin-1	
Dectin-2	
Mincle	
Toll-подобные рецепторы (TLR)	
TLR2	(1→4)-α-D-глюканы
TLR2/TLR1	Глюкуроноксиломаннаны
TLR2/TLR6	Фосфолипоманнаны
TLR4	O-связанные маннаны, рамноманнаны
TLR9	Неметилированная ДНК
NOD-подобные рецепторы	
NOD2	Хитин
NLRP3	(1→3)-β-D-глюканы
Другие рецепторы, задействованные в распознавании грибных PAMP	
CD14	Маннаны, (1→4)-α-D-глюканы
CD36	(1→3)-β-D-глюканы

Прямое действие бета-глюканов на клетки, обеспечивающие воспалительный и иммуносупрессивный ответы опухоли

Как показали наблюдения и эксперименты *in vivo* и *in vitro*, безусловными антагонистами рака в организме являются только популяции Т-лимфоцитов, естественные киллерные клетки и дендритные клетки – все они происходят из лимфоидного ростка. Лейкоциты миелоидного ростка (а также отдельные популяции В-лимфоцитов) с течением времени включаются в сценарии опухолевой прогрессии. Особая роль в этом процессе принадлежит макрофагам (тканевым моноцитам), вовлеченным в воспалительный процесс на границе опухоли [50–52].

Опухоль-ассоциированные макрофаги могут способствовать иммуносупрессии с помощью различных механизмов, например, экспрессировать проапоптотические лиганды PD-L1 и PD-L2, которые блокируют PD-1 рецептор Т-лимфоцитов, Ig-супрессор активации Т-клеток (VISTA), иммуносупрессивные цитокины (IL-10 и TGF β). Кроме того, IL-10 может опосредованно нарушать эффекторные функции Т-клеток опосредованно – ингибируя противоопухолевую активность дендритных клеток. Метаболизм аминокислот в опухоль-ассоциированных макрофагах приводит к продукции и секреции аргиназы и индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), вызывающих нарушения метаболизма Т-клеток [53].

Эксперименты по обработке таких «перевербованных» опухолью макрофагов β -глюканом, полученным из дрожжей, привели к приобретению этими клетками фенотипа с мощной иммуностимулирующей активностью. Этот процесс включал метаболическое перепрограммирование макрофагов с усилением гликолиза, активизацией цикла Кребса и утилизации глутамина. Было показано, что β -глюкан воздействует на Dectin-1 рецептор. Дальнейшие исследования *in vivo* показали, что пероральное лечение β -глюканом значительно замедляет рост опухоли, что связано с активацией перепрограммированными макрофагами эффекторных Т-клеток. У мышей, которым вводили опухоль-ассоциированные макрофаги, обработанные частицами β -глюкана, значительно уменьшались размер и кровоснабжение опухоли по сравнению с контрольными животными [54].

Гетерогликаны как антагонисты рецепторов роста факторов

Регуляция активности рецепторов глюканами и гетерогликанами во многом определяется переизбытком карбонильных групп, позволяющих макромолекулам закрепиться на различных участках клеточных рецепторов. Это относится к рецепторам не только иммунных, но и раковых клеток, в частности, рецептору эпидермального фактора роста HER2: его блокировка прерывает аутокринно и паракринно распространяемый пролиферативный сигнал [55].

Показано также, что гликозилизация является основным путем негативной регуляции рецепторов факторов роста: антигенная детерминанта CD15 ингибирует рецепторы ERBB 1–4, Тп-антиген – ERBB1–4, MET, INSR/IGF1R, GM3 – ERBB1–4, VEGFR, INSR/IGF1R, GM2 – MET, GD1a – MET [56].

Дальнейшая идентификация антигенных детерминант гетерогликанов грибов, связанных с прямым инги-

бированием роста рецепторов раковой клетки, является новым направлением в таргетной терапии, поскольку ранее глюканы грибов рассматривались в основном как средства иммуноопосредованной терапии.

Оценки эффективности сочетанной терапии

Современные оценки эффективности тех или иных терапевтических практик предполагают систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых испытаний, информация о которых извлекается из публикаций PubMed, Embase, Кокрейновской библиотеки, Web of Science и некоторых других, а обработка данных проводится по определенным протоколам [57].

В свете этих данных в качестве препарата первой линии при онкозаболеваниях грибные глюканы и гетерогликаны не рекомендуются [58], но в сочетании с химиотерапией показывают достоверное улучшение результатов лечения. С приемом экстрактов и капсул *Trametes versicolor* и *Ganoderma* (с глюканами и сахаропептидами как основными биоактивными комплексами) были связаны достоверно меньший риск смертности и лучший показатель общей выживаемости. Из иммунологических показателей было достоверно выявлено влияние сочетанного лечения на повышение уровня цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-хелперов, представляющих важное звено противоопухолевой защиты [58, 59].

Из этих данных становится очевидно, что важная задача после проведения традиционного радикального лечения и 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 или даже многолетним использованием в послеоперационный период дектин-стимуляции является перспективной задачей иммунотерапии злокачественных новообразований [45, 60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глюканы и гетерогликаны грибного происхождения – легко экстрагируемые биологически активные вещества, перспективные в иммунотерапии злокачественных новообразований. Их линейные и разветвленные структуры, богатство карбонильными группами, имеющими высокое сродство к некоторым участкам рецепторов животного клетки, определяют возможности их использования в качестве агонистов рецепторов иммуноактивных клеток и антагонистов ряда рецепторов раковых клеток и опухоль-ассоциированных лейкоцитов. И если иммуноопосредованное действие этих веществ уже хорошо изучено, то данных о прямом действии глюканов и гетерогликанов на неопластически трансформированные клетки, иммуносупрессивные макрофаги, толерогенные фенотипы дендритных клеток до сих пор недостаточно, а имеющиеся данные говорят об ингибировании ими рецепторов, задействованных в передаче пролиферативного сигнала. Изучение действия этих веществ на более широкий набор иммунных клеток как лимфоидного, так и миелоидного ряда, несомненно, позволит найти новые подходы к проблеме иммунной толерантности.

До сих пор не ясно, что именно определяет фармакологическую активность β -глюканов в первую очередь – молекулярная масса, длина боковой цепи, количество боковых цепей в основной цепи или валовое соотношение (1 \rightarrow 4), (1 \rightarrow 6) и (1 \rightarrow 3)-связей. Также пока не выяснено, какие особенности вторичной и третичной структуры глюканов и гетерополисахаридов влияют на их фармакологическую активность и каково значение наличия гидрофильных групп, расположенных на внешней поверхности спирали. В литературе можно встретить противоречивые данные

о биологической активности трехспиральных и односпиральных структур одного и того же β -глюкана, например, шизофиллана. Моделирование взаимодействия трехмерной структуры глюканов и рецепторов методами молекулярного докинга, несомненно, даст новый импульс экспериментальным работам в этом направлении.

Однако массив данных, накопленных к настоящему времени, уже позволяет уверенно говорить о глюканах и гетерогликанах грибного происхождения как о мощных иммуноадьювантах.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Peintner U., Pöder R., Pümpel T. The iceman's fungi. *Mycological Research*. 1998. V. 102. P. 1153–1162.
2. Wasser S. P., Weis A. L. Medicinal properties of substances occurring in higher basidiomycetes mushrooms: current perspectives (review). *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 1999. V. 1. P. 31–62.
3. Wasson V. P., Wasson R. G. *Mushrooms, Russia and history*. Panteon Books, N.Y., 1957.
4. Gregory F. J., Healy E. M., Agersborg H. P. et al. Studies on antitumor substances produced by Basidiomycetes. *Mycologia*. 1966. V. 58. P. 80–90.
5. Komatsu N., Okubo S., Kikumoto S. et al. Host-mediated antitumor action of schizophyllan, a glucan produced by *Schizophyllum commune*. *Gann*. 1969. V. 60 (2). P. 133–144.
6. 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. *J. Pharmacobiol. Dyn.* 1982. V. 5. P. 576–581.
7. Ikekawa T., Saitoh H., Feng W. et al. Antitumor activity of extracts and polysaccharides. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. (Tokyo). 1992. V. 40. P. 1954–1957.
8. Ikekawa T., Uehara N., Maeda Y. et al. Antitumor activity of aqueous extracts of edible mushrooms. *Cancer Research*. 1969. V. 29. P. 734–735.
9. Mizuno T. Development of antitumor polysaccharides from mushroom fungi. *Foods and Food Ingredients Journal of Japan*. 1996. V. 167. P. 69–85.
10. 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 confluent*. *Bioscience. Biotechnology. Biochemistry*. 1992. V. 56. P. 34–41.
11. Mizuno T., Morimoto M., Minato K.I. et al. Polysaccharides from *Agaricus blazei* stimulate lymphocyte T-cell subsets in mice. *Bioscience. Biotechnology. Biochemistry*. 1998. V. 62. P. 434–437.
12. Mizuno T., Ohsawa K., Hagiwara N. et al. Fractionation and characterization of antitumor polysaccharides from *Maitake*, *Grifola frondosa*. *Agricultural and Biological Chemistry*. 1986. V. 50. P. 1679–1688.
13. Mizuno T., Yeohui P., Kinoshita T. et al. Antitumor activity and chemical modification of polysaccharides from *Niohshimeji* mushroom, *Tricholoma giganteum*. *Bioscience. Biotechnology. Biochemistry*. 1996. V. 60. P. 30–33.
14. 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. (Aphyllophoromycetidae). *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 1999. V. 1. P. 301–316.
15. Chichara G., Hamuro J., Maeda Y. Y. et al. Fractionation and purification of the polysaccharides with marked antitumor activity, especially *lentinan*, from *Lentinus edodes*. *Cancer Research*. 1970. V. 30. P. 2776–2781.
16. Tsukagoshi S., Hashimoto Y., Fujii G. et al. Krestin (PSK). *Cancer Treatment Reviews*. 1984. V. 11. P. 31–55.
17. Hyde K. D., Xu J., Rapior S. et al. The amazing potential of fungi: 50 ways we can exploit fungi industrially. *Fungal Diversity*. 2019. V. 97. P. 1–136. DOI: 10.1007/s13225-019-00430-9
18. Balandaykin M. E., Zmitrovich I. V. 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. V. 17 (2). P. 95–104. DOI: 10.1615/intjmedmushrooms.v17.i2.10
19. Wasser S. P. Medicinal mushrooms in human clinical studies. Part I. Anticancer, oncoimmunological, and immunomodulatory activities: a review. *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2017. V. 19 (4). P. 279–317.
20. Zmitrovich I. V., Belova N. V., Balandaykin M. E. et al. Cancer without pharmacological illusions and a niche for mycotherapy (review). *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2019. V. 21 (2). P. 105–119. DOI: 10.1615/IntJMedMushrooms.2019030047
21. Zmitrovich I. V., Bondartseva M. A., Arefyev S. P. et al. Profiles of little-known medicinal polypores:

Funalia trogii (Agaricomycetes). International Journal of Medicinal Mushrooms. 2018. V. 20 (7). P. 657–664. DOI: 10.1615/IntJMedMushrooms.2018026564

22. Wasser S. P. Medicinal mushroom science: history, current status, future trends, and unsolved problems. International Journal of Medicinal Mushrooms. 2010. V. 12 (1). P. 1–16.

23. Łowicki D., Czarny A., Mlynarski J. NMR of carbohydrates. Nucl. Magn. Reson. 2013. V. 42. P. 383–419. DOI: 10.1039/9781849737678-00383

24. Gow N.A.R., Latge J.-P., Munro C.A. The fungal cell wall: structure, biosynthesis, and function. Microbiology Spectrum. 2017. V. 5 (3). P. 1–25. DOI: 10.1128/microbiolspec.FUNK-0035-2016.

25. Synytsya A., Novák M. Structural diversity of fungal glucans. Carbohydrate Polymers. 2013. V. 92. P. 792–809. DOI: 10.1016/j.carbpol.2012.09.077

26. Hoffmann G. C., Simson B. W., Timell T.E. Structure and molecular size of pachyman. Carbohydrate Research. 1971, V. 20: 185–188.

27. Baron M., Gorin P. A. J., Iacomini M. Isolation and identification of a linear (1→3)-linked β -D-glucan and other carbohydrate components of the lichen *Stereocaulon ramulosum* (Sw.) Räsusch. Carbohydrate Research. 1988, V. 177: 235–239.

28. Tabata K., Ito W., Kojima T. et al. Ultrasonic degradation of schizophyllan, an antitumor polysaccharide produced by *Schizophyllum commune* Fries. Carbohydrate Research. 1981. V. 89. P. 121–135.

29. Ohno N., Adachi Y., Suzuki I. et al. Characterization of the antitumor glucan obtained from liquid-cultured *Gri-fola frondosa*. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 1986. V. 34. P. 1709–1715.

30. Karácsonyi S., Kuniak L. Polysaccharides of *Pleurotus ostreatus*: Isolation and structure of pleuran, an alkali-insoluble β -glucan. Carbohydrate Polymers. 1994. V. 24 (2). P. 107–111.

31. Ma Zh., Zhang L., Nishiyama Y. et al. The molecular structure and solution conformation of an acidic heteropolysaccharide from *Auricularia auricula-judae*. Biopolymers. 2010. V. 95 (4). DOI: 10.1002/bip.21559

32. Zhang A.-Q., Xiao N.-N., Deng Y.-L. et al. Purification and structural investigation of a water-soluble polysaccharide from *Flammulina velutipes*. Carbohydrate Polymers. 2012. V. 87. P. 2279–2283. DOI: 10.1016/j.carbpol.2011.10.061

33. Zhang A., Deng Y., Sun P. et al. Structural investigation of a novel fucoglucogalactan isolated from fruiting bodies of *Hericium erinaceus*. Journal of Food Biochemistry. 2010. V. 35. P. 451–456. DOI: 10.1016/j.foodchem.2006.11.033

34. Ding X., Feng S., Cao M. et al. Structure characterization of polysaccharide isolated from the fruiting bodies of *Tricholoma matsutake*. Carbohydrate Polymers. 2010. V. 81. P. 942–947. DOI: 10.1016/j.carbpol.2010.04.010

35. Ding X., Hou Y.-L., Hou W.-R. Structure elucidation and antioxidant activity of a novel polysaccharide isolated from *Boletus speciosus* Fors. International Journal of Biological Macromolecules. 2012. V. 50. P. 613–618. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2012.01.021

36. Nie S.-P., Cui S. W., Phillips A. O. et al. Elucidation of the structure of a bioactive hydrophilic polysaccharide from *Cordyceps sinensis* by methylation analysis and NMR spectroscopy. Carbohydrate Polymers. 2011. V. 84. P. 894–899. DOI: 10.1016/j.carbpol.2010.12.033

37. Maity K. K., Patra S., Dey B., et al. A heteropolysaccharide from aqueous extract of an edible mushroom, *Pleurotus ostreatus* cultivar: structural and biological studies. Carbohydrate Research. 2011. V. 346. P. 366–372. DOI: 10.1016/j.carres.2010.10.026

38. Barad A., Mackedenski S., Li W. M. et al. Antiproliferative activity of a purified polysaccharide isolated from the basidiomycete fungus *Paxillus involutus*. Carbohydrate Polymers. 2018. V. 181. P. 923–930. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.11.058

39. Calixto R., Mattos B., Bittencourt V. et al. β -Galactofuranose-containing structures present in the cell wall of the saprophytic fungus *Cladosporium* (*Hormoconis*) *resinae*. Research in Microbiology. 2010. V. 161. P. 720–728. DOI: 10.1016/j.resmic.2010.07.005

40. Bernabe M., Salvachua D., Jimenez-Barbero J. et al. Structures of wall heterogalactomannans isolated from three genera of entomopathogenic fungi. Fungal Biology. 2011. V. 115. P. 862–870. DOI: 10.1016/j.funbio.2011.06.015

41. Komura D. L., Carbonero E. R., Gracher A. H. P. et al. Structure of *Agaricus* spp. fucogalactans and their anti-inflammatory and antinociceptive properties. Bioresource Technology. 2010. V. 101. P. 6192–6199. DOI: 10.1016/j.biortech.2010.01.142

42. Chan G. C. F., Chan W. K., Sze D. M. Y. The effects of β -glucan on human immune and cancer cells. Journal of Hematology and Oncology. 2009. V. 2. P. 25.

43. Bohn J. A., BeMiller J. N. (1→3)- β -D-Glucans as biological response modifiers: A review of structure-functional activity relationships. Carbohydrate Polymers. 1995. V. 28. P. 3–14.

44. Novak M., Vetvicka V. Beta-glucans, history, and the present: Immunomodulatory aspects and mechanisms of action. Journal of Immunotoxicology. 2008. V. 5. P. 47–57.

45. Змитрович И. В., Власенко В. А., Перельгин В. В., Фигурин И. С. Профилактика и лечение рака с использованием сырья «лекарственных грибов»: критика, факты, перспективные проблемы // Формулы Фармации. – 2020. – Т. 2. – № 4. – С. 118–127. DOI: 10.17816/phf55224

46. Brown G. D., Herre J., Williams D. L. Dectin-1 mediates the biological effects of beta-glucans. Journal of Experimental Medicine. 2003. V. 197 (9). P. 1119–1124. DOI: 10.1084/jem.20021890

47. Gross O., Gewies A., Finger K. et al. Card9 controls a non-TLR signaling pathway for innate anti-fungal immunity. *Nature*. 2006. V. 442 (7103). P. 651–656. DOI: 10.1038/nature04926
48. Dennehy K. M., Brown G. D. The role of the β -glucan receptor Dectin-1 in control of fungal infection. *Journal of Leukocyte Biology*. 2007. V. 82 (2). P. 253–258. DOI: 10.1189/jlb.1206753
49. 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. V. 31 (1). P. 13–18. DOI: 10.1248/bpb.31.13
50. Coffelt S. B., Lewis C. E., Naldini L. et al. Elusive identities and overlapping phenotypes of proangiogenic myeloid cells in tumors. *American Journal of Pathology*. 2010. V. 176. P. 1564–1576.
51. Mantovani A. Molecular pathways linking inflammation and cancer. *Current Molecular Medicine*. 2010. V. 10. P. 369–373. DOI: 10.2174/156652410791316968
52. Qian B. Z., Pollard J. W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell*. 2010. V. 141. P. 39–51. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.014
53. Quaranta V., Schmid Michael C. Macrophage-mediated subversion of anti-tumour immunity. *Cells*. 2019. V. 8(7). P. 747. DOI: 10.3390/cells8070747
54. Min L., Luo F., Ding C. et al. Dectin-1 activation by a natural product β -glucan converts immunosuppressive macrophages into an M1-like phenotype. *Journal of Immunology*. 2015. V. 195 (10). P. 5055–5065. DOI: 10.4049/jimmunol.1501158
55. Utomo R. Yu., Herwandhani P., Susidarti R. A. et al. Synthesis and cytotoxic activity of 2,5-bis(4-boronic acid) benzylidene cyclopentanone on HER2-overexpressed cancer cells. *Indonesian Journal of Pharmacy*. 2017. V. 28 (2). P. 74–81. DOI: 10.14499/indonesianjpharm28iss2pp74
56. Ferreira I. G., Pucci M., Venturi G. et al. Glycosylation as a main regulator of growth and death factor receptors signaling. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. V. 19. P. 2–28. DOI: 10.3390/ijms19020580
57. 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. V. 151. P. 264–269. DOI: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135
58. Jin X., Ruiz Beguerier J., Sze D. M. et al. Ganoderma lucidum (Reishi mushroom) for cancer treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012. V. 6. CD 007731. DOI: 10.1002/14651858.CD007731.pub2
59. Zhong L., Yan P., Lam W.C. 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. *Frontiers in Pharmacology*. 2019. DOI: 10.3389/fphar.2019.00703
60. Zmitrovich I. V., Bondartseva M. A., Arefyev S. P. et al. Professor Solomon P. Wasser and Medicinal Mushroom Science with a special attention to the problems of mycotherapy in oncology. *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2022. V. 24 (1). P. 13–26. DOI: 10.1615/IntJMedMushrooms.2021041831

ИНФОРМАЦИЯ 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, iv_zmitrovich@mail.ru

Владимир Вениаминович Перельгин – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой промышленной экологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, vladimir.perelgin@pharminnotech.com

Михаил Владимирович Жариков – магистр кафедры промышленной экологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, zharikov.mihail@pharminnotech.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 01.12.2023 г., одобрена после рецензирования 15.12.2023 г., принята к публикации 30.12.2023 г.

Glucans and heteroglycans of fungi and their potential in cancer immunotherapy

© 2023. Ivan V. Zmitrovich¹, Vladimir V. Perelygin², Mikhail V. Zharikov²

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

²Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Ivan V. Zmitrovich, iv_zmitrovich@mail.ru

ABSTRACT. The present review is devoted to the oncostatic properties of glucans and heteroglycans produced by higher fungi. These are the most pharmacologically promising substances, since they are produced in large quantities both by artificially grown mycelium and fruiting bodies, do not require complex purification methods, are devoid of toxicity, and, having a complex (immune-mediated and direct) effect on tumors, do not require any complex fractionation procedures. The diversity of β -glucans produced by fungi is shown, the main types of these macromolecules are considered (according to the structural features of the macromolecule, the linear and branched forms of β -glucans are distinguished, first of all). Heteroglycans, a more diverse but less studied group of fungal compounds, have also been characterized. The effects of fungal β -glucans and heteroglycans on immune and cancer cells described in the literature are considered. The long and branched chains of these biopolymers, as well as peptides and lipids covalently bound to them, have fragments that are complementary to the binding sites of the surface receptors of the animal cell and thus act as their agonists or antagonists. They are recognized by the receptors of antigen-presenting cells of the immune system as pathogen-associated molecular patterns, what leads to the activation of the cytotoxic component of the immune system; to reduce their tolerogenic and immunosuppressive signaling. Prospects for further study of fungal glucans and heteroglycans are outlined.

KEYWORDS: cancer; cell receptors; dectin stimulation; fungal cell wall; glycobiology; growth factors; immune modulation; immune suppression; pathogen-associated molecular patterns; polysaccharides

REFERENCES

1. Peintner U., Pöder R., Pümpel T. The iceman's fungi. *Mycological Research*. 1998. V. 102. P. 1153–1162.
2. Wasser S. P., Weis A. L. Medicinal properties of substances occurring in higher basidiomycetes mushrooms: current perspectives (review). *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 1999. V. 1. P. 31–62.
3. Wasson V. P., Wasson R. G. *Mushrooms, Russia and history*. Panteon Books, N.Y., 1957.
4. Gregory F. J., Healy E. M., Agersborg H. P. et al. Studies on antitumor substances produced by Basidiomycetes. *Mycologia*. 1966. V. 58. P. 80–90.
5. Komatsu N., Okubo S., Kikumoto S. et al. Host-mediated antitumor action of schizophyllan, a glucan produced by *Schizophyllum commune*. *Gann*. 1969. V. 60 (2). P. 133–144.
6. 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. *J. Pharmacobiol. Dyn.* 1982. V. 5. P. 576–581.
7. Ikekawa T., Saitoh H., Feng W. et al. Antitumor activity of extracts and polysaccharides. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. (Tokyo). 1992. V. 40. P. 1954–1957.
8. Ikekawa T., Uehara N., Maeda Y. et al. Antitumor activity of aqueous extracts of edible mushrooms. *Cancer Research*. 1969. V. 29. P. 734–735.
9. Mizuno T. Development of antitumor polysaccharides from mushroom fungi. *Foods and Food Ingredients Journal of Japan*. 1996. V. 167. P. 69–85.
10. 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 confluent*. *Bioscience. Biotechnology. Biochemistry*. 1992. V. 56. P. 34–41.
11. Mizuno T., Morimoto M., Minato K.I. et al. Polysaccharides from *Agaricus blazei* stimulate lymphocyte T-cell subsets in mice. *Bioscience. Biotechnology. Biochemistry*. 1998. V. 62. P. 434–437.

12. Mizuno T., Ohsawa K., Hagiwara N. et al. Fractionation and characterization of antitumor polysaccharides from Maitake, *Grifola frondosa*. Agricultural and Biological Chemistry. 1986. V. 50. P. 1679–1688.
13. Mizuno T., Yeohui P., Kinoshita T. et al. Antitumor activity and chemical modification of polysaccharides from Niohshimeji mushroom, *Tricholoma giganteum*. Bioscience. Biotechnology. Biochemistry. 1996. V. 60. P. 30–33.
14. 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. (Aphyllophoromycetidae). International Journal of Medicinal Mushrooms. 1999. V. 1. P. 301–316.
15. Chichara G., Hamuro J., Maeda Y. Y. et al. Fractionation and purification of the polysaccharides with marked antitumor activity, especially lentinan, from *Lentinus edodes*. Cancer Research. 1970. V. 30. P. 2776–2781.
16. Tsukagoshi S., Hashimoto Y., Fujii G. et al. Krestin (PSK). Cancer Treatment Reviews. 1984. V. 11. P. 31–55.
17. Hyde K. D., Xu J., Rapior S. et al. The amazing potential of fungi: 50 ways we can exploit fungi industrially. Fungal Diversity. 2019. V. 97. P. 1–136. DOI: 10.1007/s13225-019-00430-9
18. Balandaykin M. E., Zmitrovich I. V. 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. V. 17 (2). P. 95–104. DOI: 10.1615/intjmedmushrooms.v17.i2.10
19. Wasser S. P. Medicinal mushrooms in human clinical studies. Part I. Anticancer, oncoimmunological, and immunomodulatory activities: a review. International Journal of Medicinal Mushrooms. 2017. V. 19 (4). P. 279–317.
20. Zmitrovich I. V., Belova N. V., Balandaykin M. E. et al. Cancer without pharmacological illusions and a niche for mycotherapy (review). International Journal of Medicinal Mushrooms. 2019. V. 21 (2). P. 105–119. DOI: 10.1615/IntJMedMushrooms.2019030047
21. Zmitrovich I. V., Bondartseva M. A., Arefyev S. P. et al. Profiles of little-known medicinal polypores: *Funalia trogii* (Agaricomycetes). International Journal of Medicinal Mushrooms. 2018. V. 20 (7). P. 657–664. DOI: 10.1615/IntJMedMushrooms.2018026564
22. Wasser S.P. Medicinal mushroom science: history, current status, future trends, and unsolved problems. International Journal of Medicinal Mushrooms. 2010. V. 12 (1). P. 1–16.
23. Łowicki D., Czarny A., Mlynarski J. NMR of carbohydrates. Nucl. Magn. Reson. 2013. V. 42. P. 383–419. DOI: 10.1039/9781849737678-00383
24. Gow N. A. R., Latge J. -P., Munro C. A. The fungal cell wall: structure, biosynthesis, and function. Microbiology Spectrum. 2017. V. 5 (3): 1–25. DOI: 10.1128/microbiolspec.FUNK-0035-2016.
25. Synytsya A., Novák M. Structural diversity of fungal glucans. Carbohydrate Polymers. 2013. V. 92. P. 792–809. DOI: 10.1016/j.carbpol.2012.09.077
26. Hoffmann G. C., Simson B. W., Timell T. E. Structure and molecular size of pachyman. Carbohydrate Research. 1971, V. 20: 185–188.
27. Baron M., Gorin P. A. J., Iacomini M. Isolation and identification of a linear (1→3)-linked β -D-glucan and other carbohydrate components of the lichen *Stereocaulon ramulosum* (Sw.) Räscher. Carbohydrate Research. 1988, V. 177. P. 235–239.
28. Tabata K., Ito W., Kojima T. et al. Ultrasonic degradation of schizophyllan, an antitumor polysaccharide produced by *Schizophyllum commune* Fries. Carbohydrate Research. 1981. V. 89. P. 121–135.
29. Ohno N., Adachi Y., Suzuki I. et al. Characterization of the antitumor glucan obtained from liquid-cultured *Grifola frondosa*. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 1986. V. 34. P. 1709–1715.
30. Karácsonyi S., Kuniak L. Polysaccharides of *Pleurotus ostreatus*: Isolation and structure of pleuran, an alkali-insoluble β -glucan. Carbohydrate Polymers. 1994. V. 24 (2). P. 107–111.
31. Ma Zh., Zhang L., Nishiyama Y. et al. The molecular structure and solution conformation of an acidic heteropolysaccharide from *Auricularia auricula-judae*. Biopolymers. 2010. V. 95 (4). DOI: 10.1002/bip.21559
32. Zhang A. -Q., Xiao N. -N., Deng Y. -L. et al. Purification and structural investigation of a water-soluble polysaccharide from *Flammulina velutipes*. Carbohydrate Polymers. 2012. V. 87. P. 2279–2283. DOI: 10.1016/j.carbpol.2011.10.061
33. Zhang A., Deng Y., Sun P. et al. Structural investigation of a novel fucoglucogalactan isolated from fruiting bodies of *Hericium erincaeus*. Journal of Food Biochemistry. 2010. V. 35. P. 451–456. DOI: 10.1016/j.foodchem.2006.11.033
34. Ding X., Feng S., Cao M. et al. Structure characterization of polysaccharide isolated from the fruiting bodies of *Tricholoma matsutake*. Carbohydrate Polymers. 2010. V. 81. P. 942–947. DOI: 10.1016/j.carbpol.2010.04.010
35. Ding X., Hou Y.- L., Hou W. -R. Structure elucidation and antioxidant activity of a novel polysaccharide isolated from *Boletus speciosus* Fors. International Journal of Biological Macromolecules. 2012. V. 50. P. 613–618. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2012.01.021
36. Nie S.-P., Cui S. W., Phillips A. O. et al. Elucidation of the structure of a bioactive hydrophilic polysaccharide from *Cordyceps sinensis* by methylation analysis and NMR spectroscopy. Carbohydrate Polymers. 2011. V. 84. P. 894–899. DOI: 10.1016/j.carbpol.2010.12.033

37. Maity K. K., Patra S., Dey B., et al. A heteropolysaccharide from aqueous extract of an edible mushroom, *Pleurotus ostreatus* cultivar: structural and biological studies. *Carbohydrate Research*. 2011. V. 346. P. 366–372. DOI: 10.1016/j.carres.2010.10.026
38. Barad A., Mackedenski S., Li W. M. et al. Antiproliferative activity of a purified polysaccharide isolated from the basidiomycete fungus *Paxillus involutus*. *Carbohydrate Polymers*. 2018. V. 181. P. 923–930. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.11.058
39. Calixto R., Mattos B., Bittencourt V. et al. β -Galactofuranose-containing structures present in the cell wall of the saprophytic fungus *Cladosporium (Hormoconis) resinae*. *Research in Microbiology*. 2010. V. 161. P. 720–728. DOI: 10.1016/j.resmic.2010.07.005
40. Bernabe M., Salvachua D., Jimenez-Barbero J. et al. Structures of wall heterogalactomannans isolated from three genera of entomopathogenic fungi. *Fungal Biology*. 2011. V. 115. P. 862–870. DOI: 10.1016/j.funbio.2011.06.015
41. Komura D. L., Carbonero E. R., Gracher A. H. P. et al. Structure of *Agaricus* spp. fucogalactans and their anti-inflammatory and antinociceptive properties. *Bioresource Technology*. 2010. V. 101. P. 6192–6199. DOI: 10.1016/j.biortech.2010.01.142
42. Chan G. C. F., Chan W. K., Sze D. M. Y. The effects of β -glucan on human immune and cancer cells. *Journal of Hematology and Oncology*. 2009. V. 2. P. 25.
43. Bohn J. A., BeMiller J. N. (1 \rightarrow 3)- β -D-Glucans as biological response modifiers: A review of structure-functional activity relationships. *Carbohydrate Polymers*. 1995. V. 28. P. 3–14.
44. Novak M., Vetvicka V. Beta-glucans, history, and the present: Immunomodulatory aspects and mechanisms of action. *Journal of Immunotoxicology*. 2008. V. 5. P. 47–57.
45. Zmitrovich I. V., Vlasenko V. A., Perelygin V. V., Figurin I. S. Prevention and treatment of cancer using so-called medicinal mushrooms raw materials: Criticism, facts, and perspectives. *Pharmacy Formulas*. 2020. V. 2. N. 4. P. 118–127. DOI: 10.17816/phf5224. (In Russ).
46. Brown G. D., Herre J., Williams D. L. Dectin-1 mediates the biological effects of beta-glucans. *Journal of Experimental Medicine*. 2003. V. 197 (9). P. 1119–1124. DOI: 10.1084/jem.20021890
47. Gross O., Gewies A., Finger K. et al. Card9 controls a non-TLR signaling pathway for innate anti-fungal immunity. *Nature*. 2006. V. 442 (7103). P. 651–656. DOI: 10.1038/nature04926
48. Dennehy K. M., Brown G. D. The role of the β -glucan receptor Dectin-1 in control of fungal infection. *Journal of Leukocyte Biology*. 2007. V. 82 (2). P. 253–258. DOI: 10.1189/jlb.1206753
49. 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. V. 31 (1). P. 13–18. DOI: 10.1248/bpb.31.13
50. Coffelt S. B., Lewis C. E., Naldini L. et al. Elusive identities and overlapping phenotypes of proangiogenic myeloid cells in tumors. *American Journal of Pathology*. 2010. V. 176. P. 1564–1576.
51. Mantovani A. Molecular pathways linking inflammation and cancer. *Current Molecular Medicine*. 2010. V. 10. P. 369–373. DOI: 10.2174/156652410791316968
52. Qian B. Z., Pollard J. W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell*. 2010. V. 141. P. 39–51. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.014
53. Quaranta V., Schmid Michael C. Macrophage-mediated subversion of anti-tumour immunity. *Cells*. 2019. V. 8(7). P. 747. DOI: 10.3390/cells8070747
54. Min L., Luo F., Ding C. et al. Dectin-1 activation by a natural product β -glucan converts immunosuppressive macrophages into an M1-like phenotype. *Journal of Immunology*. 2015. V. 195 (10). P. 5055–5065. DOI: 10.4049/jimmunol.1501158
55. Utomo R. Yu., Herwandhani P., Susidarti R. A. et al. Synthesis and cytotoxic activity of 2,5-bis(4-boronic acid) benzylidene cyclopentanone on HER2-overexpressed cancer cells. *Indonesian Journal of Pharmacy*. 2017. V. 28 (2). P. 74–81. DOI: 10.14499/indonesianjpharm28iss2pp74
56. Ferreira I. G., Pucci M., Venturi G. et al. Glycosylation as a main regulator of growth and death factor receptors signaling. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. V. 19. P. 2–28. DOI: 10.3390/ijms19020580
57. 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. V. 151. P. 264–269. DOI: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135
58. Jin X., Ruiz Beguerier J., Sze D. M. et al. *Ganoderma lucidum* (Reishi mushroom) for cancer treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012. V. 6. CD 007731. DOI: 10.1002/14651858.CD007731.pub2
59. Zhong L., Yan P., Lam W. C. 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. *Frontiers in Pharmacology*. 2019. DOI: 10.3389/fphar.2019.00703
60. Zmitrovich I. V., Bondartseva M. A., Arefyev S. P. et al. Professor Solomon P. Wasser and Medicinal Mushroom Science with a special attention to the problems of mycotherapy in oncology. *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2022. V. 24 (1). P. 13–26. DOI: 10.1615/IntJMedMushrooms.2021041831

INFORMATION ABOUT THE 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, iv_zmitrovich@mail.ru

Vladimir V. Perelygin – Doctor of Medicine (MD), Professor, Head of the Industrial Ecology Department, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia, vladimir.pereligin@pharminnotech.com

Mikhail V. Zharikov – Master of the Department of Industrial Ecology, St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia, zharikov.mihail@pharminnotech.com

The authors declare no conflicts of interests.

The article was submitted December 01, 2023; approved after reviewing December 15, 2023;
accepted for publication December 30, 2023.