

Біологічна активність глікополімерів базидіальних грибів

О. М. Поліщук, О. Г. Коваленко

Інститут мікробіології та вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України
Вул. Академіка Заболотного, 154, Київ, Україна, 03680

polesua@ukr.net

Проаналізовано літературні дані щодо біологічної активності глікополімерів, одержаних з культуральної рідини, плодових тіл і міцелію базидіальних грибів. Розглянуто структуру та властивості полісахаридів грибів, а також залежність функціонально-біологічної активності від фізико-хімічних характеристик макромолекул. Обговорюються можливості застосування препаратів, отриманих на основі згаданих полісахаридів, для захисту рослин, а також для лікування й профілактики захворювань людини і тварин.

Ключові слова: Basidiomycetes, грибні полісахариди, структура гліканів базидіомицетів, хімічні і біологічні властивості гліканів базидіомицетів.

Вступ. Вищі базидіальні гриби здавна використовують у світовій народній медицині. Особливо широкого розповсюдження їхнє застосування набуло у народній медицині Сходу. Про цілющі властивості грибів відомо ще з часів правління династії Яан у Японії (1280–1368 рр.), коли гриби вважали важливими лікувальними засобами, а зображення їхніх плодових тіл зустрічалися в художній літературі, творах мистецтва, у вигляді прикрас тощо. Згадки про базидіальні гриби як лікувальні засоби зустрічаються також у пам'ятках Європи та Північної Америки, де їх називають мистецькими наростами на деревах [1]. Проте вивчення фармакологічних і медичних властивостей базидіомицетів почалося відносно недавно [2]. У результаті проведених досліджень встановлено, що базидіальні гриби є невичерпним джерелом речовин, які мають лікувальні властивості щодо багаточисельних за-

хворювань [3]. У зв'язку з цим останніми роками помітно зріс інтерес до пошуку та вивчення біологічно активних компонентів базидіальних грибів, а також до створення на основі плодових тіл і продуктів метаболізму грибів харчових добавок і лікарських препаратів. У Китаї вже зареєстровано 270 видів грибів, які мають медичне застосування, причому більш ніж 100 видів використовують у традиційній медицині [4]. Аналіз літератури засвідчує, що на сьогодні в світі найбільшу кількість досліджень проведено з базидіальними грибами родів *Auricularia*, *Flamulina*, *Ganoderma*, *Grifola*, *Hericium*, *Lentinus* (*Lentinula*), *Pleurotus*, *Trametes*, *Coprinus*, *Laetiporus*, *Panus*, *Shizophyllum* та *Tremella*.

На основі екстрагованих з грибів та їхніх культуральних рідин речовин створено препарати, які мають широке застосування як адаптогени та імуностимулятори [5]. Виявлено також здатність грибів до біорегуляції (стабілізації) імунної систе-

ми, підтримки гомеостазу, лікування та попередження пухлин і захворювань серця, стабілізації рівня холестерину в крові, попередження утворення тромбів та регуляції кров'яного тиску [6]. При вивченні хімічної природи функціонально активних компонентів, одержаних з плодових тіл базидіоміцетів, авторами роботи [7] встановлено, що до складу цих речовин входять полісахариди. У подальшій роботі вченими виділено препарати: крестин – з міцелію *Trametes versicolor*, лентинан – з плодових тіл *Lentinus edodes*, шизофілан – з продуктів метаболізму *Schizophyllum commune*. Крім того, з плодових тіл та міцелію грибів екстраговано активні білкові компоненти, такі як порицин з *Poria corticola* та мукопротеїди (кальвацин) із *Calvatia gigantea* [6, 8].

У різних видів грибів біологічно активні вуглеводні полімери різняться між собою. Штами одного й того ж виду базидіоміцетів продукують сполуки з різними структурними та функціональними властивостями. Наприклад, протеоглікан крестин, виділений в Японії з штаму СМ-101 *T. versicolor*, та в Китаї – зі штаму Cov-1 цього ж виду, має різні білкові молекули, зв'язані з полісахаридом [8].

Мета цієї роботи полягає в аналізі літератури, присвяченої вивченню структурно-функціонального різноманіття вуглеводнісних біополімерів (гліканів, глікопротеїнів, протеогліканів), що продукуються базидіоміцетами.

Хімічна будова та біологічна активність гліканів базидіальних грибів. За хімічною структурою полісахариди грибів представлені, в основному, глюканами з різними типами глікозидних зв'язків. У переважній більшості глюкоза має в головному ланцюзі $-(1 \rightarrow 3)-$ чи $-(1 \rightarrow 4)-$ зв'язки або чергування $-(1 \rightarrow 3)-$, $(1 \rightarrow 4)-$ зв'язків з $-(1 \rightarrow 6)-$ зв'язком. Зустрічаються правильні гетероглікани, а також глікопротеїни, які містять у своєму складі вуглеводну та білкову складову. Бічні ланцюги гетерополісахаридів, як правило, приєднані до головного ланцюга через $(1 \rightarrow 6)-$ зв'язки [9].

Відмічено, що протипухлинну активність мають у переважній більшості $-D$ -глюкани – лінійні полімери, мономерами яких є глюкоза або інші D -моносахариди. Залежно від типу основної струк-

турної одиниці полімеру розроблено класифікацію гліканів. Наприклад, структурними одиницями галактанів, фуکانів, ксиланів і мананів є відповідно галактоза, фукоза, ксилоза та маноза [9, 10].

Біологічно активний $-D$ -глюкан має трирядну, правозакручену просторову структуру. Полісахариди з подібними протипухлинними й імуностимулювальними властивостями, виділені з плодових тіл чи міцелію грибів, можуть відрізнитися між собою за структурою, хімічним складом і фізичними характеристиками [11]. Їхня активність може залежати від розміру, форми та ступеня розгалуженості молекули, розчинності у воді тощо. Для прояву протипухлинних властивостей біополімерам необхідно, щоб молекули у головному ланцюгу з'єднувалися між собою $-(1 \rightarrow 3)-$ зв'язками, а в бічних ланцюгах – $-(1 \rightarrow 6)-$ зв'язками. У $-D$ -гліканів, у яких в головному ланцюгу переважають $(1 \rightarrow 6)-$ зв'язки, активність менша. Однак цікаво, що високомолекулярні глікани активніші за глікани з низькою молекулярною масою (м. м.) [12, 13]. Крім того, вища протипухлинна активність характерна для полісахаридів, виділених з плодових тіл грибів, аніж з міцелію. Це також може залежати від складу поживного середовища та умов культивування останнього.

Протипухлинні властивості знайдено також у сполук з дещо іншою структурою, зокрема, гетерогліканів, $-D$ -глікопротеїнів, $-D$ -мано- $-D$ -глюканів, $-D$ -глікопротеїнів та комплексів білків з гетерогліканами [14].

Наявність третинної структури у триланцюговій молекулі грибних $-(1 \rightarrow 3)-$ гліканів є необхідною умовою для прояву імуномодуючих та інших біологічних і фармакологічних властивостей макромолекул, наприклад, для впливу на азотно-кислий синтез макрофагів та активацію G -фактора. Так, при денатурації до первинної структури диметилсульфоксидом, сечовиною чи $NaOH$ макромолекули лентинану його імуностимулювальні властивості втрачаються, а протипухлинні – знижуються у відповідності до ступеня денатурації [15]. Тобто для імуномодуючої активності важлива не послідовність моносахаридів у вуглеводному ланцюзі, а наявність третинної структури та гідрофільних груп на поверхні молекули.

Найдослідженішою є хімічна будова полісахаридів, виділених з плодових тіл і міцелію *L. edodes* (лентинан) [16] та *S. commune* (шизофілан) [17]. Якісний аналіз полісахаридів показав, що вони містять глюкозу, галактозу та манозу, для їхньої структури характерними є глюкани, глюкоза яких поєднана (1-3)- або (1-4)-глікозидними зв'язками. Наприклад, лентинан, м. м. якого становить 950–1050 кДа, представлений α -1,3-D-глюканом з розгалуженою структурою. Через кожні п'ять залишків глюкози у позиції C₆ від основного ланцюга відходять по два глюкопіранозних залишки, які приєднані α -1,6-глюкозидними зв'язками [16]. Деякі бічні ланцюги представлені поодинокими залишками глюкози у положенні C₆ [18].

Результати, які підтверджують кореляцію між протипухлинною активністю та конфігурацією триланцюгової структури гліканів, одержано також при дослідженні шизофілану. Зразки полісахаридів мали різну м. м., значення якої знаходилися в діапазоні від $5 \cdot 10^3$ до $1,3 \cdot 10^5$ Да. При вивченні їхньої здатності пригнічувати розвиток Саркоми 180 у мишей встановлено, що високий рівень протипухлинної активності характерний для зразків з м. м. вище $9 \cdot 10^4$ Да. Препарати з м. м., нижчою за 10^4 Да, менше або взагалі не інгібують розвиток пухлин. Дослідження конформації молекул шизофілану у водному розчині показало, що сполуки з м. м. вище $9 \cdot 10^4$ Да представлені правозакрученою потрійною спіраллю, а молекули, у яких м. м. нижча, в розчині мають конформацію потрійної спіралі, серед них зустрічаються поодинокі ланцюги. Молекулярна маса потрійних ланцюгів становить $5 \cdot 10^3$ Да, що підтверджує залежність здатності пригнічувати пухлини від величини молекули з потрійною спіраллю [17].

Проте така властивість, як індукція синтезу α -інтерферону та колонієстимулювального фактора, не залежить від структури молекули і характерна для α -конфігурації молекул. Встановлено, що вона обумовлена не третинною структурою молекули, а наявністю α -(1-3)-глікозидного зв'язку у вуглеводному ланцюзі. На відміну від α -(1-3)-гліканів, лікарські властивості яких проявляються за умови, що їхня м. м. знаходиться в межах 500–2000 кДа, для α -(1-3)-глюкуроноксилманана-

ну, виділеного з желейних грибів, залежності від молекулярної маси не спостерігається [19]. Кислий глюкуроноксилманан, отриманий з плодових тіл *Tremella fuciformis*, має лівозакручену тривимірну структуру основного ланцюга [20]. Так, Гао та ін. виявили, що всі фракції з м. м. від 1 до 53 кДа, виділені кислотним гідролізом з плодових тіл гриба *T. fuciformis*, індукують синтез інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) подібно до негідролізованих фракцій [21]. З культуральної рідини *T. mesenterica* одержано полісахарид, у якого головний ланцюг глікозилований ксилозою і глюкуроною кислотою і представлений α -(1-3)-зв'язаною D-манозою [22].

Серед грибних полісахаридів зустрічаються як гомополісахариди, виділені головним чином водною екстракцією, так і гетерополісахариди, до складу яких входить ксилоза, маноза, галактоза та уронові кислоти. Останні екстрагують з водного розчину висолюванням та обробкою лугом [23].

Крім протипухлинної та імуностимулювальної активностей, характерних для певних видів гліканів, існують полісахариди з широким спектром інших біологічних ознак. Наприклад, рід *Inonotus*, зокрема *I. obliquus* (чага), є відомим продуцентом речовин з різнобічними лікувальними властивостями. З плодових тіл, склеротій та міцелію *I. obliquus* виділено біологічно активні глікопротеїни, на основі яких створено препарат Біфунгін, що застосовується як оздоровчий і загальнозміцнювальний засіб [24, 25].

Інший вид цього роду, *I. levis*, продукує значну кількість екзополісахаридів, що мають різні фармакологічні властивості [25]. Аналізом моносахаридного складу полісахаридів, отриманих з культуральної рідини, визначено, що вони містять фукозу, ксилозу, галактозу, манозу, глюкозу та метилгалактозу. За допомогою аніонообмінної хроматографії встановлено, що екстракт містить у своєму складі два полісахариди – галактан і манан. Молекулярна маса галактану становить близько 5000 Да, а манану – більш як 15000 Да. Галактан в основній частині молекули є лінійним ланцюгом (1-6)-зв'язаних α -галактопіранозних залишків галактози, нерегулярно метильованих у третьому положенні атома кисню. За хімічною структурою манан є α -(1-6)-зв'язаною манопіранозою у головному ланцюгу та

-(1-2)-манопіранозою – у бічних ланцюгах. Білків і ліпідів у складі полісахариду не виявлено [26].

Водною екстракцією з міцелію гриба *L. edodes* виділено полісахаридний препарат KS-2, який за хімічною природою є β -глікопротеїном, що містить такі амінокислоти, як серин, треонін, аланін і пролін. Водні екстракти з міцелію та культуральної рідини вміщують полісахариди, до складу яких входить глюкоза, галактоза, ксилоза, арабіноза, маноза та фруктоза. Одержані з міцелію препарати складаються також з похідних нуклеїнових кислот, вітамінів групи B та ергостеролу [27].

З міцелію *T. (Coriolus) versicolor* виділено глікопротеїн K (PSK), який містить 62 % полісахариду та 38 % білка [19, 28]. Полісахарид PSK представлений β -(1-3), (1-4)-глюканом, бічні ланцюги якого приєднуються до головного β -(1-3)-зв'язком. Полісахаридна частина складається з глюкози та незначної кількості галактози, манози, ксилози і фукози. Білкова частина молекули багата на аспарагінову та глютамінову амінокислоти, валін і лейцин. Полісахаридна й білкова частини поєднані між собою O-глікозидними зв'язками між залишками серину або треоніну білка та OH-групами вуглеводів і N-глікозидними зв'язками – між аспарагіновою кислотою та OH-групами глюкози. Молекулярна маса полісахариду становить 94000–100000 Да. Препарат має значну біологічну цінність як інгібітор деяких видів пухлин людини [13, 27, 28].

Крім PSK (крестин), з міцелію *T. versicolor* виділено глікопротеїн PSP (вперше одержаний із штаму COU-1). За хімічною будовою PSP відрізняється від PSK. За допомогою якісного аналізу встановлено, що, крім фукози, він містить арабінозу та рамнозу. Полісахаридний ланцюг представлений β -глюканом, молекули глюкози в якому поєднані (1-4)-, (1-3)- та (1-2)-глікозидними зв'язками. Молекулярна маса його дорівнює приблизно 100000 Да [27].

Тобто функціонально активні глікополімери, що продукуються базидиміцетами, належать переважно до глюканів різної будови та глікопротеїнів. Вони мають подібний вплив на організм людини та його захисні функції. Первинна структура гліканів, імовірно, не є визначальною в їхній біологічній ак-

тивності, важливішим у ній є утворення вищих конформаційних структур, які й обумовлюють біологічні властивості глікополімерів.

Дані щодо біологічної активності продуктів, одержаних з базидіальних грибів, узагальнено в таблиці.

Типи біологічної активності гліканів. *Протипухлинна активність гліканів.* Протипухлинну активність базидіальних грибів вперше продемонстровано авторами [25], які випробували екстракти з плодових тіл *Boletus edulis* та інших видів *Homobasidiomycetes* для лікування мишей, уражених Саркомою 180 [29]. У 1958 р. з плодових тіл гриба *C. gigantean*, який широко використовувався у народній медицині, виділено препарат кальвацін. Даний препарат вивчено за лабораторних умов на різних моделях як протипухлинний засіб. У культурі клітин HeLa він проявив інгібуючу активність проти багатьох типів експериментальних пухлин: Саркоми 180, аденокарциноми молочної залози 755, лейкемії L-1210 [27]. При подальшому вивченні екстрактів, одержаних з базидіальних грибів, було перевірено більше 7000 культур та отримано препарати, у яких знайдено активності проти карциноми Ерліха, Саркоми 180, раку молочної залози, лейкемії [3, 5, 11].

Таким чином, у процесі досліджень вищих грибів як потипухлинних засобів знайдено близько 650 видів *Basidiomycetes*, що мають протипухлинну активність, зокрема, порядків *Auriculariales*, *Tremellales*, *Polyporales*, родин *Gasteromycetidae*, *Agaricomycetidae* та ін.

У клінічних дослідженнях найактивнішими інгібіторами пухлин виявилися лентинан, виділений з *L. edodes*, D-фракції з *Grifola frondosa*, шизофілан (SPG) з *S. commune*, крестин та глікопротеїн PSP з *T. versicolor*. Лентинан, шизофілан та PSK на сьогодні у Японії використовують як офіційні препарати для лікування пухлин. За своєю хімічною будовою вони є β -D-глюканами (β -D-глікопротеїнами).

Полісахариди, що продукуються грибами, не знищують пухлинних клітин безпосередньо. Їхній протипухлинний ефект обумовлений активацією імунної системи хазяїна. Зазначені речовини не завдають шкоди організму, а навпаки, допомагають

Біологічна активність продуктів метаболізму базидіальних грибів

Продукт	Культура	Препарат	Біологічна активність	Джерело
<i>Ganoderma lucidum</i>	Плодові тіла	-глюкан	Протипухлинна, ліпохолестеричний ефект	[1, 13]
	Міцелій	Ганодеран	Протипухлинна, антивірусна	[2, 54, 55]
<i>Ganoderma preifferi</i>	Міцелій	Ганоміцин	Пригнічує ріст бактерій	[44]
<i>Grifora frondosa</i>	Плодові тіла, міцелій, культуральна рідина	-(1-3)-D-глюкан	Протипухлинна, підсилює продукування ІЛ-1, ІЛ-6 та TNF- α , антигерпетична активність, пригнічує репродукцію вірусу гепатиту В, протимікробна дія	[32, 53, 59]
<i>Tremella fuciformis</i>	Плодові тіла	Водний екстракт	Загальнооздоровча, підвищує опірність організму, зменшує розмір тромбів, знижує кров'яний тиск	[42]
<i>Tremella mesenterica</i>	Культуральна рідина	Спиртовий екстракт	Загальнооздоровча, підсилює імунну відповідь, антифітовірусна активність	[2, 61]
<i>Trametes (Coriolus) versicolor</i>	Плодові тіла	PSP, PSK (протеоглікан крестин)	Лікує хронічні хвороби, імуномодулятор, протипухлинна дія	[8, 37]
<i>Lampteromyces japonicus</i>	Плодові тіла	Водний екстракт	Інгібує карциному Ерліха, Саркому 180, рак молочної залози, лейкемії	[11]
<i>Pleurotus ostreatus</i>	Плодові тіла	Ловастатин	Інгібує карциному Ерліха, знижує рівень холестеролу	[11]
	Міцелій	Спиртовий екстракт	Пригнічує ріст бактерій та грибів	[48]
<i>Lentinus edodes</i>	Плодові тіла, міцелій	Лентинан	Протипухлинна, імуномодулююча, антивірусна	[27]
	Культуральна рідина	Кортинелін	Антибіотична дія, пригнічує агрегацію тромбоцитів	[45, 46, 56]
		Еритаденін	Знижує рівень холестеролу	[39]
<i>Schizophyllum commune</i>	Культуральна рідина	Крестин, -D-глікопротеїн	Протипухлинна, стимулює продукування -ІФН	[17]
<i>Agaricus blazei</i>	Плодові тіла	Водний екстракт, спиртовий екстракт	Антивірусна	[50–52]
<i>Inonotus hispidus</i>	Плодові тіла	Гісполон, гіспидин	Антивірусна	[57]
<i>Russula paludosa</i>	Плодові тіла	Водний екстракт	Антивірусна	[58]
<i>Agrocybe aegerita</i>	Плодові тіла	Водний екстракт	Антифітовірусна	[60]

йому адаптуватися до змін навколишнього середовища та стресів, підтримуючи всі головні його системи, зокрема, нервову, гормональну та імунну [27].

Механізм протипухлинної та імуномодулюючої дії. Протипухлинна дія грибних полісахаридів ґрунтується на активації тимус-залежного механізму імунної відповіді. Про це свідчить при-

гнічення антиканцерогенної дії лентинану та інших полісахаридів за присутності інгібіторів макрофагів. Отже, після специфічного упізнання пухлинних клітин полісахариди впливають безпосередньо на попередники Т-клітин та на активність синтезу макрофагами цитокінів. Грибні глікани відомі також як стимулятори синтезу природних кілерів, Е-клітин, В-клітин та залежної від імунної відповіді макрофагів.

Так, лентинан в організмі, що має пухлину, здатний відновлювати активність Т-клітин до нормального стану та призводить до повної активації гуморального імунітету [30]. Встановлено, що цей полісахарид індукує швидкість проходження нейтрофілів, еозинофілів та гранулоцитів до мішені, підсилює секреторні властивості активного кисню і продукування цитокінів макрофагами. Крім того, лентинан підвищує цитотоксичність макрофагів щодо метастазів, стимулює нормальний та альтернативний шляхи системи комплементу і сприяє розщепленню С3 до С3а та С3b, покращуючи функціональність макрофагів [30]. Діючи на активність макрофагів, лентинан підвищує вміст у крові таких речовин, як фактор індукції гострофазних білків, фактор індукції інтерлейкіну 1, ІЛ-3 та колонієстимулювальний фактор. Лентинан індукує активність різноманітних типів протипухлинних ефекторних клітин, зокрема Т-кілерів, натуральних кілерів, цитотоксичних макрофагів, які можуть впливати на клітини мішені. Показано, що лентинан підвищує чутливість тимоцитів до ІЛ-2 і сприйнятливість нормальних кілерів до фактора активації та ІЛ-2 [18].

Здатність рецептора комплементу типу 3 (CR3, відомого також як Mac-1, CD11b/CD18 чи як $\alpha_M \beta_2$ -інтегрин) упізнавати β -глюкани наводить на думку, що він є головним β -глюкановим рецептором на лейкоцитах, який обумовлює всі імуномодуючі ефекти цих вуглеводів [31]. Коли фагоцити CR3 приєднуються до іС3b на оболонці бактерії чи дріжджів, запускається фагоцитоз або цитотоксична дегрануляція, оскільки відбувається одночасне упізнання іС3b через сайт зв'язування І-домену CD11b і специфічних мікробних полісахаридів через лектиновий сайт, розміщений на COOH-кінці І-домену. Проте коли фагоцити чи природні кілери

(NK) CR3 зв'язуються з іС3b на еритроцитах або клітинах пухлин, що призводить до зменшення кількості CR3-сайтів для приєднання полісахаридів до мембрани, то лізису клітин чи цитотоксичних ефектів не спостерігається.

Цитотоксичність нейтрофілів, макрофагів і CR3 рецепторів клітин NK для пухлинної тканини досягається первинним контактом лімфоцита з β -глюканом, що пригнічує природну стійкість клітин пухлини [31]. Активація цитотоксичності природних кілерів CR3, підданих впливу β -глюкану в організмі з іС3b-опсонізованими пухлинами, супроводжується секрецією фактора некрозу пухлин (TNF- α), інтерферону (ІФН- γ), ІФН- α та ІЛ-6 [31]. Крім того, встановлено, що зв'язування ліганда, який знаходиться на поверхні пухлинних клітин, з β -глюкановим рецептором стимулює активацію ядерного фактора В (NF- κ B) у мієлогенних клітинах лейкемії людини U-937 [31].

Багато грибних і дріжджових гліканів здатні стимулювати систему мононуклеарного фагоцитозу (макрофаги, моноцити) та деякі лімфоцити (NK) до продукування інтерферонів та інтерлейкінів, тобто систему, яка належить до першого рівня захисту клітин. Успіх у виявленні інфікованих чи трансформованих клітин забезпечує повноцінну гуморальну і клітинну імунну відповідь. Наприклад, обробка мононуклеарних клітин периферичної крові водним екстрактом з плодів тіл *L. edodes* призводить до зростання рівня TNF- α , ІЛ-1, ІЛ-10 та ІЛ-12 [30].

Виділений з *G. frondosa* β -(1-3)-D-глюкан підсилює продукування ІЛ-1, ІЛ-6 та TNF- α в культурі клітин макрофагів RAW 264.7. D-фракція β -глюкану значно підвищує експресію TNF- α нормальними кілерами, ІЛ-12 – макрофагами, ІФН- γ – Т-клітинами, ІФН, ІЛ-12p70 та ІЛ-18 – клітинами селезінки і лімфовузлами [32].

Шизофілан, ізольований з культуральної рідини *S. commune*, стимулює продукування ІФН та ІЛ-8 у культурі клітин PBMC. Модифікований до одноланцюгової конформації шизофілан індукує утворення TNF- α та ІЛ-8 у культурі клітин моноцитів людини U-937 та TNF- α – у PBMC [17].

Водний екстракт PSP значно підвищує продукування ІЛ-1 та ІЛ-6, але суттєво знижує синтез

ІЛ-8 у культурі промієлоцитів людини HL-60. Так, введення препарату в організм мишей обумовлює збільшення концентрації Т-лімфоцитів втричі. PSP також індукуює синтез ІФН, причому значно інтенсивніше -ІФН, ніж ІФН. PSK стимулює утворення ІЛ-1 у культурі РВМС набагато суттєвіше, ніж TNF [31]. Більша частина ІЛ-1 акумулюється у клітинах, а не в поживному середовищі, тоді як ІЛ-1 знаходиться як у культуральній рідині, так і в клітинах. В організмі, ураженому пухлиною, лентинан здатний відновлювати активність Т-клітин до нормального рівня та обумовлює повне відновлення гуморальної системи. PSK має подібний ефект [19]. Імуномодуюча активність даних полісахаридів може бути пов'язана з їхнім впливом на гормональні фактори, що беруть участь у розвитку пухлин, причому така активність значно пригнічується при введенні тироксину чи гідрокортизону.

Полісахариди здатні відновлювати пухлиноспецифічну антигензалежну гіперчутливість організму [33]. Введення PSP в організм мишей з прищепленою Саркомою 180 значно покращує загальний стан організму. Так, встановлено, що даний препарат запобігає атрофії тимусу і підвищує кількість гемолізину, ІgG та комплементу С3.

Екстракти міцелію *G. lucidum* при ін'єкуванні мишей з Т-лімфою значно пригнічують ріст пухлини та продовжують життя уражених тварин [34]. При вивченні очищених полісахаридів, одержаних з міцелію і плодових тіл цього гриба, визначено, що їхня активність обумовлена здатністю гальмувати ріст пухлин у мишей: пухлину Са755 – на 88 %, Саркому 180 – на 71 %, Т-лімфому – на 79 % [35]. У дослідах на пацюках виявлено, що препарати, одержані з плодових тіл і міцелію *G. frondosa* [36] і *T. versicolor* [8], також мають інгібуючі властивості щодо різних типів пухлин. Значний протипухлинний ефект притаманний полісахариду, виділеному з плодових тіл, міцелію та культуральної рідини грибів роду *Tremella* [37]. Механізм протипухлинної дії обумовлений стимуляцією імунної системи.

Встановлено, що препарат збільшує фагоцитоз інтраперитонеальних макрофагів мишей відносно червоних кров'яних тілець курчат. Крім того, полісахарид активує діяльність червоного кісткового мозку, нормалізує рівень проліферації лімфо-

цитів, а також підвищує рівень продукування ІЛ-2 у старіючих мишей до рівня молодих. Тобто полісахариди з грибів роду *Tremella* мають імуномодулювальні та імуновідновлювальні властивості. Це досить важливо, оскільки подібні препарати здатні поновлювати функції імунної системи при різноманітних стресах організму та при імунодефіцитах, зокрема, при синдромі набутого імунодефіциту (СНІД).

Гіполіпідемічна активність. У багатьох грибів виявлено здатність знижувати рівень холестерину в крові. Встановлено, що додавання сухого порошку з плодових тіл гриба *P. ostreatus* до їжі пацюків зменшує рівень холестеролу у сироватці крові та печінці тварин [38]. При вивченні механізму дії даного препарату знайдено, що він пригнічує синтез холестерину (у тому числі за рахунок дії ловастати-ну – інгібітора синтезу мевалонової кислоти), здатний адсорбувати його молекули і, можливо, активує лецитинхолестеролацитилтрансферазу, яка прискорює подальші перетворення холестеролу.

На противагу цьому, екстракт із *L. edodes* знижує концентрацію вільного холестеролу в плазмі крові внаслідок прискорення акумуляції його у печінці та видаленні з кровообігу [39]. Даний ефект пов'язаний з еритаденіном, одержаним з плодових тіл гриба: він активує прискорення розпаду холестеролу й видалення його з крові. Відомо, що еритаденін зменшує рівень холестеролу та ліпідів у крові тварин. Додавання його до їжі тварин протягом семи днів призводить до зниження рівня холестеролу на 25 %, що є ефективнішим, ніж при застосуванні дієти. З плодових тіл гриба *Aspergillus terreus* виділено мевінолін, який є інгібітором ферменту, що бере участь у ранніх етапах синтезу холестеролу [37, 40].

Подібні результати отримано при дослідженні сухого порошку з плодових тіл *G. lucidum*, який додавали до їжі тваринам. Встановлено, що він має ліпохолестеричний ефект, тобто знижує рівень холестерину у складі атерогенних ліпопротеїдів [34, 41]. Гіпохолестеричний ефект *G. lucidum* виявлено при перевірці *in vitro*, *ex vivo* та на моделях тварин хом'яків і свиней. Активність його пов'язують з похідним ланостеролу, здатним знижувати синтез холестеролу, а саме: інгібувати перетворення 24,

25-дегідроланостеролу до холестеролу та опосередковано пригнічувати активність 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА (HMG-CoA) редуктази [41]. Даний ефект грибів дає підставу зробити висновки щодо можливості застосування продуктів метаболізму грибів для профілактики атеросклерозу та зниження ризику серцево-судинних захворювань.

Вплив на кров'яний тиск. Встановлено, що, крім гіпохолестеричного ефекту, метаболіти грибів можуть регулювати кров'яний тиск. Дану активність відмічено як при гіпертонії, так і при гіпотонії, вона характерна для грибів роду *Pleurotus*, а також для *G. frondosa*, *L. edodes*, *Polyporus confluens*, *G. lucidum* [2, 3, 36]. Механізми дії різних препаратів, виділених з грибів, різняться між собою. Зокрема, екстракти із *L. edodes* пригнічують аглютинацію тромбоцитів і, таким чином, мають протитромбінову активність. Полісахариди, виділені з *T. fuciformis*, зменшують розмір тромбів, пригнічують адгезію тромбоцитів, знижують в'язкість крові та мають позитивний вплив на коагуляційні характеристики крові тварин [42]. Подібну дію має глікопротеїн, одержаний з міцелію при глибинному культивуванні *Trametes* sp., *in vitro* та на моделі тварин [37]. Препарати з *Armillariella mellea* здатні зменшувати частоту серцебиття, периферичний та серцевий опір судин [43].

Антибактеріальна активність. Для сполук, одержаних з культуральної рідини, міцелію і плодових тіл грибів, характерна антивірусна, антибактеріальна та антифунгальна активність. За сучасного стану хіміотерапії, особливо в результаті виникнення стійких до лікувальних препаратів штамів патогенів, цей тип активності грибних метаболітів викликає значний інтерес у дослідників.

З міцелію *Ganoderma preifferi* виділено ганоміцин, який пригнічує розвиток метицилін-резистентного *Staphylococcus aureus* та деяких інших мікроорганізмів [44]. З плодових тіл *L. edodes* отримано препарат кортинелін, який виявив антибіотичну активність проти *Candida albicans*, *S. aureus* та *Bacillus subtilis* [45]. У досліджах *in vitro* також знайдено, що екстракти міцелію цього гриба пригнічують ріст фітопатогенних бактерій (*P. syringae* pv. *glycinea*, *P. syringae* pv. *tabaci*, *X. campestris* pv. *glycines*, *Erwinia amylovora*, *Ralstonia solanacearum*,

Cflaccumfaciens pv. *flaccumfaciens*) та збудників, які уражують продукти харчування й людину (*B. cereus*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium*, *S. aureus*) [8, 46]. При додаванні екстракту міцелію даного гриба до середовища, на якому вирощують саджанці томатів і квасолі, встановлено, що дослідні рослини на відміну від контрольних не мали симптомів бактеріальної гнилі [46], обумовленої *R. solanacearum* чи *Curto-bacterium flaccumfaciens* pv. *flaccumfaciens*. Причому ознаки хвороби не виявлялися протягом 40 діб. Дані результати вказують на можливу наявність у міцелії гриба антибіотичних речовин.

Дослідження антибактеріальних та антифунгальних властивостей екстрактів міцелію і фільтратів культуральної рідини різних штамів *L. edodes* показало, що вони здатні пригнічувати ріст грампозитивних і грамнегативних бактерій, дріжджів та міцеліальних грибів. Активність гриба штамоспецифічна.

Серед тестованих бактерій створені препарати мали інгібуючу активність щодо *B. subtilis*, *B. cereus* subsp. *mycoides*, *C. albicans*, *A. niger*, а при додаванні спиртових екстрактів культуральної рідини до поживного середовища, на якому вирощували бактерії та гриби, пригнічували розвиток *T. harzianum*. Активними компонентами зазначених препаратів були лентинаміцин та еритаденін, причому вища антибіотична активність характерна для лентинаміцину [47].

Антибактеріальні властивості, зокрема, по відношенню до *C. albicans*, мали також речовини, виділені з плодових тіл *L. edodes*. При додаванні їх у поживне середовище для культивування мікроорганізмів кількість колонієутворюючих одиниць *E. coli* O-114, *S. aureus* і *St. faecalis* була помітно зниженою [34]. Лентинан також пригнічує розвиток *Mycobacterium tuberculosis* та *Listeria monocytogenes* [30].

Продукти, одержані з міцелію *P. ostreatus* (Jacq.:Fr) Kumm, знижували ріст *A. niger* та пліснявих грибів [48].

Полісахарид PSK з *T. versicolor* пригнічував ріст *C. albicans*, а в досліджах *in vivo* крестин значно підвищував опірність мишей до таких мікроорганізмів, як *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*,

C. albicans, *Klebsiella pneumoniae*, *M. leprae*, *L. monocytogenes*, *Serratia marcescens*, *St. pneumoniae*, *Bacteroides fragilis*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus* [8]. Механізм антимікробної дії базується на активації бактерицидних властивостей поліморфонуклеарів, а також на індукції протимікробних цитокінів (фактор некрозу пухлин та ІЛ-1). Подібний ефект виявлено у водних екстрактів з плодкових тіл *G. frondosa* та *Lepista nuda*. Відмічено, що симптоми хронічної дріжджової інфекції у жінок суттєво пом'якшувалися після щоденного застосування препаратів [49].

Антивірусна активність. Полісахариди, що продукуються грибами *Basidiomycetes*, здатні пригнічувати розвиток вірусних інфекцій. Таку активність виявлено у багатьох видів грибів. Механізм антивірусного ефекту може полягати у перешкоджанні адсорбції вірусної частки на клітину, блокуванні вірусних ферментів та синтезу нуклеїнових кислот вірусів, а також у підвищенні імунітету організму. На сьогодні основні дослідження проведено на моделі вірусів, відомих як збудники опортуністичних інфекцій у хворих на СНІД, а також патогенів, широко розповсюджених серед людей і тварин.

Так, водний екстракт *A. blazei* інгібує розвиток вірусу простого герпесу людини 1-го типу (ВПГ-1) та герпесу овець. Даний препарат у концентрації 50 та 100 мкг/мл пригнічує розвиток патогену в клітині на 78 %. Відсоток інгібування був вищим при обробці вірусу препаратом до інфікування клітин, тобто речовина мала вищу віруліцидну активність, що свідчить про вплив її на поверхневі білки вірусу та на його адсорбцію на клітині. Окрім того, даний препарат проявив також терапевтичну активність, що вказує і на його участь у пригніченні пізніших стадій реплікації вірусу [50].

Водний і спиртовий екстракти *A. blazei* інгібують цитопатичну дію вірусу західного енцефаліту коней і ВПГ у культурі клітин Vero, причому спиртовий екстракт має більшу активність, ніж водний [51]. Зазначені полісахаридні препарати пригнічують також розвиток поліовірусу 1-го типу у культурі клітини Нер-2. Досліджувані речовини виявилися активними при обробці клітин після ураження вірусом, але не мали віруліцидної дії, тобто не

впливали на адсорбцію вірусу, а пригнічували ранні стадії його реплікації [52].

Антигерпетичну активність знайдено у білка, виділеного з плодкових тіл *G. frondosa*. Препарат інгібував реплікацію вірусу *in vitro* та значно знижував продукування патогену при місцевому застосуванні [53]. Продукти, виділені з міцелію *G. lucidum*, інгібують розвиток ВПГ у культурі клітин. Механізм дії препаратів полягає у перешкоджанні адсорбції вірусу на клітині завдяки блокуванню як клітинних, так і вірусних рецепторів [54]. Лікування водним екстрактом з плодкових тіл *G. lucidum* пацієнтів, уражених вітряною віспою, значно пом'якшувало перебіг хвороби та скорочувало термін захворювання [55].

Водорозчинні сполуки, виділені з міцелію *L. edodes* (штамів jLs і jLs-18), проявляли антивірусні та імунomodуючі властивості. Антивірусний ефект ґрунтується на пригніченні дозрівання віріонів у клітині, що встановлено на моделі ВПГ [27] як *in vitro*, так і *in vivo*. Крім того, лентинан демонструє антивірусну активність проти вірусу везикулярного стоматиту, енцефаліту, вірусу Абельсона, аденовірусу 12-го типу, стимулює стійкість мишей до респіраторної інфекції та вірусу грипу типу А [27]. Даний препарат пригнічує також розвиток вірусу імунodefіциту людини. При проведенні хіміотерапії культури Т-лімфоцитів людей азотимідом, який застосовували окремо та в комбінації з лентинаном, встановлено, що при поєднанні азотимідину з полісахаридом у процесі терапії хворих відсоток уражених Т-клітин знижується інтенсивніше, ніж при застосуванні азотимідину окремо. Механізм дії лентинану та його сульфатованих похідних, що також виявили антивірусну активність, полягає у пригніченні реплікації ВІЛ та перешкоджанні адсорбції віріонів на клітинах [56].

Спиртові екстракти з плодкових тіл *I. hispidus*, гісполон і гіспидин демонстрували антивірусну активність стосовно грипу типів А та В у культурі курячих ембріонів [57]. Водний екстракт *Russula paludosa* пригнічував активність ВІЛ-1 на 97,6 % у концентрації 1 мг/мл [58]. Преперати, одержані з культуральної рідини *L. edodes*, інгібують розвиток ВІЛ у культурі клітин МТ-4. Причому препарат,

одержаний осадженням етанолом, має нижчу активність, ніж екстракт культуральної рідини гриба. Показано, що дані речовини блокують початкову стадію репродукції вірусу [56]. D-фракція, отримана з *G. fondosa*, знижувала репродукцію вірусу гепатиту В. При застосуванні її у поєднанні з інтерфероном активність обох речовин значно підвищувалася. Тобто дана речовина має синергічний ефект відносно дії ІФН, що дозволяє використовувати комплексний препарат для лікування хронічного гепатиту В [59].

Отже, багаточисельними дослідженнями встановлено, що полісахариди та глікопротеїни базидіальних грибів здатні пригнічувати активність вірусів людини і тварин. Лише нещодавно [60] виявлено, що подібні речовини можуть інгібувати віруси рослин. Зокрема, лектин, виділений водною екстракцією з плодів *Agrocybe aegerita*, затримує розвиток ВТМ-інфекції у рослинах *Nicotiana glutinosa*. При застосуванні його концентрації 50 мкг/мл ступінь інгібування кількості некротичних станів становить 62,5 %, а при концентрації 200 мкг/мл – 84,3 %. Механізм антивірусної дії полягає у перешкоджанні процесу інфікування рослинної клітини за рахунок прикріплення лектину до вірусної частки.

Дослідження антифетовірусних властивостей полісахариду глюкуроноксиломанану (ГКМ), виділеного з культуральної рідини *T. mesenterica*, показало, що даний глікан може пригнічувати ВТМ-інфекцію у рослин тютюну та дурману [61]. Активність полісахариду при додаванні його до суспензії вірусу була нижчою, ніж при введенні у міжклітинний простір листка.

Викладені результати засвідчують, що ГКМ впливає як на вірус до інфікування, так і на процеси, що протікають безпосередньо в клітині. Зокрема, полісахарид може пригнічувати репродукцію вірусу та індукувати стійкість рослин *de novo*, про що свідчить чутливість такої дії до інгібітора транскрипції РНК на матриці ДНК актиноміцину Д [62].

Антиалергічна активність. Крім імуностимулювальної дії, грибні екстракти здатні інгібувати активність імунної системи, що може бути використане для лікування алергій. При додаванні до

їжі мишей сухих спиртових екстрактів плодів *Hypsizygus marmoreus*, *Flammulina velutipes*, *Philiota nameko*, *P. eryngii* прояви алергії зникали [63]. Протиалергічну дію виявлено також у деяких компонентів *G. lucidum*. Так, ганодерова кислота С та D знижує вивільнення гістаміну тучними клітинами пацюків. Вживання у їжу гриба *T. populinum* призводить до регресії алергічних реакцій у пацієнтів з кропивницею [2].

Висновки. Аналіз літературних даних висвітлює, що на сьогодні активно досліджуються структурні компоненти та позаклітинні продукти метаболізму базидіальних грибів, переважно вуглеводвмісні біополімери. Оскільки про їхні лікувальні властивості відомо вже давно, на даному етапі проводять здебільшого наукові обґрунтування даної активності та вивчають спектр впливу гліканів. Зокрема, значну частину робіт присвячено вивченню імуномодулюючих та протипухлинних властивостей.

Встановлено, що рівень і тип активності полісахаридів залежить від продуценту та структури макромолекули. Так, протипухлинні властивості характерні для -D-глюканів, у яких переважають - (1 3)-зв'язки, тоді як індукція синтезу ІФН властива -молекулам. Крім того, активність гліканів визначається ступенем розгалуженості молекули, третинної структури, розчинності у воді, заряду молекули тощо.

Полісахариди, що продукуються грибами *Basidiomycetes*, мають антибіотичні властивості та інгібують розвиток вірусних інфекцій. Механізм впливу гліканів на бактерії та віруси різний і може полягати у стимуляції імунної відповіді організму, а також у дії безпосередньо на патоген. Глікани блокують процеси адсорбції патогенів, пригнічують репродукцію їх у клітині та активують природні механізми захисту клітин. Вивчення антивірусних та антибактеріальних властивостей полісахаридів має важливе значення у зв'язку з появою нових штамів мікроорганізмів, стійких до сучасних лікарських засобів.

На сьогодні вже розроблено значну кількість препаратів, які є переважно харчовими добавками і використовуються для покращення загального стану організму. Крім того, проводять клінічні дослід-

ження створених на основі грибних полісахаридів препаратів як додаткових засобів для терапії онкозахворювань, ВІЛ-інфекції, вірусів гепатиту В і С, герпесвірусів тощо. Пацієнти, які вживали зазначені речовини одночасно з хіміотерапією, мали кращий загальний стан та якість життя порівняно з тими, хто не застосовував грибних полісахаридів. У Японії дані препарати використовують як офіційні лікарські засоби для покращення стану організму, профілактики виникнення злоякісних пухлин, терапії онкозахворювань та утворення метастазів.

Таким чином, базидальні гриби є джерелом продуктів з різноманітними медико-біологічними властивостями. Одержані на їхній основі препарати нетоксичні для організму та значно підвищують ступінь виживання хворих. Подальші дослідження даних речовин відкривають нові перспективи у пошуку лікарських засобів для терапії невиліковних на сьогодні хвороб і покращення функціонування організму.

E. N. Polishchuk, A. G. Kovalenko

Biological activity of glycopolymers from Basidiomycetes mushrooms

Summary

This article gives an overview of the literature data on the biological activity of glycopolymers separated from cultural liquid, fruit body and mycelia of Basidiomycetes mushroom. The structure and properties of mushrooms polysaccharides were considered as well as the dependence of their biological activity on the physical and chemical properties. A possibility of using the preparations based on the mushrooms polysaccharides for plant protection as well as for therapy and prophylactics of human and animal diseases was discussed.

Keywords: Basidiomycetes, polysaccharides of mushrooms, structure of Basidiomycetes glycans, chemical and biological properties of Basidiomycetes glycans.

E. H. Полищук, А. Г. Коваленко

Биологическая активность гликополимеров базидальных грибов

Резюме

Проанализированы литературные данные о биологической активности гликополимеров, выделенных из культуральной среды, плодовых тел и мицелия базидальных грибов. Рассмотрены структура и свойства полисахаридов грибов, а также зависимость функционально-биологической активности от физико-химических характеристик макромолекул. Обсуждается возможность использования препаратов, полученных на основе указанных полисахаридов, для лечения и профилактики за-

болеваний человека и животных, а также для защиты растений от патогенов.

Ключевые слова: Basidiomycetes, грибные полисахариды, структура гликанов базидиомицетов, химические и биологические свойства гликанов базидиомицетов.

PERELIK LITERATURY

1. *Wasser S. P. Reishi or Ling Zhi (Ganoderma lucidum) // Encyclopedia of Dietary Suppl.—Boston, 2005.—P. 603–622.*
2. *Lindeguist U., Niedermeyer T. H., Julich W. The pharmacological potential of mushrooms // eCAM.—2005.—2, N 3.—P. 285–299.*
3. *Wasser S. P., Didukh M. Ya. Mushroom polysaccharides in human health care // Biodiversity of fungi. Their role in human life / Ed. M. K. Rai.—New York, 2005.—P. 289–328.*
4. *Ooi V. E. C. Medicinally important fungi // Science and Cultivation of Edible Fungi.—2000.—1.—P. 41–51.*
5. *Chinara G., Maeda Y. Y., Hamuro J. Current status and perspectives of immunomodulators of microbial origin // Int. J. Tissue Reactions.—1982.—4.—P. 207–225.*
6. *Wasser S. P. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides // Appl. Microbiol. and Biotechnol.—2002.—60, N 3.—P. 258–274.*
7. *Ikekawa T., Uehara N., Maeda Y., Nakanishi M., Fukuoka F. Antitumor activity of aqueous extracts of edible mushrooms // Cancer Res.—1969.—29, N 3.—P. 734–735.*
8. *Hiroshi S., Takeda M. Diverse biological activity of PSK (Krestin), a protein-bound polysaccharide from Coriolus versicolor (Fr.) Quel. // Mushroom biology and mushroom products.—Hong Kong: Chin. Univ. press, 1993.—P. 237–245.*
9. *Marchessault R. H., Deslandes Y., Ogawa K., Sundarajan P. R. X-ray diffraction data for β -D-glucan // Can. J. Chem.—1977.—55, N 2.—P. 300–303.*
10. *Gorin P. A., Barreto-Berger E. The chemistry of polysaccharides of fungi and lichens // The Polysaccharides.—1983.—2.—P. 365–409.*
11. *Zaidman B.-Z., Yassin M., Mahajna J., Wasser S. P. Medicinal mushroom modulators of molecular targets as cancer therapeutics // Appl. Microbiol. and Biotechnol.—2005.—67, N 4.—P. 453–468.*
12. *Mizuno T. A. Development of antitumor polysaccharides from mushroom fungi // Foods and Food Ingred. J. Jap.—1996.—167.—P. 69–85.*
13. *Mizuno T., Saito H., Nishitoba T., Kawagashi H. Antitumor-active substances from mushrooms // Food Rev. Int.—1995.—11.—P. 23–61.*
14. *Mizuno T. The extraction and development of antitumor-active polysaccharides from medicinal mushrooms in Japan (Review) // Int. J. Med. Mushr.—1999.—1.—P. 9–29.*
15. *Ovodov Yu. S. Polisacharidy gribov, mchov i lishaynikov, struktura i fiziologicheskaya aktivnost' // Tr. Komi nauch. zentra UrO RAN.—1997.—N 156.—12 c. (in russian).*
16. *Maeda Y. Y., Watanabe S. T., Chihara C., Rokutanda M. Denaturation and renaturation of a β -1,6; 1,3-glucan, lentinan associated with expression of T-cell-mediated responses // Cancer Res.—1988.—48, N 3.—P. 671–675.*
17. *Yanaki T., Ito W., Tabata K. Correlation between the antitumor activity of a polysaccharide schizophyllan and its triple-helical conformation in dilute aqueous solution // Biophys. Chem.—1983.—17, N 4.—P. 337–342.*

18. Puchkova T. A. Glubinny mizeliy griba *Lentinus edodes*: sostav i biologicheskaya aktivnost': Materialy yubileynoy konf., posvyaschennoy 85-letiyu kafedry mikologii i al'gologii MGU im. M. V. Lomonosova // Mikologiya i al'gologiya.–M., 2004.–C. 108.
19. Ooi V. E., Liu F. A review of pharmacological activities of mushroom polysaccharides // Int. J. Med. Mushr.–1999.–1.–P. 195–206.
20. Yui T., Ogawa K., Kakuta M., Misaki A. Chain conformation of a glucuronoxylomannan isolated from fruit body of *Tremella fuciformis* Berk // J. Carbohydrate Chem.–1995.–14, N 2.–P. 255–263.
21. Gao Q.-P., Jiang R.-Z., Hui-qun C., Einar J., Rolf S. Characterization and cytokine stimulating activities of heteroglycans from *Tremella fuciformis* // Planta Med.–1996.–62.–P. 297–302.
22. Vinogradov E., Petersen B. O., Duus J. O., Wasser S. P. The isolation, structure and applications of the exocellular heteropolysaccharide glucuronoxylomannan produced by Yellow Brain Mushroom *Tremella mesenterica* Ritz.:Fr. (*Heterobasidiomycetes*) // Int. J. Med. Mushr.–2004.–6, N 4.–P. 335–345.
23. Boldizsar I., Horvath K., Szedlay G., Molnar-Perl I. Simultaneous GC-MS quantitation of acids and sugars in the hydrolyzates of immunostimulants, water soluble polysaccharides of Basidiomycetes // Chromatographia (Germany).–1998.–47, N 7–8.–P. 413–419.
24. Mizuno T., Zhuang C., Abe K., Okamoto H., Kiho T., Ukai S., Leclerc S., Meijer L. Antitumor and hypoglycemic activities of polysaccharides from the sclerotia and mycelia of *Inonotus obliquus* (Pers.: Fr.) Pil. (*Aphyllphoromycetidae*) // Int. J. Med. Mushr.–1999.–1.–P. 301–316.
25. Zjawiony J. K. Biologically active compounds from Aphyllphorales (polypore) fungi // J. Nat. Product.–2004.– 67, N 2.–P. 300–310.
26. Vinogradov E., Wasser S. P. The structure of a polysaccharide isolated from *Inonotus levis* P. Karst. mushroom (*Heterobasidiomycetes*) // Carbohydrate Res.–2005.–340, N 18.–P. 2821–2825.
27. Wasser S. P., Weis A. L. Medicinal properties of substances occurring in higher Basidiomycetes mushrooms: current perspectives // Int. J. Med. Mushr.–1999.–1, N 1.–P. 31–62.
28. Rai M., Tidke G., Wasser S. P. Therapeutic potential of mushrooms // Nat. Prod. Radiance.–2005.–4, N 4.–P. 246–257.
29. Lucas E. N., Montesano R., Pepper M. S., Hafner M., Sablon E. Tumor inhibitors in *Boletus edulis* and other holobasidiomycetes // Antibiotics Chemother.–1957.–4.–P. 1–4.
30. Chihara G. Immunopharmacology of lentinan, a polysaccharide isolated from *Lentinus edodes*. Its application as a host defense potentiator // Int. J. Orient. Med.–1992.–17.–P. 55–77.
31. Ross G. D., Vetvicka V., Yan J., Xia Y., Vetvickova J. Therapeutic intervention with complement and beta-glucan in cancer // Immunopharmacology.–1999.–42, N 1–3.–P. 61–74.
32. Kodama N., Komuta K., Nanba H. Effects of D-fraction, a polysaccharide from *Grifola frondosa* on tumor growth involve activation of NK cells // Biol. Pharm. Bull.–2002.–25, N 12.–P. 1647–1650.
33. Aoki T. Immune modulation agents and their mechanisms // Immunol. Stud.–1984.–25.–P. 62–77.
34. *Uspechi meditsinskoy mikologii / Pod red. Yu. V. Sergeeva.*–M., 2001.–T. 1.–358 s. (*in russian*).
35. Avtonomova A. V., Belizkiy I. V., Isakova E. B., Evsenko M. S., Sedakova L. A., Usov A. I., Treschalina E. M., Tichonov V. P., Buchman V. M., Krasnopol'skaya L. M. Vodorastvorimyye polisacharidi mizeliya *Ganoderma lucidum*: biotekhnologiya polucheniya i protivopucholevyje svoystva // Materialy 4-go Vseros. kongr. po med. mikologii.–M., 2006.–S. 217–219 (*in russian*).
36. Mizuno T. «Antitumor mushrooms» – *Ganoderma lucidum*, *Grifola frondosa*, *Lentinus edodes* and *Agaricus blazei*.–Tokyo: Gendai-shorin, 1997.–188 p.
37. Danilyak M. I., Reshetnikov S. V. Likars'ki gribi. Mediche zastosovannya ta problemi biotekhnologii.–K., 1996.– 58 s. (*in russian*).
38. Gunde-Cimerman N. Medicinal value of the genus *Pleurotus* (Fr.) P. Krast. (Agaricales S. R., Basidiomycetes) // Int. J. Med. Mushr.–1999.–1.–P. 69–80.
39. Suzuki S., Oshima S. Influence of Shiitake, *Lentinus edodes*, on human serum cholesterol // Ann. Rep. Nat. Inst. Nutr.–1974.–25.–P. 89–94.
40. Vincent E. C., Ooi V. E., Liu F. Immunomodulation and anticancer activity of polysaccharide-protein complexes // Curr. Med. Chem.–2000.–7.–P. 715–729.
41. Berger A., Rein D., Kratky E., Monnard I., Hajjaj H., Meirim I., Piguat-Welsch C., Hauser J., Mace K., Niederberger P. Cholesterol-lowering properties of *Ganoderma lucidum* *in vitro*, *ex vivo* and in hamsters and minipigs // Lipids Health Dis.–2004.–3, N 2.–P. 3–20.
42. Sheng J., Chem Q. Effect of polysaccharides from *Auricularia auricular*, *Tremella fuciformis* spores on experimental thrombus formation // Zhongguo Yaoke Daxue Xuebao.–1990.–21.–P. 39–42.
43. Chang H. M., But H. P. P. Pharmacology and applications of chinese materia medica.–Singapore: World Scientific, 1986.–740 p.
44. Mothana R. A., Jansen R., Julich W. D. Ganomycin A and B, new antimicrobial farnesyl hydroquinones from the basidiomycete *Ganoderma prefferi* // J. Nat. Prod.–2000.–63.–P. 416–418.
45. Bianco C. Basidiomycetes in relation to antibiosis. Antibiotic activity of mycelia and cultural liquids // Bact. Viral Immunol.–1981.–75.–P. 274–627.
46. Pacumbaba R. P., Caula A. B., Pacumbaba R. O. Shiitake mycelial leachate suppresses growth of some bacterial species and symptoms of bacterial wilt of tomato and lima Bean *in vitro* // Plant Dis.–1998.–83, N 1.–P. 20–23.
47. Kobreleva N. Yu., Krasnopol'skaya L. M., Fedorova G. B., Katrucha G. S. Antibioticheskie svoystva shtamov bazidial'nogo griba *Lentinus edodes* (Berk.) Sing. // Antibiotiki i chimioterapiya.–2006.–51, N 7.–C. 3–8.
48. Gerasimenya V. P., Efremenkova O. V., Kamzolkin O. V., Bogus T. A., Tolstych I. V., Zenkova V. A. Antimicrobial and antitoxic action of *Pleurotus ostreatus* (Jacq.:Fr.) Kumm. extracts // Int. J. Med. Mushr.–2002.–4, N 2.–P. 127–132.
49. Altshul S. Mushroom remedy for chronic yeast infections // Prevention Magazine.–2001.–1.–P. 53–60.
50. Bruggemann R., Orlandi J. M., Benati F. J. Antiviral activity of *Agaricus blazei* Murrill ss. Heine extract against human and bovine herpes viruses in cell culture // Braz. J. Microbiol.–2006.–37, N 4. P. 45–51.
51. Sorimachi K., Ikehara Y., Maezato G., Okubo A., Yamazaki S., Akimoto K., Niwa A. Inhibition by *Agaricus blazei* Murrill fractions of cytopathic effect induced by Western Equine Encephalitis (WEE) virus on VERO cells *in vitro* // Biosci., Biotechnol. and Biochem.–2001.–65, N 7.–P. 1645–1647.
52. Faccin L. C., Benati F., Rincao V. P., Mantovani M. S., Soares S. A., Gonzaga M. L., Nozawa C., Linhares R. E. Antiviral

- activity of aqueous and ethanol extracts and of an isolated polysaccharide from *Agaricus brasiliensis* against poliovirus type 1 // *Appl. Microbiol.*—2007.—**45**, N 1.—P. 24–28.
53. Gu C. Q., Li J. W., Chao F., Jin M., Wang X. W., Shen Z. Q. Isolation, identification and function of a novel anti-HSV-1 protein from *Grifola frondosa* // *Antiviral Res.*—2007.—**75**, N 3.—P. 250–257.
 54. Zubing L., Jing L., Yifang Z. Possible mechanism underlying the antiherpetic activity of a proteoglycan isolated from the mycelia of *Ganoderma lucidum in vitro* // *J. Biochem. and Mol. Biol.*—2005.—**38**, N 1.—P. 34–40.
 55. Hijikata Y., Yasuhara A., Sahashi Y. Effect of an herbal formula containing *Ganoderma lucidum* on reduction of herpes zoster pain: a pilot clinical trial // *J. Clin. Med.*—2005.—**33**, N 4.—P. 517–523.
 56. Tochikura T. S. Inhibition (*in vitro*) of replication and of the cytopathic effect of human immunodeficiency virus by an extract of the culture medium of *Lentinus edodes* mycelia // *Med. Microbiol. Immunol.*—1988.—**177**, N 5.—P. 235–244.
 57. Awadh A. N., Mothana R. A., Lesnau A., Pilgrim H., Lindquist U. Antiviral activity of *Inonotus hispidus* // *Fitoterapia.*—2003.—**74**, N 5.—P. 483–485.
 58. Wang J., Wang H. X., Ng T. B. A peptide with HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activity from the medicinal mushroom *Russula paludosa* // *Peptides.*—2007.—**28**, N 3.—P. 560–565.
 59. Gu C. Q., Li J., Chao F. H. Inhibition of hepatitis B virus by D-fraction from *Grifola frondosa*: synergistic effect of combination with interferon-alpha in HepG2 2.2.15 // *Antiviral Res.*—2006.—**72**, N 2.—P. 162–165.
 60. Hui S., Zhao C. G., Tong X., Qi Y. P. A lectin with mycelia differentiation and antiphytovirus activities from the edible mushroom *Agrocybe aegerita* // *J. Biochem. and Mol. Biol.*—2003.—**36**, N 2.—P. 214–222.
 61. Kovalenko O. G., Polishchuk O. M. Vpliv glykuronoksilomanu *Tremella mesenterica* Ritz. Fr. (*Basidiomycota*) na stiykist' roslin do virusu tyutyunovoï mozaïki // *Mikrobiol. Zhurn.*—2009.—N 1.—S. 50–56 (*in russian*).
 62. Kovalenko O., Polishchuk E. Antiviral activity of glucuronoxylomannan *Tremella mesenterica* Ritz. Fr. // *The Young Scientists and Students Int. Sci. Conf. «Modern Problems of Microbiology and Biotechnology»*.—Odessa, 2007.—P. 186.
 63. Sano M., Yoshino K., Matsuzawa T., Ikekawa T. Inhibitory effect of edible higher basidiomycetes mushroom extracts on mouse type IV allergy // *Int. J. Med. Mushr.*—2002.—**4**, N 1.—P. 37–41.

УДК 582.284.547.57.014
Надійшла до редакції 02.06.08