

УДК 582/284 : 616.006

**И. В. Змитрович**

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

## **МЕТАБОЛИТЫ БАЗИДИАЛЬНЫХ ГРИБОВ, ЭФФЕКТИВНЫЕ В ТЕРАПИИ РАКА И ИХ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИШЕНИ: ОБЗОР**

Рассмотрены история и современное состояние использования продуцируемых грибами базидиомицетами веществ в терапии рака. Перечислены молекулярные мишени рака, связанные с его базовыми аспектами – митогенной гиперактивностью, уклонением от апоптоза, неоангиогенезом, клональной гетерогенностью. Показано, что грибные метаболиты могут быть задействованы в успешном воздействии практически на все основные мишени рака. Подробно рассмотрено опосредованное естественными киллерными клетками онкостатическое действие грибных  $\beta$ -глюканов. Показаны свойства ряда грибных метаболитов (хиноны, терпеноиды) ингибировать протеинкиназы, циклин-зависимые киназы, рецепторы эпидермального и эндотелиального факторов роста, хемокин NF- $\kappa$ B и металлопротеиназы, что ведет к аресту клеточного цикла раковых клеток, торможению неоангиогенеза, разблокировке проапоптотических путей и торможению опухолевой инвазии. Упоминаются грибы – продуценты витальных ядов и способ адресной доставки токсина до раковой ткани. Обсуждаются перспективы исследований лекарственных свойств базидиальных грибов. Показана необходимость сравнительного изучения воздействия низкомолекулярных ингибиторов пролиферативных путей на дифференцированные и стволовые раковые, а также здоровые пролиферирующие клетки в свете представлений о цикловозависимой химиотерапии. Обосновывается необходимость профилирования видов грибов по соотношению иммуностимулирующей и противовоспалительной активностей. Названы новые перспективные виды, сочетающие иммуностимулирующие и противовоспалительные свойства – *Taiwanofungus camphoratus* и *Piptoporus betulinus*. Обсуждаются онкопревентивные свойства базидиальных грибов.

**Ключевые слова:** базидиомицеты; рак; NF- $\kappa$ B; таргетная терапия; бета-глюканы; тритерпеноиды; иммунотерапия; цикловозависимая терапия; медицинские грибы.

**I. V. Zmitrovich**

V. L. Komarov Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russian Federation

## **ANTI-CANCER METABOLITES OF BASIDIOMYCOTA AND THEIR MOLECULAR TARGETS: REVIEW**

The history and modern state of knowledge on use of basidiomycete substances in cancer therapy is presented. A molecular targets associated to basic aspects of cancer as proliferative hyperactivity, apoptosis avoidance, neovascularization, clonal heterogeneity were outlined. It was shown that various fungal metabolites can be invoked in successful pressure practically on full spectrum of cancer targets. The NFKC-mediated cytotoxic activity of basidiomycete  $\beta$ -glucans was considered in details. Also the capacity of some basidiomycetes substances (as quinones, terpenes) to inhibition of proteinkinases, cdk, EGF, VEGF, NF- $\kappa$ B and metalloproteinases that leads to cancer cell cycle arrest, blockage of angiogenesis, keeping of apoptotic pathways and decreasing of invasive potential. The fungal producers of vital toxins are mentioned and the method for target toxin delivery is depicted. Some perspectives of medicinal mushrooms research are discussed. It was shown a necessity of comparative investigation of fungal disruptors of proliferative pathways in stem cancer cells, differentiated cancer cells and non-cancer proliferating cells with a view to optimization of techniques of cyclo-dependent therapy. The necessity of profiling of basidiomycetes on the ratio of immune-stimulating and anti-inflammatory activities is substantiated. A new perspective medicinal species combining immune-stimulating and anti-inflammatory activities are presented as *Taiwanofungus camphoratus* and *Piptoporus betulinus*. The tumor-preventive properties of basidiomycetes are discussed.

**Key words:** basidiomycetes; cancer; NF- $\kappa$ B; target therapy;  $\beta$ -glucans; triterpenoids; immunotherapy; cyclotherapy; medicinal mushrooms.

## Введение

Начиная с 2010 г. в мире регистрируется более 14 млн новых случаев онкологических заболеваний в год, и если существующая тенденция ежегодного прироста заболеваемости сохранится, через 20 лет эта цифра увеличится примерно вдвое. Наиболее распространены рак легкого (1.8 млн случаев, 13% от общего количества зарегистрированных заболеваний), рак груди (1.7 млн, 11.9%), рак толстой кишки (1.4 млн, 9.7%), при этом наиболее распространенными причинами смертности стали метастатическое поражение легких (1.6 млн, 19.4% от общего количества), печени (0.8 млн, 9.1%) и брюшной полости (0.7 млн, 8.8%) [Forman et al., 2014].

Основными методами лечения в онкологии до сих пор являются радикальная хирургия, цитотоксическая химиотерапия и лучевая терапия, при этом достаточно определились эффективность и сфера применения каждого из перечисленных методов в лечении конкретных онкозаболеваний. Основная проблема, однако, заключается в меньшей химио- и радиочувствительности злокачественных новообразований в сравнении с нормальными пролиферирующими тканями, чем обусловлены крайне негативные системные эффекты и последствия традиционных методов лечения. На сегодняшний день известно много жизненно важных («витальных») молекулярных мишеньей (ферменты метаболизма ДНК и РНК, белки цитоскелета и теплового шока, дыхательной цепи митохондрий), но они неспецифичны для рака [Blagosklonny, 2005].

В последние десятилетия осознание этого фундаментального противоречия привело к выработке «принципа комплементарной онкотерапии» [Klaschka, 1996], подразумевающего взаимно усиливающее терапевтическое действие традиционных методов и методов иммунотерапии, проявляющих базисные онкостатические эффекты, демпфирующих побочные эффекты химио- и радиотерапии (лимфосупрессия, миелосупрессия, интоксикация) и осуществляющих профилактику рецидивов опухоли и сопутствующих инфекционных осложнений. Важной составляющей неспецифической и комбинированной иммунотерапии является использование биоактивных комплексов, синтезируемых рядом растительных и грибных организмов для активизации различных звеньев иммунной системы.

Целью настоящего обзора является оценка терапевтического потенциала метаболитов базидиальных грибов (*Fungi, Basidiomycota*), представление их молекулярных мишений в неопластически трансформированной клетке и рассмотрение основных онкостатических и иммуномодулирующих

эффектов биоактивных комплексов, продуцируемых базидиальными грибами.

## Злокачественная ткань, ее универсальные свойства и молекулярные маркеры

**Концепция злокачественных новообразований.** В англоязычной традиции злокачественные новообразования именуются кратким термином cancer (рак), в то время как в отечественной традиции раком именуется наиболее распространенный класс злокачественных образований, происходящих из эпителиальной ткани. То обстоятельство, что англоязычные публикации определяют архитектуру переднего края онкологии термины «рак» и «раковые клетки» используются в определенном контексте при обсуждении не только карцином, но также гемобластозов, сарком и глиом в отечественной литературе. В некоторых контекстах в качестве синонима термина «злокачественные новообразования», помимо рака в широком смысле, используются также термины «неоплазии» и «неоплазмы», хотя, строго говоря, они означают любое, а не только злокачественное новообразование.

В свете современных знаний о злокачественных новообразованиях рассмотрение их в качестве гнезд пролиферирующих клеток, не будучи лишенным практического смысла, представляется недостаточным. Речь идет о комплексной ткани, отличительными признаками системообразующих элементов которой – раковых клеток – являются: 1) развитая способность к автономной генерации пролиферативных сигналов, 2) нечувствительность к экзогенным регуляторам и ингибиторам роста, 3) повышенная устойчивость к программируемой клеточной гибели – апоптозу, 4) преодоление пролиферирующими клонами лимита Хейфлика (репликативное бессмертие), 5) способность к стимуляцииangiогенеза, 6) повышенная способность к диссеминации – тканевой дезинтеграции, образованию циркулирующих раковых клеток, микрометастазов [Hanahan, Weinberg, 2000], 7) перепрограммированным метаболизмом, 8) повышенной способностью уклонения от иммунного надзора. Эти особенности проявляются на фоне генетической нестабильности и адаптогенности клонов, а также воспалительной реакции, усиливающей их злокачественные особенности [Hanahan, Weinberg, 2011].

**Пролиферативная автономизация и иммортализация.** Регуляция клеточного цикла в своей основе определяется взаимодействием регуляторных субъединиц – циклинов и каталитических субъединиц – циклинависимых киназ (Cdk), интегрирующих митогенные и ингибирующие рост сигналы. В нормальной клетке Cdk находятся в

комплексе с малыми ингибиторными молекулами – белками семейств ПНК4 (p15, p16, p18, p19) и СIP/KIP (p21, p27, p57); эти белки (а также кодирующие их гены) получили название опухолевых супрессоров. Помимо малых ингибиторных молекул регуляция активности тирозинкиназ определяется регуляторной активностью двух важных протеинов – Rb и P53. Первый, находясь в норме в гипофосфорилированном состоянии, связывает транскрипционный фактор E2F, препятствуя образованию им транскрипционно-активных комплексов с эффекторами пролиферации – белками семейства Mus. Второй блокирует сразу несколько звеньев пролиферации, угнетая Cdk посредством активации p21, связываясь со многими факторами репликации, репарации и транскрипции, репрессируя ряд онкогенов (например, bcl-2, fos, VEGF), стимулируя репарацию с параллельным ингибированием репликации ДНК [Fukasawa et al., 1997; Amundson et al., 1998; Sherr, McCormick, 2002; Deshpande et al., 2005].

В норме все перечисленные молекулы действуют совместно в ответ на сигналы продолжения или остановки клеточного цикла. Митоген-активированные протеинкиназы запускают каскад событий, итогом которого является входжение клетки в митоз. Стабильность же постмитотической фазы G0/G1 с возможностью на этом этапе клеточной дифференцировки и специализации, включая необратимое «застывание» в фазе G1, определяется слаженной работой пула ингибиторных молекул. Мутационные реаранжировки, амплификация или гиперэкспрессия циклических генов, поломка генов-регуляторов Rb и p53 ведут к разрушению сбалансированной системы контроля клеточного цикла. Фосфорилирование белка Rb циклинзависимыми киназами позволяет клетке безостановочно проходить ключевую точку G1 → S. В результате дерепрессии транскрипционного фактора E2F теряется зависимость размножения клетки от негативной регуляции пролиферации посредством экзогенных ростовых факторов и других системных сигнальных молекул [Testy, 1996; Копнин, 2000, 2002; Князькин, Цыган, 2007] и происходит интенсивная выработка клеткой собственных ростовых факторов (PDGF, FGF), рецепторов к экзогенным факторам роста (EGF-R, Ret, Ras), транскрипционных факторов (Mus, Jun) [Hunter, 1997]. Так реализуются два базовых свойства злокачественных клеток – высокая степень автономности в генерации пролиферативных сигналов и нечувствительность к экзогенным регуляторам роста.

Кроме того, активизация путей бесконтрольной пролиферации и вовлеченных в соответствующие сигнальные каскады белков семейства Mus, обладающих теломеразной активностью, позволяет клетке осуществлять элонгацию концевых участков хромосом, что разрушает «счетно-ограничительный» механизм клеточных делений и ведет к потенциальной иммортализации клона [Greider,

1998; Kiyono et al., 1998; Волкова, Немова, 2006].

**Уклонение от апоптоза.** Апоптоз – одна из разновидностей программируемой гибели клеток, реализуемая с участием каспаз и эндонуклеаз, которые, будучи активированными на многообразных сигнальных путях, осуществляют последовательную разборку цитозольных белков, фрагментацию ДНК с сохранением целостности клеточной мембранны. Претерпевшая апоптоз клетка распадается на многочисленные окруженные мембраной апоптозные тельца, утилизируемые макрофагами. Это – механизм отбраковки многоклеточным организмом модулей, получающих протяженные или множественные повреждения ДНК. Процесс апоптоза может быть запущен как экзогенными, так и эндогенными сигналами, причем большинство его путей прямо или косвенно регулируются главным клеточным онкосупрессором – геном p53 (рис. 1).

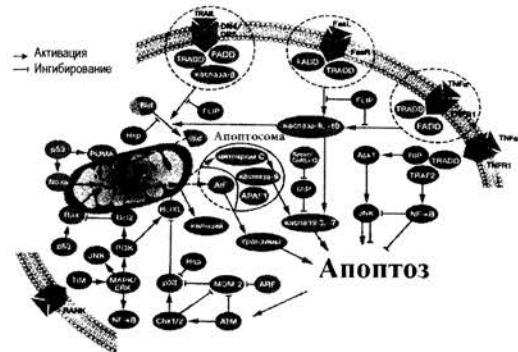


Рис. 1. Основные звенья и сигнальные пути апоптоза. Ингибирование TNF-индукционного пути апоптоза транскрипционным фактором NF-κB [по: Змитрович, 2014]

Fas-зависимый путь апоптоза индуцируется контактом ряда лигандов (Fas-лиганд, TNF- $\alpha$ , IL), предъявляемых иммуноцитами (T-лимфоциты, активированные естественные киллеры) подлежащими перепрограммированию на гибель клеткам, имеющим на своей поверхности «домен смерти» (рецепторы Fas, TNF 1 и 2, DR, DCR) [Nagata, Golstein, 1995]. Взаимодействие Fas-лиганда с Fas-рецептором приводит к конформационным изменениям последнего, ведущим к активации прокаспазы-8 и последующим процессингом каспаз-3, -6 и -7 [Lacour et al., 2003]. Bcl-2-зависимый (митохондриальный) путь апоптоза связан с экзогенными и эндогенными нарушениями целостности мембранны митохондрий, набуханием митохондриального матрикса и выходом из него в цитоплазму клетки ряда проапоптотических агентов – цитохрома C, прокаспаз -2, -3, -9 и флавопротеинов APAF-1 и AIF. Первый участвует в активации каспазы-9, которая, в свою очередь, трансактивирует каспазы -3, -6 и -7, а второй индуцирует процесс конденсации хроматина и фрагментацию ядерной

ДНК [Susin et al., 1999]. Ключевая роль в активации митохондриального пути апоптоза принадлежит находящимся под непосредственным контролем транскрипционного фактора p53 митохондриальным трансмембранным комплексам Bcl-2, Bcl-xL, Noxa и PUMA, а также цитоплазматическому белку Bax, изменение активности которых приводит к открытию каналов и образованию пор, через которые в цитоплазму выбрасывается ряд проапоптотических агентов [Ashkenazi, Herbst, 2008; Черешнев и др., 2011].

Апоптоз является основным физиологическим барьером на пути озлокачествления неоплазм [Evan, Littlewood, 1998; Adams, Cory, 2007; Черешнев и др., 2011], но ряд клонов этот барьер преодолевает. В большинстве случаев связано это с дефектами в работе основного опухолевого супрессора – транскрипционного фактора p53, являющегося главным звеном, сопрягающим процессы пролиферации и апоптоза. Повреждение гена, кодирующего данный белок, обнаруживается в большинстве изученных раковых линий: раке легкого (70%), кишечника, яичников и мочевого пузыря (по 60%), желудка (45%), пищевода (40%) [Черешнев и др., 2011]. Фоновые условия для ингибирования апоптоза создаются в ходе активации транскрипционного фактора NF-кВ. В норме этот провоспалительный белковый комплекс находится в цитоплазме в латентном состоянии, будучи связанным с ингибирующей частицей (IkB). Многие внешние стимулы, появляющиеся в ходе воспаления, в том числе цитокины и цитостатики, разрушают гетеродимер. Находясь в свободной форме, ингибирующая частица деградирует, NF-кВ мигрирует в ядро, где активирует гены-мишени, работа которых связана с воспалительной реакцией, регуляцией апоптоза и его блокировкой, позитивной регуляцией клеточной пролиферации. Важнейшими для онкогенеза свойствами NF-кВ являются его способность блокировать апоптоз на путях, инициируемых как «доменами смерти», так и «хранителем генома» p53 [Yamamoto, Gaynor, 2001].

Другие тактики пролиферирующих клонов, позволяющие им уклоняться от апоптоза, проявляются в отборе клеток с поврежденными генами Bax, Bad, Apaf-1, цитохром С-зависимых каспаз и, соответственно, заблокированным митохондриально-опосредованным апоптотическим путем [Wolf et al., 2001; Heiser et al., 2004], клеток с гиперэкспрессией Bcl-2, MDM2 – продуктов, ингибирующих проапоптотические факторы Bax и p53 [Reed, 1999], клеток с подавленной экспрессией рецепторов «домена смерти», что позволяет им избегать Fas-опосредованный апоптоз [Friesen et al., 1999], то есть выходить из-под иммунного надзора.

**Стимуляция ангиогенеза.** Несмотря на относительно низкий катаболический потенциал, злокачественная ткань нуждается в притоке кислорода

и пластических ресурсов и оттоке углекислоты и экскретируемых веществ. В условиях гипоксии в злокачественной ткани фиксируется повышение уровней экспрессии фактора роста эндотелия VEGF [Ferrara, 2009] и фибробластов FGF [Baeriswyl, Christofori, 2009] – основных индукторов ангиогенного сигнала. Эндотелиальные клетки сосудов микроокружения опухолевого узла, получая ангиогенный сигнал через рецепторные тирозинкиназы 3-х типов (VEGFR-1–3), приступают к пролиферации. Гистологические картины неоваскуляризации атипичны за счет большой разветвленности капиллярной сети и ее меньшей связности в совокупности с мозаичностью – наличием в стенках сосудов, помимо клеток эндотелия, трансформированных эпителиальных (раковых) клеток [Hanahan, Folkman, 1996]. В последнее время внимание исследователей привлекли перициты – мезенхимальные клетки, ассоциированные со стенками сосудов, главной функцией которых является пролиферативная аутокринная деятельность, в частности, активная продукция VEGF [Gaengel et al., 2009].

**Опухолевая прогрессия.** Концепция трех основных вех озлокачествления опухоли – инициации, промоции и прогрессии [Boutwell, 1974; Foulds, 1976; Турусов, 1992] – не устарела и в эру молекулярной онкологии, хотя общепризнано, что границы стадии промоции достаточно вариабельны и вхождение клона в стадию прогрессии определяется масштабом геномных пертурбаций, а также качеством иммунного надзора. Данные, накопленные за последнее десятилетие, свидетельствуют о том, что безусловными антагонистами рака среди иммунных клеток являются лишь субпопуляции макрофагов, цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) и естественных киллерных клеток (ЕКК), в то время как функции других клеточных участников иммунного ответа (нейтрофилы, тучные клетки и даже отдельные субпопуляции Т- и В-лимфоцитов) многообразны и в целом вписываются в сценарий опухолевой прогрессии. В ходе развития воспалительной реакции эти клетки распространяют такие сигнальные молекулы, как эпителиальный, эндотелиальный и фибробластный факторы роста (EGF, VEGF, FGF), хемокины и провоспалительные цитокины, а также протеолитические ферменты, способствующие снижению плотности тканевого матрикса и опухолевой инвазии [Coffelt et al., 2010; Mantovani, 2010; Qian, Pollard, 2010].

Выход злокачественно-трансформированных клонов из-под контроля противоопухолевого крыла иммунной системы в период опухолевой прогрессии связан с истощением Т-депо, экранированием опухолевых антигенов молекулами иммуноглобулинов, отбором опухолевых клеток, экспрессирующими Fas-лиганд, инициирующий апоптоз ЦТЛ и ЕКК.

**Диссеминация.** Характер роста солидной опухоли определяется сигналами, поступающими из микроокружения. Ряд опосредованных интегринами и Е-кадгерином сигналов может активировать транскрипционные факторы Snail, Twist, Zeb1/2, запускающие в клетках карцином программу «эпителиально-мезенхимального перехода». «Эпителиально-мезенхимальный переход» характеризуется изменением адгезионных свойств клеток поверхностных слоев опухоли, их инвазией в прилежащие ткани или преобразованием в популяции клеток локомоторного (амебоидного) фенотипа [Пожарский, Савостьянов, 1976; Friedl, Wolf, 2010; Madsen, Sahai, 2010]. Ключевая роль в мезенхимоидной и амебоидной трансформации эпителиальных клеток принадлежит уже упоминавшимся в связи с генерацией теломеразной активности белкам семейства Mus [Partanen et al., 2009]. В клетке белки семейства Mus, именуемые также белками раннего ответа, «представляют интересы» цитоскелета и ассоциированной с ним архаичной системы, обеспечивающей «инстинкт выживания» клетки вне связи с регуляторными и проапоптотическими сигналами клеточного консорциума [Змитрович, 2014].

Диссеминация (метастазирование) опухоли – многофазный процесс, включающий как механическое распространение клеток и их агрегатов из первичного очага в отдаленные ткани, так и их последующую адаптацию к микроокружению, причем эта адаптация может включать десятки программ [Talmage, Fidler, 2010]. Единицами миграции могут быть инвазионные клетки, но часто имеет место распространение микрозмболов, включающих инвазионные, клоногенные и детерминированные раковые клетки, а также «дружественную» им стromу – опухоль-ассоциированные фибробlastы, эндотелиальные клетки и клетки провоспалительного крыла иммунной системы [Hanahan, Weinberg, 2011]. Адаптация таких агрегатов к новому тканевому окружению оказывается более успешной. В некоторых случаях первичный очаг может распространять системные факторы, угнетающие рост микрометастазов путем перевода их в «спящее» состояние. Активизация таких очагов может происходить в ситуации снятия ингибирующего влияния первичного очага [Demichelis et al., 2008].

**Стволовые раковые клетки.** Представления о стволовых раковых клетках еще не устоялись [Kreso, Dick, 2014]. Изначально они были сформулированы применительно к миелоидной лейкемии [Bonnet, Dick, 1997] и в дальнейшем распространены на карциномы. Стволовыми (по аналогии со стволовыми клетками нормальных тканей) были названы постоянно делящиеся раковые клетки – в противоположность их дериватам, имеющим детерминированный рост и претерпевающим определенную дифференцировку. При иммунной или

лекарственной атаке на опухоль дифференцированные клетки, составляющие ее основную массу, погибают (регрессия опухоли), а клетки с гиперактивными митогенными путями (что в большинстве случаев означает ингибирование путей апоптоза) естественно остаются, составляя так называемую пролиферирующую субпопуляцию (или «фракцию роста») опухоли, на основе которой опухоль может восстановиться. С другой стороны, опухолевые клетки, выходящие по тем или иным причинам на стабилизацию в фазе G0 («заторможенная субпопуляция»), также способны возобновлять свой рост. Для обоих случаев более подходящим будет термин «опухоль-инициирующие клетки» (tumorigenerating cells), нежели «стволовые раковые клетки» (stem cancer cells). По сути, «стволовые раковые клетки» – это наиболее агрессивные и адаптивные клоны, выживающие после стандартного иммунного и лекарственного воздействия. Вместе с тем, с точки зрения онкотерапии, такое «умножение сущностей» все же полезно, поскольку выводит на первый план необходимость особого подхода к резистентным клонам. Недавние исследования показали, что одним из механизмов усиления резистентности раковых клеток к лекарственной терапии является отбор на аутофагоную активность – вакуолизацию периферической зоны цитоплазмы с упаковкой и последующим лизисом лекарственных субстанций [White, DiPaola, 2009]. Уничтожение резистентных клонов возможно только с использованием комбинации «витальных» и «вспомогательных» токсических веществ (в частности, лизосомальная активность клетки снижается ингибиторами аутофагии – 3-метиладенином, бафиломицином А).

Имея в виду все упомянутые аспекты озлокачествления, таргетная молекулярная терапия рака, очевидно, в своей основе должна сводиться к блокировке и ингибированию активностей его молекулярных мишней – циклин-зависимых киназ, рецепторов ростовых факторов и ангиогенеза, провоспалительных факторов, блокаторов апоптоза, по возможности – витальных мишней, а также к стимулированию опосредованного ЕКК апоптоза трансформированных клеток.

## История изучения лекарственных свойств базидиальных грибов

Использование человеком базидиомицетов в лекарственных целях восходит к доисторическим временам [Peintner et al., 1998]. С древности до наших дней сохраняются традиции терапевтического использования грибов в странах Восточной Азии. Такие грибы, как *Ganoderma lucidum* (Рейши), *Lentinula edodes* (Шиитаке), *Inonotus obliquus* (Чага), многие сотни лет используются народами Кореи, Китая, Японии и Сибири. В лечебнике «Бэнъцао ганму» («Компендиум лекарственных веществ»), написанном китайским ученым Ли

Шичжэнем в 1578 г., упоминаются такие лекарственные базидиомицеты, как *Ganoderma lucidum*, *Polyporus umbellatus*, *Tremella fuciformis* [Wasser, Weis, 1999]. На Западе интерес исследователей к лекарственным свойствам базидиальных грибов наметился после этноботанического труда Уоссонов «Грибы, Россия и история» [Wasson, Wasson, 1957] и вышедшей в том же году статьи Лукаса с соавторами, посвященной ингибированию роста опухолей экстрактами *Boletus edulis* и некоторых других видов [Lucas et al., 1957]. Первый крупный обзор по онкостатическим свойствам экстрактов базидиальных грибов принадлежит Грегори и соавторам [Gregory et al., 1966].

В 1969 г. коллективом авторов, возглавляемым Коматсу [Komatsu et al., 1969], был выделен и испытан глюкановый биоактивный комплекс, названный шизофилланом, обладающий выраженным иммуномодулирующим эффектом. В том же году Икекавой с сотрудниками открывается цикл исследований противоопухолевых эффектов базидиальных грибов, опосредуемых иммунной системой [Ikekawa et al., 1969, 1982, 1992], к которым впоследствии присоединяется коллектив, возглавляемый Мизуно [Mizuno, 1996; Mizuno et al., 1986, 1992, 1996, 1998, 1999]. В 1970 г. из экстрактов *Lentinula (Lentinus) edodes* был выделен биоактивный комплекс, названный лентинаном [Chichara et al., 1970], основу которого также составляла определенная фракция β-глюканов. Наконец, в 1984 г. было всесторонне изучено действие выделенного из *Trametes (Coriolus) versicolor* полисахарид-белкового комплекса, названного крестином [Tsukagoshi et al., 1984].

Особое место в истории исследования противораковых базидиальных грибов занимает чага (*Inonotus obliquus* f. *sterilis*). Гриб активно использовался народами Сибири как полифункциональное лекарственное сырье. Фармакологическое изучение его было начато в 1864 г. Г. Драгендорфом в Юрьевском университете. После химических и клинических испытаний, проведенных профессорами П.А. Якимовым и П.К. Булатовым [Булатов и др., 1959] лекарственное сырье чаги было признано фармакологическим комитетом Минздрава ССР в качестве паллиативного средства при распространенном опухолевом процессе. Прием экстрактов чаги достоверно улучшал показатели крови, угнетал рост метастазов и улучшал общее самочувствие пациентов. В дальнейшем было показано, что основу биоактивных комплексов, поставляемых этим грибом, составляют полифенолы и тритерпеноид инотодиол. Также в сырье чаги были выявлены бетулин, траметеновая кислота, ланостановые производные, простые и сложные сахара, ароматические и жирные кислоты, аминокислоты, полипептиды [Баландайкин, 2013]. В последнее время изучение биомедицинских аспектов применения чаги вновь активизируется [Белова, 2014; Шнырева, Ван Гринсвен, 2014; Zhao et al., 2014;

Balandaykin, Zmitrovich, 2015; Glamoclija et al., 2015].

Получаемые в 1970-е гг. японскими исследователями данные по иммуноопосредованному онкостатическому действию шизофиллана, лентинана и других глюкановых комплексов, продуцируемых базидиальными грибами, не вызвали интереса у онкологов-клиницистов, имеющих дело в основном с опухолями на стадии прогрессии, когда иммуноопосредованная цитотоксичность уже недостаточна.

Однако исследования лекарственных грибов и их метаболитов были продолжены, и к концу 1990-х гг. накопление информации в этой области потребовало обобщения и систематизации [Денисова, 1998; Булах, 2001; Stamets, 2005; Юй и др., 2009; Переведенцева, 2011; Феофилова и др., 2013; Филиппова, 2013].

В 1999 г. усилиями С.П. Вассера стал издаваться «Международный журнал медицинских грибов» (International Journal of Medicinal Mushrooms), в котором накапливается современный опыт в области фармакологии, биотехнологии и биомедицинских аспектов использования высших грибов. Ведущая роль в активизации исследований лекарственных свойств базидиомицетов принадлежит самому С.П. Вассеру, уже два десятилетия обобщающему результаты изучения химических свойств и биомедицинских аспектов применения лекарственных грибов [Wasser, 2002, 2005a, b, 2010; Reshetnikov et al., 2000; Didukh et al., 2003; Zhuang, Wasser, 2004; Petrova et al., 2005, 2008; Zaidman et al., 2005; Mahajna et al., 2009; Вассер, 2012], а также принимающему участие в экспериментальных работах в указанном направлении [Wasser et al., 2002, 2006; Vinogradov et al., 2004; Zaidman et al., 2007, 2008; Yassin et al., 2008; Petrova et al., 2009; Ruimi et al., 2009, 2010; Asatiani et al., 2011].

Начиная с 1980-х гг. формируется вторая волна клинических испытаний биоактивных субстанций грибов, в которых они используются уже с учетом предшествующего опыта – в сочетании с химиопрепаратами и радиотерапией. Таковы испытания сочетанного действия лентинана, шизофиллана и крестина, показавшие достоверное увеличение медианы выживаемости пациентов с карциномами ЖКТ, улучшение их иммунологических показателей и качества жизни [Taguchi et al., 1982; Fujimoto et al., 1991; Mitomi et al., 1992; Gordon et al., 1995; Kodama et al., 2002]. Были проведены также клинические испытания цитотоксических компонентов биоактивных комплексов базидиальных грибов (в частности, *Ganoderma lucidum*) на неоперабельных стадиях с достоверным улучшением гематологических, иммунологических показателей и качества жизни [Gao et al., 2002, 2003].

Достаточно активно изучается действие грибных метаболитов на раковые клетки методами молекулярной онкологии. Действию грибных мета-

болитов на основные мишени раковой клетки посвящен следующий раздел настоящего обзора.

## Грибные метаболиты и механизм их воздействия на злокачественно-трансформированные клетки

**Индукция апоптоза, опосредованного естественными киллерными клетками.** Цитотоксическая активность иммунокомпетентных клеток против широкого спектра опухолевых клеток-мишеньей, предсуществующая направленной иммунизации грызунов, была выявлена сравнительно недавно и названа естественной киллерной активностью; обладающие такой активностью клетки были названы естественными киллерными клетками [Herberman, 1981]. ЕКК – филогенетически древняя разновидность Т-клеток, хотя и ряд других субпопуляций Т-лимфоцитов обладает подобным действием. Распознавание цитотоксическими лимфоцитами злокачественных клеток происходит в связи со значительным снижением экспрессии последними антигенов главного комплекса гистосовместимости I типа (MHC1). В ходе контакта с раковыми клетками клетки-киллеры индуцируют либо Fas(ФНО)-зависимый апоптоз, либо неспецифический лизис клетки путем контаминации их цитолитическими гранулами, содержащими перфорин и гранзим В [Kagi et al., 1996; Froelich et al., 1996].

Это основной тип противораковой активности, генерируемой веществами грибного происхождения –  $\beta$ -D-глюканами или глюкан-протеиновыми комплексами. Биологическая активность этих веществ зависит от растворимости в воде [Ishibashi et al., 2001], молекулярного веса [Mueller et al., 2000], степени разветвленности и присутствия  $\beta$ -

(1→6)-связей по ходу основной  $\beta$ -(1→3) цепи [Cleary et al., 1999].

Полисахариды клеточной стенки грибов должны распознаваться клетками врожденного иммунитета в качестве инвазивного клона микроорганизмов, поскольку у этой группы иммунокомпетентных клеток сформирован целый класс рецепторов, настроенных на распознавание молекулярных фрагментов самых разных клеточных стенок [Недоспасов, 2013]. Гликаны, маннаны, хитозан, являющиеся основными гидрофильными компонентами клеточных стенок грибов, выступают для иммунных клеток как один из «патоген-ассоциированных молекулярных образов», будучи комплементарными ряду их рецепторов (Toll-, dectin-1 рецепторы) [Brown, Gordon, 2001]. Иммунная система распознает эти фрагменты и значительно активизируется.

Механизм этой активизации сегодня в общих чертах уже ясен. Поступающие в желудочно-кишечный тракт грибные полисахариды, не подвергаясь ферментативному разрушению, захватываются клетками слизистой оболочки кишечника и переносятся ими в подслизистый слой, где происходит их взаимодействие с рецепторами макрофагов и дендритных клеток, поглощающих, частично расщепляющих эти вещества и связывающих их фрагменты с молекулами MHC1. В селезенке и лимфатических узлах эти антиген-репрезентирующие клетки стимулируют гранулоциты и клетки-киллеры, ответственные за местный иммунитет. На приводимой на рис. 2 схеме можно видеть набор рецепторов иммунокомпетентных клеток, действующих теми или иными компонентами клеточной стенки грибов [Lee, Kim, 2013; Змитрович, 2014].

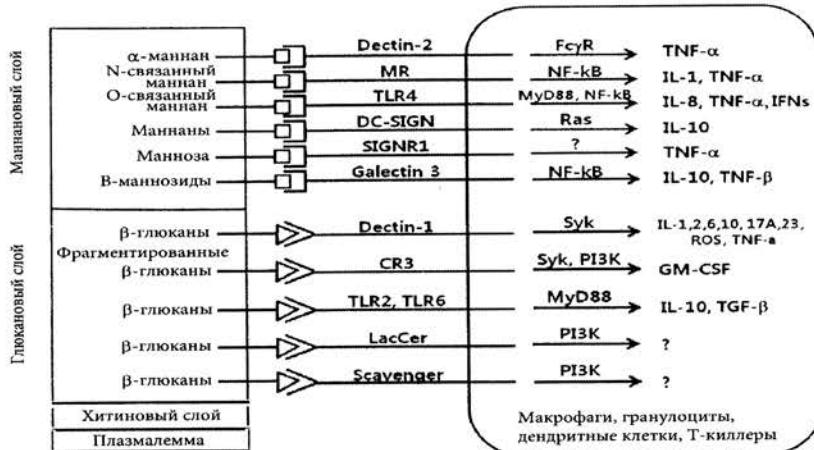


Рис. 2. Полисахариды клеточной стенки, комплементарные иммунокомпетентным клеткам – медиаторы врожденного иммунитета, набор продуцируемых иммунными клетками цитокинов [по: Змитрович, 2014]

Часть глюканов с током крови попадает в пе-

ченъ, где захватывается купферовыми клетками,

выделяющими в ответ на это взаимодействие тот же набор цитокинов и активирующих системный иммунитет. По современным представлениям, роль развития иммунной реакции в условиях опухолевой прогрессии противоречива: помимо интерферона и ФНО, имеющих выраженное онкостатическое действие, в тканевой жидкости фиксируется увеличение концентрации VEGF и EGF, производимых гранулоцитами и В-лимфоцитами; все клеточные участники реакции (включая злокачественные клетки) повышают уровень активности NF- $\kappa$ B. Тем не менее, в ситуации неистощенных депо ЕКК такого рода провоцирование иммунной реакции себя оправдывает, поскольку стимулирует массовый ЕКК-опосредованный Fas-апоптоз либо перфорин-зависимый цитолиз.

**Ингибиование митогенной активности.** Прямое действие грибных метаболитов на экспериментальные наборы злокачественно-трансформированных клеток показало, что ингибиование ими митогенной активности может быть связано с несколькими принципиально важными направлениями: 1) ингибиением протеинкиназ – основного генератора пролиферативных сигналов, 2) арестом клеточного цикла, 3) нарушением МАРК-сигнального каскада.

Изучено действие грибных метаболитов бензохиноновой природы клавилактонов A, B и D, производимых *Clitocybe clavipes* на раковые клетки и показана их выраженная ингибирующая активность тирозинкиназ Ret/ptc1, v-Abl, се-рин/трионин-киназы и главное, рецептора эпидермального фактора роста EGF, запускающего внутриклеточный пролиферативный каскад [Cassinelli et al., 2000].

Арест клеточного цикла грибными метаболитами наиболее изучен на примере тритерпеноидов, производимых грибом *Ganoderma lucidum*, воздействие которых приводит к остановке клеточного цикла на фазе G1/S [Zhu et al., 2000; Hu et al., 2002; Yang, 2005] или G2/M [Jiang et al., 2004; Müller et al., 2006]. К настоящему времени известно 316 различных тритерпеноидов, производимых грибами рода *Ganoderma* – ганодеровых кислот, люцидумолов, люциодиолов [Xia et al., 2014]. Их действие на прохождение сверочных точек клеточного цикла опосредуется ингибиением циклинов Cdc2, B и D1, протеинкиназы C, а также стимулированием экспрессии ингибитора циклинзависимых киназ гена p21 [Автономова, Краснопольская, 2013]. Арест клеточного цикла может вызывать также гликозид генистейн, производимый, в частности, *Flammulina velutipes* [Kang et al., 2003]. В клетках гепатоцеллюлярной карциномы генистейн регулирует активность Cdc2-киназы и ингибитора клеточного цикла белка p21,

что приводит к аресту клеточного цикла в фазе G2/M [Chang et al., 2004]; подобное действие оказывает полисахарид-пептид, продуцируемый *Trametes versicolor* [Chow et al., 2003]. В раковых клетках с неповрежденным опухолевым супрессором p53 эффект ареста клеточного цикла в фазах G1/S и G2/M проявляют эргостерол- и ланостансодержащие экстракты *Fomitopsis pinicola*, действие которых опосредуется содержанием внутриклеточного глутатиона, регулирующего активность p 53 [Wang et al., 2014].

Митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК) являются своеобразными интеграторами сигналов, поступающих от различных рецепторных и нерецепторных тирозинкиназ, цитокиновых рецепторов и рецепторов трансформирующего фактора роста и ключевыми участниками ответа на стрессорные сигналы, зависящего от клеточного и внутриклеточного контекста. В МАРК-каскад неминуемо оказываются вовлечеными онкогенные белки (Ras, Raf), и клетка становится значительно менее чувствительной к проапоптотическим сигналам [Hilger et al., 2002]. Активация или ингибиование молекул, вовлеченных в МАРК-сигнальную сеть, может вести как к усилению пролиферации, так и к пролонгации фазы G2 клеточного цикла. Наибольшие надежды на нарушение пролиферативных сигнальных путей связаны с протеином p38 [Wagner, Nebreda, 2009]. Воздействие тритерпеноидной фракции мицелия *Ganoderma lucidum* позитивно коррелировало с остановкой роста (фаза G2) клеток человеческой гепатомы линии Huh-7 и экспрессией p38 [Lin et al., 2003]. Показано также, что модулирующее гиперактивацию митогенных сигнальных путей действие p38 может усиливаться биоактивными комплексами, поставляемыми *Inonotus linteus* [Cho et al., 2002]. Панзопенантрин (продуцент – *Panus lecomtei*) препятствует эпигенетическому выключению митогенно-активированной клеткой опухолевого супрессора p27 и связанному с ним уклонению клетки от апоптоза [Sekizawa et al., 2002].

**Блокирование неоангидиогенеза.** Говоря о прогрессии опухоли и роли грибных метаболитов в борьбе с ней, нельзя обойти вниманием и вопрос опухолевого ангиогенеза. Хорошо известна максима «пресечь ангиогенез – победить опухоль». Грибные биоактивные комплексы были также изучены на предмет антиангиогенной активности. Наибольшую активность проявляли *Ganoderma lucidum*, *Taiwanofungus camphoratus*, *Agaricus murrillii*, и в особенности *Amyloporia xantha* и *Rigidoporus ulmarius*. Полагается, что фукозные и маннозные фрагменты производимых этими грибами полисахаридных комплексов связываются с регуляторными участками фактора VEGF и блокируют

действие этого фактора, запускающего генетическую программу ангиогенеза [Chen et al., 2005]. Следует помнить, однако, что обратной стороной блокирования ангиогенеза является активизация популяции клеток локомоторного фенотипа, массово отрывающихся от «голодающей опухоли».

**Ингибирование провоспалительных факторов и блокаторов апоптоза.** Основоположник клеточной патологии Рудольф Вирхов определял рак как хронически незаживающую рану. Изложенные выше данные о вовлеченностии в воспаление «провоспалительного крыла» иммунной системы и секреция комплексной раковой тканью матриксных металлопротеиназ позволяют наполнить такое определение новым содержанием.

Как упоминалось выше, основным провоспалительным фактором, конституционально связанным с опухолевой прогрессией, является хемокин NF- $\kappa$ B, блокирующий JNK- и p53-опосредованные пути апоптоза. Благодаря исследованиям группы Эркеля из грибов *Lentinus crinitus* и некоторых видов рода *Panus* (*Panus conchatus*, *P. lecomtei*) был выделен терпеноид панэпоксидон, препятствующий деградации ингибирующей частицы NF- $\kappa$ B – I $\kappa$ V $\alpha$ , в результате чего этот транскрипционный фактор остается связанным и не реагирующим на внешние стимулы [Erkel et al., 1996]. Позднее из штамма аскомицета *Xylaria* 45-93 был выделен циклоэпоксидон [Gehrt et al., 1998], а из *Panus conchatus* – изопанэпоксидон [Shotwell et al., 2000] – вещества аналогичного действия. Помимо панэпоксида и сходных веществ, деградации ингибирующей частицы I $\kappa$ V $\alpha$  препятствует липополисахарид, выделенный из *Taiwanofungus camphoratus* [Liu et al., 2007]. Группой Маттилы было показано, что в плодовых телах *Lentinula edodes* содержится фенетил-эфир кофейной кислоты (CAPE), ингибирующий NF- $\kappa$ B уже на этапе связывания с ДНК [Mattila et al., 2001]. Позднее CAPE был обнаружен в экстрактах *Inonotus linteus* [Nakamura et al., 2003].

Вторым важным направлением сдерживания онкогенной воспалительной реакции является ингибирование матриксных металлопротеиназ. Цинкодержащие эндопептидазы, выделяемые рядом раковых клеток и гранулоцитов, способствуют размягчению фибрillлярного и нефибрillлярного соединительнотканного матрикса, что значительно облегчает опухолевую инвазию и метастазирование. Выделенные из базидиомицетов *Piptoporus betulinus* и *Daedalea dickinsii* полипореновая кислота С и (E)-2-(4-гидрокси-3-метил-2-бутенил)-гидрохинон проявили ингибирующие эффекты в отношении коллагеназы MMP-1, стромелизина MMP-3 и желатиназы MMP-9 [Kawagishi et al., 1997, 2002].

**Воздействие на витальные молекулярные мишени.** Цитотоксичность, проявляемая рядом грибных метаболитов и направленная на вывод из строя базовых жизнеобеспечивающих систем клетки, имеет те же ограничения, что и химиотерапия: большинство из этих мишеней неспецифичны для рака. Тем не менее, в некоторых случаях в силу гиперэкспрессии опухолевой тканью ряда жизненно-важных ферментов, их ингибирование грибными метаболитами оказывается оправданным. С другой стороны, разрабатываются методы адресной доставки витальных ядов с минимизацией системной токсичности.

Жирнокислотная фракция гексанового экстракта мицелия *Grifola frondosa* (эргостерол, эргоста-4,6,8(14),22-тетраен-3-он, 1-олеоил-1-линеоил-3-пальмитоглицерол) проявляет сильную ингибирующую активность в отношении циклооксигеназ Cox1 и Cox2 [Zhang et al., 2002]. Подобным действием обладают бис-катехолы герронемины A $\square$ F, выделенные из мицелия грибов рода *Gerronema* [Silberborth et al., 2002] и ланостановые тритерпеноиды *Fomitopsis pinicola* [Yoshikawa et al., 2005]. Ланостановые тритерпеноиды, выделенные из склероциев *Wolfiporia cocos* ингибируют ДНК-топоизомеразы [Mizushina et al., 2004]. Тритерпеноидный компонент, выделенный из *Perenniporia fraxinea* и обозначенный как фомителловая кислота, а также тритерпеноиды 1, 2 и 3 *Ganoderma lucidum* проявляли ингибирующую активность в отношении ряда ДНК-полимераз [Mizushina et al., 1999, 2000].

Мишенью циклического пептида  $\alpha$ -аманитина (продуцент – *Amanita phalloides*), использованного в качестве витального яда группой Мельденхаузера–Фаульстиха, является РНК-полимераза II. Попадая в клетку, аманитин связывает этот фермент, блокируя его работу, что, в свою очередь, приводит к прекращению синтеза белков и к разрушению клетки. Чтобы избежать системного токсического эффекта, вызываемого этим сильнейшим ядом, его доставка к раковым клеткам осуществлялась в связанном антителами виде. В качестве объекта связывания был выбран опухолевый маркер EpCAM (epithelial cell adhesion molecule) – белок, экспрессируемый многими раковыми линиями. Аманитин-конъюгированное антитело может нести от 4 до 8 молекул токсина, доставляя их адресно к клеткам, экспрессирующими на поверхности EpCAM. Несмотря на возможные погрешности (EpCAM экспрессируется не только раковыми клетками с одной стороны и не экспрессируется «спящими» раковыми клетками – с другой), результаты описанного воздействия впечатляют: 2 инъекции высоких доз аманитин-конъюгированного антитела привели к регрессии опухолей у 90% испытанных животных

испытанных животных [Moldenhauer et al., 2012].

## Проблемы и перспективы

Вышеизложенные факты позволяют относиться к онкотерапии с привлечением метаболитов, производимых грибами – базидиомицетами с исключительным вниманием: биоактивные комплексы, поставляемые этими организмами, характеризуются, как правило, множественным и в то же время мягким таргетным воздействием, что, в совокупности с относительной доступностью сырья, открывает определенные клинические перспективы. Однако, несмотря на прогресс в познании механизмов онкостатического действия грибных метаболитов и сложившуюся, по крайней мере, в странах Востока, многовековую традицию их применения, впечатляющего прорыва в онкотерапии, связанного с их применением, не происходит.

Причина такого положения связана с тем, что в более чем в половине случаев злокачественные новообразования диагностируются на стадии прогрессии, когда клетки уже приобретают глухоту к большинству ингибирующих пролиферацию и проапоптотических сигналов, а арест клеточного цикла приводит к реализации злокачественного потенциала по паракринному механизму – клетки приступают к активной пролиферативной сигнализации [Robinson et al., 2001; Blagosklonny, 2003]. Низкая степень связности клеток в раковой ткани и повышенная экспрессия генов семейства Myc чреваты амебоидной трансформацией клеток при любом сильном воздействии на раковую ткань. В такой ситуации все биоактивные комплексы, в том числе грибного происхождения, направленные на ингибирование процессов, происходящих в злокачественно-трансформированной ткани, не могут покрыть весь спектр вариабельности адаптивного ответа неоплазм. Ингибирование процессов без удара по витальным мишениям раковой клетки чревато ситуацией, предельно лаконично описанной швейцарским онкологом Пиерпаоли: «Фактически, существуют противостоящие терапии автоматические механизмы, предполагающие неизбежную промоцию, следующую за искусственным ингибированием. Чем более сильным было ингибирование, тем более сильной будет промоция» [Pierpaoli, 2005]. Именно по этой причине на стадии прогрессии и в особенности распространенного опухолевого процесса одних грибных метаболитов – вне сочетания с витальными ядами (химиотерапия) либо лучевым воздействием – для борьбы с опухолевыми клонами недостаточно.

Сочетание грибных метаболитов (прежде всего, тритерпеноидов) с химиотерапевтическим воздействием на опухоли, доказавшее свою клиническую эффективность, требует дальнейшего осмысливания

в свете представлений о клональной гетерогенности опухоли с одной стороны и неоднозначной роли иммунной системы в опухолевой прогрессии – с другой.

Говоря о гетерогенности опухоли и наличии более устойчивых к терапии клонов в связи с онкостатическими эффектами грибных метаболитов в сочетании с химиотерапией, вполне возможно, речь может идти не только о кумулятивном цитотоксическом эффекте тритерпеноидов в сочетании с более сильными агентами, как бы зажимающими клоногенные клетки в своеобразную «клешню», – такого рода эффект не может быть превалирующим, поскольку он неизбежно осложняется неизбирательной системной токсичностью. Вероятно, во многом реализуется другой сценарий, описанный группой Благосклонного [Blagosklonny, Darzynkiewicz, 2002; Blagosklonny et al., 2002]: более слабые стимулы (вызываемые в данном случае грибными метаболитами) приводят к аресту клеточного цикла нормальных делящихся и дифференцированных раковых клеток, в то время как гиперактивные клоногенные раковые клетки продолжают делиться и попадают в уязвимом делящемся состоянии под воздействие более жестких «стимулов», которые несут химиотерапевтические агенты, результатом чего является в большинстве случаев их апоптоз или цитолиз. Соответственно, новым направлением клинических исследований может стать выявление соотношения цитотоксичности грибных метаболитов и их способности к аресту клеточного цикла как раковых клеток различной степени дифференцировки, так и нормальных пролиферирующих клеток.

Говоря о неоднозначной роли иммунной системы в развитии опухолевого процесса и подавлении противоопухолевого крыла иммунитета провоспалительным, следует говорить и о необходимости профилирования грибных биоактивных комплексов с выделением как иммуностимулирующей, так и противовоспалительной (NF-κB-ингибирующей) составляющих. И если основной объект грибной онкотерапии – *Ganoderma lucidum* – сочетает высокие иммуностимулирующие и противовоспалительные эффекты, то два других «фаворита 1970-х» – *Lentinula edodes* и *Schizophyllum commune*, сырье которых богато разветвленными β-глюканами, но бедно терпеноидами, даже по сегодняшним далеко не полным данным, явно уступают место таким перспективным объектам как *Taiwanofungus camphoratus*, обладающим также NF-κB и VEGF-ингибирующей активностью [Liu et al., 2007; Sunk et al., 2008] или *Piptoporus betulinus*, спектр активностей которого, как оказалось, достаточно широк и включает ингибирование провоспалительных факторов (ланостановые производные) и металлопротеиназ (гидрохиноны)

[Kawagishi et al., 2002; Kamo et al., 2003; Wagnun et al., 2004; Lemieszek et al., 2009; Суранка et al., 2011].

К вопросу о профилировании биоактивных комплексов грибного происхождения примыкает вопрос о требованиях к экстрактам и их применению на различных этапах терапии. В исследований, проводимых *in vitro*, наибольшую проапоптотическую и цитостатическую активность проявляют спиртовые экстракти [Шнырева, Ван Гринсвен, 2014], в то время как иммуномодулирующая активность грибных глюканов лучше сохраняется при более мягком водном способе экстрагирования [Moradali et al., 2007]. Кардинально различаются и терапевтические ситуации, выдвигающие на первый план либо активизацию противоопухолевого крыла иммунитета, когда основную фармакологическую нагрузку несут грибные полисахариды и предпочтительным сырьем являются виды, характеризующиеся мощным глюкановым «чехлом» клеточной стенки (*Lentinula edodes*, *Grifola frondosa*, *Flammulina velutipes*, *Tremella mesenterica*), либо снижение митогенной активности и ингибирование провоспалительных факторов, когда основную нагрузку несут уже низкомолекулярные метаболиты (тригерпеноиды, ланостановые производные, эргостерол). Первая ситуация более характерна для локализованного, вторая – для распространенного опухолевого процесса [Змитрович, 2014].

Наконец, специальные исследования требуются для оценки онкопревентивного потенциала базидиальных грибов – продуцентов полифенольных комплексов, который, по предварительным оценкам, чрезвычайно высок [Баландайкин, 2013; Баландайкин, Змитрович, 2015; Balandaykin, Zmitrovich, 2015]. Полифенольные композиты представляют значительную емкость для поглощения свободных радикалов, ионов тяжелых металлов и ультрафиолета; полифенол-полисахаридные комплексы обладают значительной иммуномодулирующей активностью, механизм которой выяснен не до конца [Шнырева, Ван Гринсвен, 2014]. В этом направлении наиболее перспективными объектами являются *Inonotus obliquus* f. *sterilis*, *I. linteus*, различные виды рода *Phellinus*.

Как видим, роль базидиальных грибов в таргетной терапии злокачественных новообразований заметна, перспективы просматриваются по нескольким направлениям, и прогресс в онкотерапии в значительной мере может быть связан с адекватным встраиванием различных фармакологических эффектов метаболитов базидиальных грибов в уже отработанные техники иммунотерапии и лекарственной терапии на основе знаний о молекулярных мишенях неоплазм.

Автор благодарен М. Э. Баландайкину, М. А. Бондарцевой, Н. В. Беловой, С. П. Вассеру, Н. П. Денисовой, А. Е. Коваленко, Л. Г. Переведенцевой за обсуждение в разное время ряда поднятых в статье проблем и обмен литературой.

Работа выполнена в рамках государственного задания БИН РАН «Микобиота Южного Вьетнама» – 01201255603.

### Библиографический список

- Автономова А.В., Краснопольская Л.М. Противоопухолевые и иммуномодулирующие свойства трутовика лакированного // Микология и фитопатология. 2013. Т. 47, вып. 1. С. 3–11.
- Баландайкин М.Э. К вопросу о химическом составе и медицинских свойствах *Inonotus obliquus* (Pers.) Pil. // Химия растительного сырья. 2013. № 2. С. 15–22.
- Баландайкин М.Э., Змитрович И.В. Чага (*Inonotus obliquus* f. *sterilis*) как фармакологически ценное сырье и ее ресурсный потенциал // Материалы за 11-а международна научна практична конференция, «Бъдещите изследования – 2015». София, 2015. Т. 2. Лекарство. Биология. География и геология. С. 58–59.
- Белова Н.В. О необходимости изучения биологии и биохимической активности *Inonotus obliquus* // Микология и фитопатология. 2014. Т. 48, вып. 6. С. 401–403.
- Булатов П.К., Березина М.П., Якимов П.А. (ред.) Чага и ее лечебное применение при раке IV стадии. Л.: Медгиз, 1959. 305 с.
- Булах Е.М. Грибы – источник жизненной силы. Владивосток: Русский Остров, 2001. 64 с.
- Вассер С.П. (ред.) Макромицеты: лекарственные свойства и биологические особенности. Киев: Ин-т ботаники им Н. Г. Холодного, 2012. 285 с.
- Волкова Т.О., Немова Н.Н. Молекулярные механизмы апоптоза лейкозной клетки. М.: Наука, 2006. 205 с.
- Денисова Н.П. Лечебные свойства грибов. ЭтноМикологический очерк. СПб: Изд-во СПбГМУ, 1998. 59 с.
- Змитрович И.В. Грибы посыпают сигналы // Планета грибов. 2014. № 2(6). С. 21–28; 37–39.
- Князькин И.В., Цыган В.Н. Апоптоз в онкоурологии. СПб.: Наука, 2007. 240 с.
- Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: Ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза // Биохимия. 2000. Т. 65, № 1. С. 5–33.
- Копнин Б.П. Неопластическая клетка: основные свойства и механизмы возникновения // Практ. онкология. 2002. Т. 3, № 4. С. 235–239.
- Недоспасов С.А. Врожденный иммунитет и его значение для биологии и медицины // Вестник РАН. 2013. Т. 83, № 9. С. 771–783.

- Переведенцева Л.Г. Лекарственные грибы Пермского края. Пермь: Проектное бюро "Рейкъянвик", 2011. 146 с.
- Пожарский К.М., Савостьянов Г.А. Ультраструктурная характеристика экспериментальных опухолей кишечника // Вопросы онкологии. 1976. Т. 22, № 1. С. 59–68.
- Турусов В.С. Прогрессия опухолей: этиологические, морфологические и молекулярно-биологические аспекты // Архив патол. 1992. Вып. 7. С. 5–14.
- Феофилова Е.П., Алексин А.И., Гончаров Н.Г., Мысякина И.С., Сергеева Я.Э. Фундаментальные основы микиологии и создание лекарственных препаратов из мицелиальных грибов. Москва: Национальная академия микиологии, 2013. 152 с.
- Филиппова И.А. Популярная фунготерапия: лечение лекарственными грибами. СПб.: Диля, 2013. 128 с.
- Черешнев В.А., Цыган В.Н., Одинак М.М., Иванов А.М., Бубнов В.А., Цыган Н.В. Фармакологическое регулирование программирующей гибели клеток. СПб.: Наука, 2011. 255 с.
- Шнырева А.В., Ван Гринсвен Л.Д. Проапоптотическая и иммуномодулирующая активность экстрактов некоторых гомобазидиальных грибов // Микология и фитопатология. 2014. Т. 48, вып. 4. С. 253–261.
- Юй Л., Хайни Б., Широких А.А., Широких И.Г., Егошина Т.Л., Кириллов Д.В. Лекарственные грибы в традиционной китайской медицине и современных биотехнологиях. Киров: О-Краткое, 2009. 320 с.
- Adams J.M., Cory S. The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy // Oncogene. 2007. Vol. 26. P. 1324–1337.
- Amundson S.A., Myers T.G., Fornace A.J. Roles for p53 in growth arrest and apoptosis: Putting on the brakes after genotoxic stress // Oncogene. 1998. Vol. 17, № 25. P. 3287–3299.
- Asatiani M.D., Wasser S.P., Nevo E., Ruimi N., Mahajna J., Reznick A.Z. The Shaggy Ink Cap medicinal mushroom, *Coprinus comatus* (O. F. Mull.: Fr.) Pers. (Agaricomycetidae) substances interfere with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> induction of the NF-κB pathway through inhibition of IκBα phosphorylation in MCF7 breast cancer cells // Int. J. Med. Mushrooms. 2011. Vol. 13, № 1. P. 19–25.
- Ashkenazi A., Herbst R.S. To kill a tumor cell: the potential of proapoptotic receptor agonists // J. Clin. Invest. 2008. Vol. 118, № 6. P. 1979–1990.
- 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 // Int. J. Med. Mushrooms. 2015. Vol. 17, № 2. P. 95–102.
- Baeriswyl V., Christofori G. The angiogenic switch in carcinogenesis // Cancer Biol. 2009. Vol. 19. P. 329–337.
- Blagosklonny M.V. Cell senescence and hypermitogenic arrest // EMBO Rep. 2003. Vol. 4. P. 358–362.
- Blagosklonny M.V. Cell proliferation and cancer therapy // L. M. Berstein (ed.). Hormones, age and cancer. Saint Petersburg: Nauka, 2005. P. 68–93.
- Blagosklonny M.V., Darzynkiewicz Z. Cyclotherapy: protection of normal cells and unshielding of cancer cells // Cell Cycle. 2002. Vol. 1. P. 375–382.
- Blagosklonny M.V., Darzynkiewicz Z., Figg W.D. Flavopiridol inversely affects p21WAF1/CIP1 and p53 and protects p21-sensitive cells from paclitaxel // Cancer Biol. Therap. 2002. Vol. 1. P. 67–74.
- Bonnet D., Dick J.E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell // Nat. Med. 1997. Vol. 3. P. 730–737.
- Boutwell R.K. The function and mechanism of promoters of carcinogenesis // Crit. Rev. Toxicol. 1974. Vol. 2. P. 419–443.
- Brown G. D., Gordon S. Immune recognition: a new receptor for β-glucans // Nature. 2001. Vol. 413. P. 36–37.
- Cassinelli G., Lanzi C., Pensa T., Gambetta R.A., Nasini G., Cuccuru G., Cassinis M., Pratesi G., Pollicino D., Tortoreto M., Zunino F. Clavilactones, a novel class of tyrosine kinase inhibitors of fungal origin // Biochem. Pharmacol. 2000. Vol. 59. P. 1539–1547.
- Chang K.L., Kung M.L., Chow N.H., Su S.J. Genistein arrests hepatoma cells at G2/M phase: involvement of ATM activation and upregulation of p21waf1/cip1 and Wee1 // Biochem. Pharmacol. 2004. Vol. 67. P. 717–726.
- Chen S.C., Lu M.K., Cheng J.J., Wang D.L. Antiangiogenic activities of polysaccharides isolated from medicinal fungi // FEMS Microbiol. Lett. 2005. Vol. 249, № 2. P. 247–254.
- Chichara G., Hamuro J., Maeda Y.Y., Arai Y., Fukukawa F. Fractionation and purification of the polysaccharides with marked antitumor activity, especially lentinan, from *Lentinus edodes* // Cancer Res. 1970. Vol. 30. P. 2776–2781.
- Cho J.H., Cho S.D., Hu H., Kim S.H., Lee Y.S., Kang K.S. The roles of Erk1/2 and p38 kinases in the preventive mechanisms of mushroom *Phellinus linteus* against the inhibition of gap junctional intercellular communication by hydrogen peroxide // Carcinogenesis. 2002. Vol. 23. P. 1163–1169.
- Chow L.W., Lo C.S., Loo W.T., Hu X.C., Sham J.C. Polysaccharide peptide mediates apoptosis by up-regulating p21 gene and down-regulating cyclin D1 gene // Am. J. Clin. Med. 2003. Vol. 31. P. 1–9.

- Cleary J.A., Kelly G.E., Husband A.J. The effect of molecular weight and beta-1,6-linkages on priming of macrophage function in mice by (1,3)-beta-D-glucan // Immun. Cell. Biol. 1999. Vol. 77. P. 395.
- Coffelt S.B., Lewis C.E., Naldini L., Brown J.M., Ferrara N., De Palma M. Elusive identities and overlapping phenotypes of proangiogenic myeloid cells in tumors // Am. J. Pathol. 2010. Vol. 176. 1564–1576.
- Cyranka M., Graz M., Kaczor J., Kandefer-Szerszeń M., Walczak K., Kapka-Skrzypczak L., Rzeski W. Investigation of antiproliferative effect of ether and ethanol extracts of birch polypore medicinal mushroom, *Piptoporus betulinus* (Bull.: Fr.) P. Karst. (higher Basidiomycetes) in vitro grown mycelium // Int. J. Med. Mushrooms. 2011. Vol. 13, № 6. P. 525–533.
- Demicheli R., Retsky M.W., Hrushesky W.J., Baum M., Gukas I.D. The effects of surgery on tumor growth: a century of investigations // Ann. Oncol. 2008. Vol. 19. P. 1821–1828.
- Deshpande A., Sicinski P., Hinds P.W. Cyclins and cdk's in development and cancer: a perspective // Oncogene. 2005. Vol. 24. P. 2909–2915.
- Didukh M.Ya., Wasser S.P., Nevo E. Medicinal value of species of the family Agaricaceae Cohn (higher Basidiomycetes): current stage of knowledge and future perspectives // Int. J. Med. Mushrooms. 2003. Vol. 5. P. 133–152.
- Erkel G., Anke T., Sterner O. Inhibition of NF-kappa B activation by panepoxydone // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1996. Vol. 226, № 1. P. 214–221.
- Evan G., Littlewood T. A matter of life and cell death // Science. 1998. Vol. 281. P. 1317–1322.
- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor // Ater. Thromb. Vasc. Biol. 2009. Vol. 29. P. 789–791.
- Forman D., Bray F., Brewster D.H., Gombe Mbalawa C., Kohler B., Piñeros M., Stiliarova-Foucher E., Swaminathan R., Ferlay J. (eds). Cancer Incidence in Five Continents Vol. X // IARC Scientific Publications. 2014. № 164. 1436 p.
- Foulds I. Neoplastic development. N. Y.: Acad. Press, 1976. 527 p.
- Friedl P., Wolf K. Plasticity of cell migration: a multiscale tuning model // J. Cell Biol. 2010. Vol. 188. P. 11–19.
- Friesen C., Fulda S., Debatin K.M. Cytotoxic drugs and the CD95 pathway // Leukemia. 1999. Vol. 13, № 11. P. 1854–1858.
- Froelich C.D., Orth K., Turbov J., Seth P., Gottlieb R., Babior B., Shah G.M., Bleackley R.Ch., Dixit V.M., Hanna W. New paradigm for lymphocyte granule-mediated cytotoxicity. Target cells bind and internalize granzyme B, but an endosomolytic agent is necessary for cytosolic delivery and subsequent apoptosis // J. Biol. Chem. 1996. Vol. 271. P. 29073–29079.
- Fujimoto S., Furue H., Kimura T., Kondo T., Orita K., Taguchi T. Clinical outcome of postoperative adjuvant immunotherapy with schizophyllan for patients with resectable gastric cancer – a randomized controlled study // Eur. J. Cancer. 1991. Vol. 27. P. 1114–1118.
- Fukasawa K., Wiener F., Woud G.F.V. et al. Genomic instability and apoptosis are frequent in p53 deficient young mice // Oncogene. 1997. Vol. 15, № 11. P. 1295–1302.
- Gaengel K., Genové G., Aramiluk A., Betsholtz C. Endothelia-mural cell signaling in vascular development and angiogenesis // Ater. Thromb. Vasc. Biol. 2009. Vol. 29. P. 630–638.
- Gao Y., Zhou S., Chen G., Dai X., Ye J. A phase I/II study of Ganoderma lucidum (Curtis: Fr.) P. Karst. extracts (ganopoly) in patients with advanced cancer // Int. J. Med. Mushrooms. 2002. Vol. 4. P. 207–214.
- Gehrt A., Erkel G., Anke T., Sterner O. Cycloepoxydon, 1-hydroxy-2-hydroxymethyl-3-pent-1,3-dienylbenzene and 1-hydroxy-2-hydroxymethyl-3-pent-1,3-dienylbenzene, new inhibitors of eukaryotic signal transduction // J. Antibiot. 1998. Vol. 51. P. 455–463.
- Glamoclija J., Cacic A., Nicolic M., Fernandes A., Barros L., Calhelha C., Ferreira I.C.F.R., Sokovic M., van Griensven L.J.L.D. Chemical characterization and biological activity of Chaga (*Inonotus obliquus*), a medicinal “mushroom” // J. Ethnopharmacol. 2015. Vol. 162. P. 323–332.
- Gordon M., Guralnik M., Kaneko Y., Mimura T., Goodgame J., DeMarzo C. A phase II controlled study of a combination of the immune modulator, lentinan, with didanosine (DDI) in HIV patients with CD4 cells of 200–500/MM(3) // J. Med. 1995. Vol. 26. P. 193–207.
- Gregory F.J., Healy E.M., Agersborg H.P.Jr., Warren G.H. Studies on antitumor substances produced by Basidiomycetes // Mycologia. 1966. Vol. 58. P. 80–90.
- Greider C.W. Telomerase activity, cell proliferation, and cancer // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1998. Vol. 95, № 1. P. 90–92.
- Hanahan D., Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis // Cell. 1996. Vol. 86. P. 353–364.
- Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer // Cell. 2000. Vol. 100. P. 57–70.
- Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation // Cell. 2011. Vol. 144. P. 646–674.
- Heiser D., Labi V., Erlacher M., Villunger A. The Bcl-2 protein family and its role in the development of neoplastic disease // Exp. Gerontol. 2004. Vol. 39, № 8. P. 1125–1135.
- Herberman R. (ed.). Natural cells mediated immunity against tumors. N. Y.: Acad. Press, 1980. 1100 p.

- Hilger R.A., Scheulen M.E., Strumberg D. The Ras-Raf-MEK-ERK pathway in the treatment of cancer // *Onkologie*. 2002. Vol. 25. P. 511–518.
- Hu H., Ahn N.S., Yang X., Lee Y.S., Kang K.S. Ganoderma lucidum extract induces cell cycle arrest and apoptosis in MCF-7 human breast cancer cell // *Int. J. Cancer*. 2002. Vol. 102, № 3. P. 250–253.
- Hunter T. Oncoprotein networks // *Cell*. 1997. Vol. 88, № 3. P. 333–346.
- Ikekawa T., Uehara N., Maeda Y., Nakanishi M., Fukuoka F. Antitumor activity of aqueous extracts of edible mushrooms // *Cancer Res*. 1969. Vol. 29. P. 734–735.
- Ikekawa T., Ikeda Y., Yoshioka Y., Nakanishi K., Yokoyama E., Yamazaki E. Antitumor polysaccharides of Flammulina velutipes 2. The structure of EA-3 and further purification of EA-5 // *J. Pharmacobiol. Dyn.* 1982. Vol. 5. P. 576–581.
- Ikekawa T., Saitoh H., Feng W., Zhang H., Li L., Matsuzawa T. Antitumor activity of extracts and polysaccharides // *Chem. Pharm. Bull. (Tokio)*. 1992. Vol. 40. P. 1954–1957.
- Ishibashi K., Miura N.N., Adachi Y., Ohno N., Yodome T. Relationship between solubility of grifolan, a fungal 1,3-beta-D-glucan, and production of tumor necrosis factor by macrophages in vitro // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2001. Vol. 65. P. 1993–2000.
- Jiang J., Slivova V., Valachovicova T., Harvey K., Sliva D. Ganoderma lucidum inhibits proliferation and induces apoptosis in human prostate cancer cells PC-3 // *Int. J. Oncol.* 2004. Vol. 24. P. 1093–1099.
- Kägi D., Ledermann B., Bürki K., Zinkernagel R.M., Hengartner H. Molecular mechanisms of lymphocyte-mediated cytotoxicity and their role in immunological protection and pathogenesis in vivo // *Ann. Rev. Biochem.* 1996. Vol. 14. P. 207–232.
- Kamo T., Asanoma N., Shibata H., Hirota M. Anti-inflammatory lanostane-type triterpene acids from *Piptoporus betulinus* // *J. Nat. Prod.* 2003. Vol. 66, № 8. P. 1104–1106.
- Kang J., Wang H.-Q., Chen R.Y. Studies on the constituents of the mycelia produced from fermented culture of Flammulina velutipes (W. Curt.: Fr.) Singer (Agaricomycetidae) // *Int. J. Med. Mushrooms*. 2003. Vol. 5. P. 391–396.
- Kawagishi H., Li H., Tanno O., Inoue S., Ikeda S., Ohnishi-Kameyama M., Nagata T. A lanostane-type triterpene from a mushroom *Daedalea dickinsii* // *Phytochemistry*. 1997. Vol. 46. P. 959–961.
- Kawagishi H., Hamajima K., Inoue Y. Novel hydroquinone as a matrix metallo-proteinase inhibitor from the mushroom, *Piptoporus betulinus* // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2002. Vol. 66. P. 2748–2750.
- Kiyono T., Foster S. A., Koo J. I. et al. Both Rb/p16INK4a inactivation and telomerase activity are required to immortalize human epithelial cells // *Nature*. 1998. Vol. 396, № 6706. P. 84–88.
- Klaschka F. Oral enzymes – new approach to cancer treatment: immunological concepts for general and clinical practice. Complementary cancer treatment. Copenhagen: Forum, 1996. 200 p.
- Kodama N., Komuta K., Nanba H. Can maitake MD-fraction aid cancer patients? // *Alt. Med. Rev.* 2002. Vol. 7. P. 236–239.
- Komatsu N., Okubo S., Kikumoto S., Kimura K., Saito G. Host-mediated antitumor action of schizophylan, a glucan produced by *Schizophyllum commune* // *Gann*. 1969. Vol. 60, № 2. P. 133–144.
- Kreso A., Dick J. E. Evolution of the cancer stem cell model // *Cell*. 2014. Vol. 14. P. 275–291.
- Lacour S., Micheau O., Hammann A. et al. Chemotherapy enhances TNF- $\alpha$ -related apoptosis-inducing ligand DISC assembly in HT 29 human colon cancer cells // *Oncogene*. 2003. Vol. 287. P. 135–141.
- Lee D.H., Kim H.W. Immunological host defence mechanism and applications of fungal  $\beta$ -glucans by employing Dectin-1 receptor in the innate immunity // Proc. 7<sup>th</sup> International Medicinal Mushroom Conference. Beijing, 2013. P. 244–258.
- Lemieszek M.K., Langner E., Kaczor J., Kardeszen Szerzen M., Sanecka B., Mazurkiewicz W., Rzesi W. Anticancer effect of fraction isolated from medicinal birch polypore mushroom, *Piptoporus betulinus* (Bull.: Fr.) P. Karst. (Aphyllophoromycetidae): in vitro studies // *Int. J. Med. Mushrooms*. 2009. Vol. 11. P. 351–364.
- Lin S.B., Li C.H., Lee S.S., Kan L.S. Triterpene-enriched extracts from *Ganoderma lucidum* inhibit growth of hepatoma cells via suppressing protein kinase C, activating mitogen-activated protein kinases and G2-phase cell cycle arrest // *Life Sci.* 2003. Vol. 72. P. 2381–2390.
- Liu D.Z., Liang H.J., Chen C.H., Su S.H., Lee T.H., Huang C.T., Hou W.C., Lin S.Y., Zhong W.B., Ling P.G., Hung L.F., Liang Y.C. Comparative anti-inflammatory characterization of wild fruiting body, liquid-state fermentation, and solid-state culture of *Taiwanofungus camphoratus* in microglia and mechanism of its action // *J. Ethnopharmacol.* 2007. Vol. 113, № 1. P. 45–53.
- Lucas E.H., Montesano R., Pepper M.S., Hafner M., Sablon E. Tumor inhibitors in *Boletus edulis* and other Holobasidiomycetes // *Antibiot. Chemoterap.* 1957. Vol. 7. P. 1–4.
- Madsen C.D., Sahai E. Cancer dissemination – Lessons from leucocytes // *Dev. Cell*. 2010. Vol. 19. P. 13–26.
- Mahajna J., Dotan N., Zaidman B.-Z., Petrova R. D., Wasser S. P. Pharmacological values of medicinal mushrooms for prostate cancer therapy: the case

- of *Ganoderma lucidum* // Nutrit. Cancer. 2009. Vol. 61, № 1. P. 16–26.
- Mantovani A.* Molecular pathways linking inflammation and cancer // Curr. Mol. Med. 2010. Vol. 10. P. 369–373.
- Mattila P., Könkö K., Eurola M., Pihlava J.-M., Astola J., Vahteristo L., Hietaniemi V., Kumpulainen J., Valtonen M., Piironen V.* Contents of vitamins, mineral elements, and some phenolic compounds in cultivated mushrooms // J. Agric. Food Chem. 2001. Vol. 49. P. 2443–2448.
- Mitomi T., Tsuchiya S., Iijima A., Aso K., Suzuki K., Nishiyama K.* Randomized, controlled study on adjuvant immunochemotherapy with PSK in curatively resected colorectal cancer // Dis. Colon Rectum. 1992. Vol. 35. P. 123–130.
- Mizuno T.* Development of antitumor polysaccharides from mushroom fungi // Foods Food. Ingrid. J. Jap. 1996. Vol. 167. P. 69–85.
- Mizuno T., Ohsawa K., Hagiwara N., Kuboyama R.* Fractionation and characterization of antitumor polysaccharides from Maitake, *Grifola frondosa* // Agric. Biol. Chem. 1986. Vol. 50. P. 1679–1688.
- Mizuno T., Ando M., Sugie R., Ito H., Shimura K., Sumiya T., Matsuura A.* Antitumor activity of some polysaccharides isolated from an edible mushroom, ningyotake, the fruiting body and the cultured mycelium of *Polyporus confluens* // Biosci. Biotechnol. Biochem. 1992. Vol. 56. P. 34–41.
- Mizuno T., Yeohlui P., Kinoshita T., Zhuang C., Ito H., Mayuzumu Y.* Antitumor activity and chemical modification of polysaccharides from *Niobhimeji* mushroom, *Tricholoma giganteum* // Biosci. Biotechnol. Biochem. 1996. Vol. 60. P. 30–33.
- Mizuno T., Morimoto M., Minato K.I., Tsuchida H.* Polysaccharides from *Agaricus blazei* stimulate lymphocyte T-cell subsets in mice // Biosci. Biotechnol. Biochem. 1998. Vol. 62. P. 434–437.
- 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. (Aphyllophoromycetidae) // Int. J. Med. Mushrooms. 1999. Vol. 1. P. 301–316.
- Mizushina Y., Takahashi N., Hanashima L., Koshino H., Esumi Y., Uzawa J., Sugawara F., Sakaguchi K.* Lucidenic acid O and lactone, new terpene inhibitors of eukaryotic DNA polymerases from a basidiomycete, *Ganoderma lucidum* // Bioorg. Med. Chem. 1999. Vol. 7. P. 2047–2052.
- Mizushina Y., Iida A., Ohta K., Suuguwara F., Sakaguchi K.* Novel triterpenoids inhibit both DNA polymerase and DNA topoisomerase // Biochem. J. 2000. Vol. 350. P. 757–763.
- Mizushina Y., Akihisa T., Ukiya M., Murakami C., Kuriyama I., Xu C., Yoshida H., Sakaguchi K.* A novel DNA topoisomerase inhibitor: dehydroebriconic acid, one of the lanostane-type triterpene acids of *Poria cocos* // Cancer Sci. 2004. Vol. 95. P. 354–360.
- Moldenhauer G., Salnikov A.V., Lüttgau S., Herr I., Anderl J., Faulstich H.* Therapeutic potential of amanitin-conjugated anti-epithelial cell adhesion molecule monoclonal antibody against pancreatic carcinoma // J. Nat. Cancer Inst. 2012. Vol. 104, issue 8. P. 622–634.
- Moradali M.-F., Mostafavi H., Ghods Sh., Hedjaroude Gh.-A.* Immunomodulating and anticancer agents in the realm of macromycetes fungi (macrofungi) // Int. Immunopharmacol. 2007. Vol. 7. P. 701–724.
- Mueller A., Raptis J., Rice P.J., Kalbefleisch J.H., Stout R.D., Ensley H.E., Browder W., Williams D.L.* The influence of glucan polymer structure and solution conformation on binding to (1→3)-beta-D-glucan receptors in a human monocyte-like cell line // Glycobiology. 2000. Vol. 10. P. 339–346.
- Müller C.I., Kumagai T., O'Kelly J., Seeram N.P., Heber D., Koefler H.P.* *Ganoderma lucidum* causes apoptosis in leukemia, lymphoma and multiple myeloma cells // Leukemia Res. 2006. Vol. 30, № 7. P. 841–848.
- Nagata S., Golstein P.* The Fas death receptor // Science. 1995. Vol. 267. P. 1449–1456.
- Nakamura T., Akiyama Y., Matsugo S.* Purification of caffeic acid as an anti-oxidant from submerged culture mycelia of *Phellinus linteus* (Ber. et Curt.) Teng (Aphyllophoromycetidae) // Int. J. Med. Mushrooms. 2003. Vol. 5. P. 163–167.
- Partanen J.I., Nieminen A.I., Klefstrom J.* 3D view to tumor suppression : Lkb1, polarity and the arrest of oncogenic c-Myc // Cell Cycle. 2009. Vol. 8. P. 716–724.
- Peintner U., Pöder R., Pümpel T.* The iceman's fungi // Mycol. Res. 1998. Vol. 102. P. 1153–1162.
- Petrova R.D., Wasser S.P., Mahajna J.A., Denchev C.M., Nevo E.* Potential role of medicinal mushrooms in breast cancer treatment: current knowledge and future perspectives // Int. J. Med. Mushrooms. 2005. Vol. 7. P. 141–155.
- Petrova R.D., Reznick A.Z., Wasser S.P., Denchev C.M., Nevo E., Mahajna J.* Fungal metabolites modulating NF-κB activity: An approach to cancer therapy and chemoprevention (Review) // Oncol. Rep. 2008. Vol. 19. P. 299–308.
- Petrova R.D., Mahajna J., Wasser S.P., Ruimi N., Denchev C., Sussan Sh., Nevo E., Reznick A.Z.* Marasmus oraeades substances block NF-κB activity through interference with IKK activation pathway // Mol. Biol. Rep. 2009. Vol. 36. P. 737–744.
- Pierpaoli W.* Our endogenous «pineal clock» and cancer. Cancer and non-cancer. Strategies for early detection, prevention and cure of neoplastic processes // L. M. Berstein (ed.). Hormones, age and cancer. Saint Petersburg: Nauka, 2005. P. 207–225.

- Robinson I.B., Broude E.V., Chang B.D.* If not apoptosis, then what? Treatment-induced senescence and mitotic catastrophe in tumor cells // *Drug Resist. Update.* 2001. Vol. 4. P. 303–313.
- Qian B.Z., Pollard J.W.* Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis // *Cell.* 2010. Vol. 141. P. 39–51.
- Reed J. C.* Disregulation of apoptosis in cancer // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17, № 9. P. 2941–2953.
- Reshetnikov S.V., Wasser S.P., Nevo E., Duckman I., Tsukor K.* Medicinal value of the genus *Tremella* Pers. (Heterobasidiomycetes) (Review) // *Int. J. Med. Mushrooms.* 2000. Vol. 2. P. 169–193.
- Ruimi N., Petrova R.D., Agbaria R., Sussan Sh., Wasser S.P., Reznick A.Z., Mahajna J.* Inhibition of TNF $\alpha$ -induced iNOS expression in HSV-tk transduced 9L glioblastoma cell lines by Marasmius oreades substances through NF- $\kappa$ B and MAPK-dependent mechanisms // *Mol. Biol. Rep.* 2009. Vol. 37. P. 3801–3812.
- Ruimi N., Rashedeh H., Wasser S., Konkimalla B., Efferth Th., Borgatt M., Gambari R., Mahajna J.* Daedalea gibbosa substances inhibit LPS-induced expression of iNOS by suppression of NF- $\kappa$ B and MAPK activities in RAW 264.7 macrophage cells // *Int. J. Molec. Med.* 2010. Vol. 25. P. 421–432.
- Silberborth S., Stumpf A., Erkel G., Anke T., Sterner O.* Gerronemins A–F, cytotoxic biscatehols from a *Gerronema* species // *Phytochemistry.* 2002. Vol. 59. P. 643–648.
- Sekizawa R., Ikeda S., Nakamura H., Naganawa H., Matsui S., Iinuma H., Takeuchi T.* Panepophenanthrin, from a mushroom strain, a novel inhibitor of the ubiquitin-activating enzyme // *J. Nat. Products.* 2002. Vol. 65. P. 1491–1493.
- Sherr C.J., McCormick F.* The RB and p53 pathways in cancer // *Cancer Cell.* 2002. Vol. 2. P. 103–112.
- Shotwell J.B., Hu S., Medina E., Abe M., Cole R., Crews C.M., Wood J.L.* Efficient stereoselective synthesis of isopanepoixdone and panepoxidone: a re-assignment of relative configuration // *Tetrahedron Lett.* 2000. Vol. 41. P. 9639–9643.
- Stamets P.* Mycelium running: How mushrooms can help save the world. Ten Speed Press, 2005. 356 p.
- Suk F.M., Lin S.Y., Chen S.H., Yen S.J., Su C.H., Liu D.Z., Hou W.C., Hung L.F., Lin P.J., Liang Y.C.* Taiwanofungus camphoratus activates peroxisome proliferator-activated receptors and induces hypotriglyceride in hypercholesterolemic rats // *Biosci. Biotech. Biochem.* 2008. Vol. 73. P. 1704–1713.
- Taguchi T., Furue H., Kimura T., Kondoh T., Hattori T., Itoh A.* Life-span prolongation effect of lentinan on patients with advanced or recurrent colorectal cancer // *Int. J. Immunopharmacol.* 1982. Vol. 4. P. 271.
- Talmadge J.E., Fidler I.J.* AACR centennial series: the biology of cancer metastasis: historical perspective // *Cancer Res.* 2010. Vol. 70. P. 5649–5669.
- Testy N.D.* Regulation of genomic instability in pre-neoplastic cells // J. Toose (ed.). *Genetic instability in cancer.* N. Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996. P. 217–224.
- Tsukagoshi S., Hashimoto Y., Fujii G., Kobayashi H., Nomoto K., Orita K., Krestin (PSK)* // *Cancer Treat. Rev.* 1984. Vol. 11. P. 31–55.
- Vinogradov E., Petersen B.O., Duus J.Ø., Wasser S.P.* The isolation, structure, and applications of the exocellular heteropolysaccharide glucuronoxylomannan produced by yellow brain mushroom *Tremella mesenterica* Retz.: Fr. (Heterobasidiomycetes) // *Int. J. Med. Mushrooms.* 2004. Vol. 6. P. 335–345.
- Wagner E.F., Nebreda Á.R.* Signal integration by JNK and p39 MAPK pathways in cancer development // *Nat. Rev. Cancer.* 2009. Vol. 9. P. 537–549.
- Wangun K., Berg A., Hertel W., Nkengfack A.E., Hertweck C.* Anti-inflammatory and anti-hyaluronate lyase Activities of lanostanoids from *Piptoporus betulinus* // *J. Antibiot.* 2004. Vol. 57, № 11. P. 755–758.
- Wang Y., Cheng X., Wang P., Wang L., Fan J., Wang X., Liu Q.* Investigating migration inhibition and apoptotic effects of *Fomitopsis pinicola* chloroform extract on human colorectal cancer SW-480 cells // *PLoS ONE.* 2014. Vol. 9, № 7. doi:10.1371/journal.pone.0101303.
- Wasser S.P.* Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2002. Vol. 60. P. 258–274.
- Wasser S.P.* Reishi or Ling Zhi (*Ganoderma lucidum*) // *Encyclopedia of dietary supplements* by Marcel Dekker. N. Y., 2005a. P. 603–622.
- Wasser S.P.* Shiitake (*Lentinus edodes*) // *Encyclopedia of dietary supplements* by Marcel Dekker. N. Y., 2005b. P. 653–664.
- Wasser S.P.* Medicinal mushroom science: history, current status, future trends, and unsolved problems // *Int. J. Med. Mushrooms.* 2010. Vol. 12, № 1. P. 1–16.
- Wasser S.P., Weis A.L.* Medicinal properties of substances occurring in higher basidiomycetes mushrooms: current perspectives (review) // *Int. J. Med. Mushrooms.* 1999. Vol. 1. P. 31–62.
- Wasser S.P., Tan K.-K., Elisashvili V.* Hypoglycemic, interferonogenous, and immunomodulatory activity of tremellastatin from the submerged culture of *Tremella mesenterica* Retz.: Fr. (Heterobasidiomycetes) // *Int. J. Med. Mushrooms.* 2002. Vol. 4. P. 215–227.
- Wasser S.P., Zmitrovich I.V., Didukh M.Ya., Malyshcheva V.F.* New medicinal *Ganoderma* mushroom

- from China: *G. tsugae* Murrill var. *janniae* var. nov. (Aphyllophoromycetidae) // Int. J. Med. Mushrooms. 2006. Vol. 8. P. 161–172.
- Wasson V.P., Wasson R.G.* Mushrooms, Russia and history. N. Y.: Panteon Books, 1957. 433 p.
- White E., DiPaola R.S.* The double edged sword of autophagy modulation in cancer // Curr. Op. Cell Biol. 2009. Vol. 15. P. 5308–5316.
- Wolf B., Schuler M., Li W.* et al. Defective cytochrome c-dependent caspase activation in ovarian cancer cell lines due to diminished or absent apoptotic protease activating factor-1 activity // J. Biochem. 2001. Vol. 276, № 36. P. 34244–34251.
- Xia Q., Zhang H., Sun X., Zhao X., Wu L., Zhu D., Yang G., Shao Y., Zhang X., Mao X., Zhang L., She G.*A comprehensive review of the structure elucidation and biological activity of triterpenoids from *Ganoderma* spp. // Molecules. 2014. Vol. 19. P. 17478–17535.
- Yang H.L.* Ganoderic acid produced from submerged culture of *Ganoderma lucidum* induces cell cycle arrest and cytotoxicity in human hepatoma cell line BEL7402 // Biotechnol. Lett. 2005. Vol. 27. P. 835–838.
- Yamamoto Y., Gaynor R.B.* Therapeutic potential of inhibition of the NF-kappaB pathway in the treatment of inflammation and cancer // J. Clin. Invest. 2001. Vol. 107, № 2. P. 135–142.
- Yassin M., Wasser S.P., Mahajna J.* Substances from the medicinal mushroom *Daedalea gibbosa* inhibit kinase activity of native and T315I mutated Bcr-Abl // Int. J. Oncol. 2008. Vol. 32. P. 1197–1204.
- Yoshikawa K., Inoue M., Matsumoto Y., Sakakibara C., Miyatake H., Matsumoto H., Arihara S.* Lanostane triterpenoids and triterpene glycosides from the fruit body of *Fomitopsis pinicola* and their inhibitory activity against COX-1 and COX-2 // J. Nat. Prod. 2005. Vol. 68, № 1. P. 69–73.
- Zaidman B.-Z., Yassin M., Mahajna J., Wasser S. P.* Medicinal mushroom modulators of molecular targets as cancer therapeutics // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2005. Vol. 67. P. 453–468.
- Zaidman B.-Z., Wasser S.P., Nevo E., Mahaja J.* Androgen receptor-dependent and –independent mechanisms mediate *Ganoderma lucidum* activities in LNCaP prostate cancer cells // Int. J. Oncol. 2007. Vol. 31. P. 959–967.
- Zaidman B.-Z., Wasser S.P., Nevo E., Mahaja J.* Co-prinus comatus and *Ganoderma lucidum* interfere with androgen receptor function in LNCaP prostate cancer cells // Mol. Biol. Rep. 2008. Vol. 35. P. 107–117.
- Zhang Y., Mills G.L., Nair M.G.* Cyclooxygenase inhibitory and antioxidant compounds from the mycelia of the edible mushroom *Grifola frondosa* // J. Argic. Food Chem. 2002. Vol. 50. P. 7581–7585.
- Zhao L.W., Zhong X.H., Yang S.Y., Zhang Y.Z., Yang N.J.* Inotodiol inhibits proliferation and induces apoptosis through modulating expression of cyclinE, p27, bcl-2 and bax in human cervical cancer HeLa cells // Asian Pacific J. Cancer Prevention. 2014. Vol. 15. P. 3195–3199.
- Zhu H.S., Yang X.L., Wang L.B., Zhao D.X., Chen L.* Effects of extracts from sporoderm-broken spores of *Ganoderma lucidum* on HeLa cells // Cell Biol. Toxicol. 2000. Vol. 16. P. 201–206.
- Zhuang C., Wasser S.P.* Medicinal value of culinary-medicinal maitake mushroom *Grifola frondosa* (Dicks.: Fr.) S. F. Gray (Aphyllophoromycetidae). Review // Int. J. Med. Mushrooms. 2004. Vol. 6. P. 287–313.
- ### References
- Avtonomova A.V., Krasnopol'skaya L.M.* [Anti-tumor and immune-modulating properties of *Ganoderma lucidum*]. *Mikologiya i fitopatologiya*. 2013. Vol. 47, N 1. P. 3–11. (In Russ.).
- Balandaykin M.E.* [On chemical composition and medicinal properties of *Inonotus obliquus* (Pers.) Pil.]. *Khimika rastitel'nogo syr'ya*. 2013. N 2. P. 15–22. (In Russ.).
- Balandaykin M.E., Zmitrovich I.V.* [Chaga (*Inonotus obliquus* f. *sterilis*) as pharmacologically important material and their resource potential]. *Proc. 11-International Conference "Perspective Research – 2015"* Vol. 2. Sophia, 2015. P. 58–59. (In Russ.).
- Belova N.V.* [Crying need on research on biology and biochemical activity of *Inonotus obliquus*]. *Mikologiya i fitopatologiya*. 2014. Vol. 48, N 6. P. 401–403. (In Russ.).
- Bulakh E.M.* [Fungi as source of life power]. Vladivostok, 2001. 64 p. (In Russ.).
- Bulatov P.K., Berezina M.P., Yakimov P.A.* (eds). [Chaga and their therapeutic application in treatment of IV stage cancer]. Leningrad: Medgiz, 1959. 305 p. (In Russ.).
- Chereshnev V.A., Tsyan V.N., Odinak M.M., Ivanov A.M., Bubnov V.A., Tsyan N.V.* [Pharmacological regulation of programmed cell death]. Saint Petersburg: Nauka, 2011. 255 p. (In Russ.).
- Denisova N.P.* [Medicinal properties of fungi. Ethnomycological outline]. Saint Petersburg, 1998. 59 p. (In Russ.).
- Feofilova E.P., Alekhin A.I., Goncharov N.G., Myshyakina I.S., Sergeeva Ya.E.* [The fundamentals of mycology and production of pharmacological preparations from mycelial fungi]. Moskva, 2013. 152 p. (In Russ.).
- Filippova I.A.* [Popular fungotherapy: a treatment by medicinal mushrooms]. Saint Petersburg, 2013. 128 p. (In Russ.).
- Knyazkin I.V., Tsyan V.N.* [Apoptosis in oncology]. Saint Petersburg: Nauka, 2007. 240 p. (In Russ.).
- Kopnin B.P.* [Neoplastic cell: the basic characters and

- Wolf B., Schuler M., Li W. et al. Defective cytochrome c-dependent caspase activation in ovarian cancer cell lines due to diminished or absent apoptotic protease activating factor-1 activity. *J. Biochem.* 2001. Vol. 276, № 36. P. 34244–34251.
- Xia Q., Zhang H., Sun X., Zhao X., Wu L., Zhu D., Yang G., Shao Y., Zhang X., Mao X., Zhang L., She G. A comprehensive review of the structure elucidation and biological activity of triterpenoids from Ganoderma spp. *Molecules.* 2014. Vol. 19. P. 17478–17535.
- Yang H.L. Ganoderic acid produced from submerged culture of *Ganoderma lucidum* induces cell cycle arrest and cytotoxicity in human hepatoma cell line BEL7402. *Biotechnol. Lett.* 2005. Vol. 27. P. 835–838.
- Yamamoto Y., Gaynor R.B. Therapeutic potential of inhibition of the NF-κappaB pathway in the treatment of inflammation and cancer. *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 107, № 2. P. 135–142.
- Yassin M., Wasser S.P., Mahajna J. Substances from the medicinal mushroom *Daedalea gibbosa* inhibit kinase activity of native and T315I mutated Bcr-Abl. *Int. J. Oncol.* 2008. Vol. 32. P. 1197–1204.
- Yoshikawa K., Inoue M., Matsumoto Y., Sakakibara C., Miyatake H., Matsumoto H., Arihara S. Lanostane triterpenoids and triterpene glycosides from the fruit body of *Fomitopsis pinicola* and their inhibitory activity against COX-1 and COX-2. *J. Nat. Prod.* 2005. Vol. 68, № 1. P. 69–73.
- Zaidman B.-Z., Yassin M., Mahajna J., Wasser S.P. Medicinal mushroom modulators of molecular targets as cancer therapeutics. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2005. Vol. 67. P. 453–468.
- Zaidman B.-Z., Wasser S.P., Nevo E., Mahaja J. Androgen receptor-dependent and –independent mechanisms mediate *Ganoderma lucidum* activities in LNCaP prostate cancer cells. *Int. J. Oncol.* 2007. Vol. 31. P. 959–967.
- Zaidman B.-Z., Wasser S.P., Nevo E., Mahaja J. Coprinus comatus and *Ganoderma lucidum* interfere with androgen receptor function in LNCaP prostate cancer cells. *Mol. Biol. Rep.* 2008. Vol. 35. P. 107–117.
- Zhang Y., Mills G.L., Nair M.G. Cyclooxygenase inhibitory and antioxidant compounds from the mycelia of the edible mushroom *Grifola frondosa*. *J. Argic. Food Chem.* 2002. Vol. 50. P. 7581–7585.
- Zhao L.W., Zhong X.H., Yang S.Y., Zhang Y.Z., Yang N.J. Inotodiol inhibits proliferation and induces apoptosis through modulating expression of cyclinE, p27, bcl-2 and bax in human cervical cancer HeLa cells. *Asian Pacific J. Cancer Prevention.* 2014. Vol. 15. P. 3195–3199.
- Zhu H.S., Yang X.L., Wang L.B., Zhao D.X., Chen L. Effects of extracts from sporoderm-broken spores of *Ganoderma lucidum* on HeLa cells. *Cell Biol. Toxicol.* 2000. Vol. 16. P. 201–206.
- Zhuang C., Wasser S.P. Medicinal value of culinary-medicinal maitake mushroom *Grifola frondosa* (Dicks.: Fr.) S. F. Gray (Aphyllophoromycetidae). Review. *Int. J. Med. Mushrooms.* 2004. Vol. 6. P. 287–313.

Поступила в редакцию 16.06.2015

## Об авторе

Змитрович Иван Викторович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории систематики и географии грибов  
Ботанический институт им. В. Л. Комарова РАН  
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 2;  
IZmitrovichi@binran.ru; (812)3725469

## About the author

Zmitrovich Ivan Viktorovich, candidate of biology, senior researcher of the laboratory of systematics and geography of fungi  
V. L. Komarov Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences. 2, Prof. Popov str., Saint Petersburg, Russia, 197376;  
IZmitrovichi@binran.ru; (812)3725469