

## ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ ВЕЩЕСТВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ВЫСШИХ ГРИБОВ *Cordyceps sinensis* И *Ganoderma lucidum* В ЭКСПЕРИМЕНТАХ *in vitro* И *in vivo*

Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко,

УНЦ «Институт биологии» (г. Киев)

Данная работа является фрагментом НИР «Механізми реалізації адаптаційно-компенсаторних реакцій організму за умов розвитку різних патологій», шифр 11БФ036-01.

**Вещества, полученные из *Ganoderma lucidum*.** Главными веществами *G. lucidum*, которые могут осуществлять прямое цитотоксическое действие на опухолевые клетки, являются тритерпеноиды и стеролы. Терпеноиды разделяют на четыре группы: а) летучие моно- и сесквитерпены (эфирные масла) (C10 и C15); б) менее летучие дитерпены (C20), в) нелетучие тритерпеноиды и стерины (C30) и г) каротиноиды (C40). Большое количество экспериментальных работ посвящены изучению противоопухолевых свойств тритерпеноидов и стероидов высших грибов. В основе химической структуры тритерпенов находится ланостерол, важный интермедиат (рис. 1). Структурное разнообразие обусловлено стереохимическими перестройками этого соединения. Со времен открытия ганодериновых кислот А и В были описаны физико-химические свойства уже более чем 130 тритерпеноидов ланостеролового типа [8].

Предполагалось, что присутствие тритерпенов есть специфическим для *G. lucidum*. Но позже они были обнаружены и у других видов грибов: *G. colossum*, *G. applanatum*, *G. tsugae*, *G. concinna*, *G. tropicum* and *G. pfeifferi*. Это, безусловно, указывает на то, что они более тесно связаны, чем ранее рассматривалось. Методика выделения тритерпенов из базидиокарпов *G. lucidum* была очень тщательно описана. Многими исследователями было показано, что одним из их биологических свойств есть как противоопухолевый, так и противовирусный эффект. Споры также являются источником тритерпенов. Есть данные о том, что споры содержат более высокую концентрацию ганодериновых спиртов и кислот, чем базидиокарпы, а культивируемый мицелий также содержит подобные вещества [16].

Тритерпены считаются потенциальными противоопухолевыми агентами в связи с их мощным цитотоксическим эффектом на опухолевые клетки, но они не имеют способности стимулировать иммунную систему, как полисахариды. Базидиокарпы *G. lucidum* содержат уникальные соединения, которые, вероятно, ответственны за их биологическую активность [19].

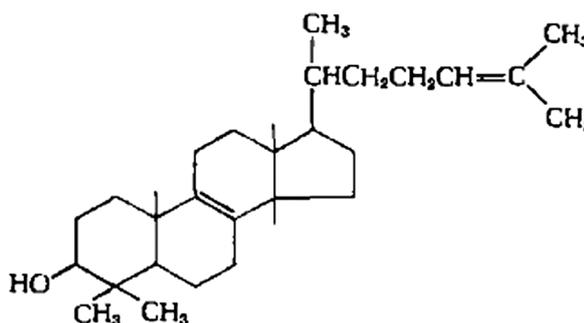


Рис. 1. Структурная формула ланостерола

[Ленинджер, 1985].

Также тритерпеноиды базидиокарпов *G. lucidum* и *G. applanatum* и малоновые полуэстеры из тех же видов рода *Ganoderma* ингибируют прогрессирование опухоли [2]. Хотя, недостатком применения некоторых эфиров есть их токсичность в высоких концентрациях [15]. В то же время комплексное средство, полученное из *G. lucidum* компании McAster, оказалось нетоксичным [1].

Выявлена цитотоксическая активность ланостеролов из *G. tsugae*, которая показана на трех линиях опухолевых клеток [3]. Ланостеролы и стеролы из *G. tsugae* вызвали гибель злокачественно трансформированных клеток путем апоптоза [22]. Также была показана способность ланостеролов из *G. concinna* инициировать апоптоз клеток человеческой промиелоцитарной лейкемии HL-60. В отличие от этого, тритерпеноиды из *G. concinna* ингибировали телячью и крысиную полимеразы, которые принимают участие в репарации, рекомбинации и репликации ДНК. Ланостероловые тритерпены, выделенные из *G. amboinense*, ингибировали рост многочисленных опухолевых линий рака, а также угнетали активность топоизомераз I и II $\alpha$ . Одним из самых мощных тритерпенов оказалась ганодериновая кислота X (GAX). Способность GAX блокировать топоизомеразы и инициировать апоптоз опухолевых клеток позволяет использовать ее как потенциальное противоопухолевое средство. Некоторые авторы утверждают [17], что спиртовой экстракт *G. lucidum* продемонстрировал супрессирующее влияние на рост клеток простаты. Дальнейшие исследования выявили, что

активными веществами, ответственными за эффект *in vivo* были тритерпеноиды. Эти результаты демонстрируют, что тритерпеновые фракции *G. lucidum* могут быть эффективным дополнительным компонентом в терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Для демонстрации противоопухолевого эффекта, были выбраны экстракты *G. lucidum*, которые содержат 0,15% ганодеринозой кислоты С2.

Тритерпеноиды, в частности ганодеринозой кислоты Т – Z, выделенные из *G. lucidum*, показали цитотоксическую активность *in vitro* на клетках гепатомы [24]. Ланостанол, 3 $\beta$ -гидроксил-26-оксо-5 $\alpha$ -ланоста-8,24-диен-11-он, и стероид, эргоста-7,22-диен-3 $\beta$ ,3 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -триол, выделенные из плодовых тел *G. lucidum*, продемонстрировали мощные ингибиторные эффекты на человеческие PLC/PRF/5 клетки *in vitro*.

Компоненты, выделенные из *G. lucidum*, дозо- и время-зависимым способом супрессировали рост лейкозных клеток K562 и индуцировали их дифференциацию [30]. Ингибирование ДНК-полимеразы и посттрансляционных модификаций онкопротеинов могут быть противоопухолевыми эффектами рейши [20]. Органический германий также может осуществлять противоопухолевое действие [5].

Тритерпеноиды из *G. lucidum* также могут обладать ингибирующим влиянием на некоторые ферменты. Показано [12], что ингибиторы белка фанезил-трансферазы (ФТР) угнетают Ras-зависимую клеточную трансформацию и, таким образом, представляют потенциальную терапевтическую стратегию для лечения рака. Ганодеринозой кислоты А и С являются ингибиторами ФТР. Пероксид эргостерола, 5,8-эпидиокси-5 $\alpha$ ,8 $\beta$ -эргоста-6,22-диен-3 $\beta$ -ол, из *G. lucidum*, селективно повышал ингибиторный эффект линолевой кислоты на ДНК полимеразу- $\beta$ , но не оказывал ингибирующего действия на ДНК-полимеразу- $\alpha$ . При этом, применение пероксида эргостерола отдельно не был эффективным, но только в присутствии линолевой кислоты он способен полностью блокировать крысиную ДНК-полимеразу  $\beta$  [9].

Тритерпеноидные фракции плодового тела *G. lucidum* ингибировали рост первичных солидных опухолей в селезенке, печеночных метастазах и метастатическом раке печени у мышей [9]. Также, тритерпеноидная фракция ингибировала матригель-индуцированную неоваскуляризацию. Как было показано, биологически активным компонентом, ответственным за ингибирование ангиогенеза, является ганодеринозой кислота F [9].

Фенолы, экстрагированные метанолом из *G. lucidum*, продемонстрировали антиоксидантную активность, ингибируя пероксидное окисление липидов. Липиды, выделенные из прорастающих спор *G. lucidum*, заметно ингибировали рост клеток мышинной гепатомы, саркомы S-180 и ретикулоцитарной саркомы L11 у мышей. Это свидетельствует о том, что биологическая активность препаратов *G.*

*lucidum* может быть повышена за счет прорастания спор, которые находились в состоянии покоя [18].

Достаточно часто *G. lucidum* используется вместе с *Cordyceps sinensis*. По данным собственных исследований, это комплексное средство существенно влияет на относительный вес и клеточность селезенки, причем влияние на последний показатель достоверно интенсивнее чем у *L. macrorhizus*. Это свидетельствует о снижении количества В-лимфоцитов, угнетения развития первичного иммунного ответа, а также, усиления клеточного иммунитета на фоне снижения гуморального. Это является позитивным свойством данного препарата, поскольку клеточное звено иммунной системы играет важную роль в осуществлении противоопухолевой защиты. Хотя *L. macrorhizus* имел большее влияние на массу и клеточность лимфоузлов по сравнению с *G. lucidum* [1].

Аминополисахаридная фракция (G009) из *G. lucidum* продемонстрировала ингибирование активных форм кислорода, которые являются характерными для патофизиологии рака. G009 угнетала также железониндуцированное пероксидное окисление липидов и инактивировала гидроксильные радикалы и супероксидные анионы. Кроме того, G009 также снижала окислительное повреждение ДНК [11].

Хотя идентификация биологически активных компонентов *G. lucidum* имеет важное значение для характеристики их специфической активности, некоторые из этих компонентов могут быть токсичными. Кроме того, некоторые компоненты могут уменьшить цитотоксичность всего продукта, а взаимодействие между отдельными биологически активными соединениями может усилить их эффекты. На подтверждение этому свидетельствуют результаты некоторых исследований, которые выявили эффект всего продукта либо нефракционированной вытяжки из *G. lucidum* на некоторые сигнальные пути опухолевых клеток [25].

Одной из характеристик высокометастатических раковых клеток является значительная активация транскрипционных факторов AP-1 и NF- $\kappa$ B. Ингибирование AP-1 и NF- $\kappa$ B проявляется в супрессии секреции урокиназного активатора плазминогена (uPA), следствием чего является ингибирование миграции клеток высокоинвазивного рака молочной железы. При использовании коммерчески доступных диетических добавок – спор и плодового тела *G. lucidum* – наблюдается ингибирование гиперактивации AP-1 и NF- $\kappa$ B клеток высокометастатического рака молочной железы и рака простаты. Кроме того, споры и плодовые тела *G. lucidum* снижали экспрессию uPA и его рецептора uPAR, а также секрецию uPA, в результате чего ингибировалась подвижность клеток рака молочной железы и рак простаты. Также *G. lucidum* подавляет клеточную адгезию к фибронектину, который связывается с  $\alpha$ 3 $\beta$ 1-интегриновым рецептором, и к витронектину, который связывается с  $\alpha$ v $\beta$ 3-интегриновым рецептором. Итак, *G. lucidum* блокирует образование

комплексов uPAuPAR-FN- $\alpha$ 3 $\beta$ 1 и uPA-uPAR-VN- $\alpha$ v $\beta$ 3, в результате чего уменьшается адгезия и подвижность клеток высокоинвазивного рака молочной железы и рака простаты. Таким образом, *G. lucidum* блокирует инвазию и метастазирование рака молочной железы и рака простаты [21].

Спиртовый экстракт *G. lucidum* ингибировал пролиферацию клеток рака молочной железы за счет ареста клеточного цикла во время фазы G1, повышая уровень ингибитора клеточного цикла p21/Waf-1 и снижая уровень циклина D1. Кроме того, спиртовый экстракт также индуцировал апоптоз клеток рака молочной железы за счет повышения экспрессии проапоптотического белка Bax. Тритерпенобогатый экстракт *G. lucidum* угнетал рост клеток гепатомы и в то же время не имел ингибиторного влияния на нормальные клетки печени. Ингибирующий эффект был вызван снижением активности протеинкиназы C (PKC) и активацией JNK киназы (c-Jun N-terminal kinase) и p38 MAPK, в результате чего происходил арест клеточного цикла в фазе G2. Водный экстракт из *G. lucidum* индуцировал нейрональную дифференциацию и предотвращал апоптоз клеток крысиной феохромоцитомы PC12, что свидетельствует о наличии нейроактивных компонентов у *G. lucidum*. Данные эффекты, скорее всего, опосредованы сигнальными путями Erk киназы (ras / extracellular signal-regulated kinase) и белка CREB (cAMP-response element binding protein), потому что *G. lucidum* индуцирует активацию Erk-1, Erk-2 и CREB [4].

**Биологически активные соединения гриба *Cordyceps sinensis*.** Противоопухолевый эффект был продемонстрирован для веществ, выделенных из гриба *Cordyceps sinensis*. Водный экстракт *Cordyceps sinensis* ингибирует спонтанное метастазирование карциномы легких Льюиса (LLC) и меланомы B16 в печень у сингенных мышей (C57Bl/6J). Лечение экстрактами *Cordyceps sinensis* уменьшает вес печени мышей как с LLC, так и с B16, демонстрируя антиметастазующую активность, не опосредованную кордицепином. Также были продемонстрированы ингибиторные эффекты *Cordyceps sinensis* на генезис карциномы в желудке мышей и противоопухолевые свойства культивированного мицелия *Cordyceps sinensis* на карциному легких Льюиса мышей.

Хотя фармакологически активные вещества из *C. sinensis* до сих пор не выявлены, кордицепин и кордицепиновая кислота были идентифицированы как важные активные компоненты [7]. Сейчас считается, что кордицепиновая кислота представляет собой, фактически, D-маннитол, а кордицепин – 3'-деоксиаденозин, пуриновый алкалоид, производное от нуклеозида аденозина, которое отличается отсутствием атома кислорода в 3' положении остатка рибозы. Кордицепин впервые был выделен еще в 1950 году из *C. militaris* (рис. 2). Кордицепин растворяется в физиологическом растворе, теплом спирте или метаноле, но не растворяется в бензоле, эфире или хлороформе, поэтому в исследованиях используются стерилизованный физиологический

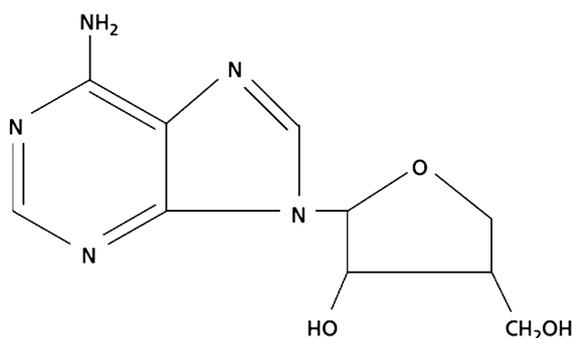


Рис. 2. Структурная формула кордицепина [Чжоу, 2009].

раствор и натрий-фосфатный буфер как растворитель [13].

Кордицепиновая кислота, изомер хининовой кислоты, является одним из главных действующих веществ, выделенных из гриба *Cordyceps sinensis* (рис. 3). Химические компоненты вытяжек *C. sinensis* были исследованы у 1957 году, когда была выделена кордицепиновая кислота, идентифицированная как D-маннитол. Маннитол – главный биологический структурный компонент с важной биологической активностью, который содержится как в корнях, так и стеблях и листьях, хотя его содержание

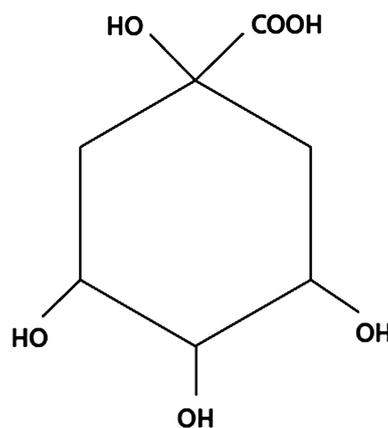


Рис. 3. Структурная формула кордицепиновой кислоты [Чжоу, 2009].

преобладает в съедобных грибах, моркови и лишайниках. Он используется не только для инъекций, но и как добавка в составе других лекарственных средств [28]. За химической структурой, маннитол является соединением спирта и сахара, или полиолом, и является подобным ксилиту и сорбиту. Тем не менее, маннитол имеет свойство терять ионы водорода в растворе, при этом превращаясь в кислое соединение. Маннитол, как функциональный полиол с характерными свойствами, широко используется в медицине и пищевой промышленности.

Среди биологически активных веществ, выделенных из представителей рода *Cordyceps*, противоопухолевой активностью обладают

преимущественно стеролы и аденозин. Исследована активность экстрактов *Cordyceps* (спиртовых, на петролейном эфире, этиловом ацетате) [29]. Цитотоксичность всех экстрактов была исследована на клеточных линиях рака молочной железы (MCF-7), мышинной меланомы (B16), человеческой премиелицитарной лейкемии (HL-60), человеческой гепатоцеллюлярной карциномы (Hep G2). Результаты показали, что все экстракты *Cordyceps* выявляют наибольшую цитотоксичность против клеток линии B16. Наиболее эффективными оказались экстракты гриба, полученные с помощью этилового ацетата. Химический состав всех экстрактов был проанализирован. Было показано, что наиболее активными являются эргостерол и аденозин [29]. До сих пор остается не известным механизм, с помощью которого экстракты *Cordyceps* ингибируют рост разных раковых линий. Ингибирование может содержать несколько влияний: 1) усиление функций неспецифического и адаптивного иммунитета [23], 2) селективное ингибирование синтеза РНК, и, соответственно, угнетение синтеза белка [26], 3) ограничение ангиогенеза [27], 4) индуцирование апоптоза опухолевых клеток [10], 5) регуляция сигнальных путей [6], 6) ингибирование окисления и обезвреживание свободных радикалов [14], 7) антимуtagenное действие, 8) противодействие репликации опухолеиндуцирующих вирусов, 9) индукция метилирования нуклеиновых кислот.

### Выводы.

1. Препараты высших грибов обладают широким спектром противоопухолевой активности, что проявляется благодаря присутствию в их составе разных биологически активных веществ: тритерпенов, стеролов, аденозина.

2. К противоопухолевым эффектам составляющих компонентов высших грибов принадлежат активация апоптоза, ингибирование пролиферации и метастазирования опухолевых клеток, антиокислительная активность и т др.

3. Тритерпены, выделенные из гриба *G. lucidum*, инициируют апоптоз клеток гепатомы и рака молочной железы, а также угнетают рост клеток опухолевых линий *in vitro* и на моделях животных в экспериментах *in vivo*.

4. Фенолы, выделенные из гриба *G. lucidum*, проявляют антиоксидантную активность, которая выражается в ингибировании пероксидного окисления липидов.

5. Противоопухолевый эффект экстрактов *C. sinensis* проявляется в инициации апоптоза клеток линии B16, причем самое большое влияние осуществлял экстракт, полученный с помощью этилового ацетата.

### Перспективы дальнейших исследований.

Дальнейшие исследования высших грибов в направлении поиска биологически активных веществ, обладающих противоопухолевым действием, являются чрезвычайно актуальными для лечения злокачественных опухолей.

## Література

1. Святецька В. М. Реакція органів імунної системи на дію екстрактів міцелію і культуральної рідини базидієвих грибів *Ganoderma lucidum* та *Leucoagaricus macrorhizus* *in vivo* / В. М. Святецька, В. В. Позур, Р. С. Довгий [та ін.] // Вісник проблем біології та медицини. – 2011. – Вип. 2, Т. 3 (86). – С. 30 – 34.
2. Chairul T. T. Applanoxidic acids A, B, C and D, biologically active tetracyclic triterpenes from *Ganoderma applanatum* / T. T. Chairul, Y. Hayashi, M. Nishizawa // *Phytochemistry*. – 1991. – Vol. 30. – P. 4105 – 4109.
3. Chairul T. T. Malonate half-esters of homolanostanoid from an Asian *Ganoderma* fungus / T. T. Chairul, M. Nishizawa, M. Shiro [et al.] // *Phytochemistry*. – 1990. – Vol. 29. – P. 923 – 928.
4. Cheung W. M. W. *Ganoderma* extract activates MAP kinas and induces the neuronal differentiation of rat pheochromocytoma PC12 cells / W. M. W. Cheung, W. S. Hui, P. W. K. Chu [et al.] // *FEBS Letters*. – 2000. – Vol. 486, №3. – P. 291 – 296.
5. Chiu S. W. Nutritional value of *Ganoderma* extract and assessment of its genotoxicity and antigenotoxicity using comet assays of mouse lymphocytes / S. W. Chiu, Z. M. Wang, T. M. Leung, D. Moore // *Food and chemical toxicology*. – 2000. – Vol. 38. – P. 173 – 178.
6. Fuller B. B. Alpha-melanocyte-stimulating hormone regulating of tyrosinase in Cloudman S-91 mouse melanoma cell cultures / B. B. Fuller, J. B. Lunsford, D. S. Iman // *Journal of Biological Chemistry*. – 1987. – Vol. 262. – P. 4024 – 4033.
7. Huang L. F. Simultaneous separation and determining of active components in *Cordyceps sinensis* and *Cordyceps militaris* by LC/ESI-MS / L. F. Huang // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2003. – Vol. 33. – P. 1155 – 1162.
8. Kim H. W. Biomedicinal triterpenoids of *Ganoderma lucidum* (Curt. :Fr.) P. Karst (aphyllophoromycetidae) / H. W. Kim, B. K. Kim // *International Journal of Medicinal Mushrooms*. – 1999. – Vol. 1. – P. 121 – 138.
9. Kimura Y. Antitumor and antimetastatic effects on liver triterpenoid fractions of *Ganoderma lucidum*: mechanism of action and isolation of an active substance / Y. Kimura, M. Taniguchi, K. Baba // *Anticancer Research*. – 2002. – Vol. 22 (6A). – P. 3309 – 3318.
10. Koc Y. Induction of apoptosis by cordycepin in ADA-inhibited TdT-positive leukemia cells / Y. Koc, A. G. Urbano // *Leukemia*. – 1996. – Vol. 10. – P. 1019 – 1024.
11. Lee J. M. Inhibition of lipid peroxidation and oxidative damage by *Ganoderma lucidum* / J. M. Lee, H. Kwon, H. Jeong [et al.] // *Phytotherapy Research*. – 2001. – Vol. 15, №3. – P. 245 – 249.
12. Lee S. Natural inhibitors for protein prenyltransferase / S. Lee, S. Park, J. W. Oh, C. H. Yang // *Planta medica*. – 1998. – Vol. 54. – P. 303 – 308.
13. Li J. Progression on study of Cordycepin / J. Li, H. Y. Jiang // *US Chin Health Hyg Journal*. – 2005. – Vol. 8. – P. 27 – 30.
14. Li S. P. A polysaccharide isolated from *Cordyceps sinensis*, a traditional Chinese medicine, protects PC12 cells against hydrogen peroxide-induced injury / S. P. Li, K. J. Zhao, Z. N. Ji [et al.] // *Life sciences*. – 2003. – Vol. 73. – P. 2503 – 2513.

15. Lin C. N. Novel cytotoxic principles of Formosan *Ganoderma lucidum* / C. N. Lin, W. P. Tome, S. J. Won // Journal of Natural Products. – 1991. – Vol. 54. – P. 998 – 1002.
16. Lin S. B. 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 / S. B. Lin, C. H. Li, S. S. Lee, L. S. Kan // Life Sciences. – 2003. – Vol. 72. – P. 2381 – 2390.
17. Liu J. Anti-androgenic activities of the triterpenoids fraction of *Ganoderma lucidum* / J. Liu, K. Shimizu, F. Konishi [et al.] // Food Chemistry. – 2007. – Vol. 100. – P. 1691 – 1696.
18. Liu X. Antitumor activity of the sporoderm-broken germinating spores of *Ganoderma lucidum* / X. Liu, J. P. Yuan, C. K. Chung, X. Chen // Cancer Letters. – 2002. – Vol. 182, №2. – P. 155 – 161.
19. Mizuno T. Studies on bioactive substances and medicinal effect of Reishi, *Ganoderma lucidum* in Japan. In: Proceedings of the 1<sup>st</sup> International Symposium on *Ganoderma lucidum*. – 1997. – P. 121 – 127.
20. Mizushima Y. A mushroom fruiting body-including substance inhibits activities of replicative DNA polymerases / Y. Mizushima, L. Hanashima, T. Yamaguchi [et al.] // Biochemical and biophysical research communications. – 1998. – Vol. 249. – P. 17 – 22.
21. Sliva D. *Ganoderma lucidum* (Reishi) in cancer treatment / D. Sliva // Integrative cancer therapies. – 2003. – Vol. 2, №4. – P. 358 – 364.
22. Su H. J. New lanostanoids of *Ganoderma tsugae* / H. J. Su, Y. F. Fann, M. I. Chung // Journal of Natural Products. – 2000. – Vol. 63. – P. 514 – 516.
23. Sun Y. Experimental study on fruiting bodies of *Cordyceps militaris* in inhibiting the growth of carcinoma in mice with hepatocarcinoma and promoting the activity of IL-2 and NK cells / Y. Sun // Chinese Pharmacology. – 2002. – Vol. 11. – P. 39 – 40.
24. Toth J. O. Ganoderic acid T and Z: cytotoxic triterpenes from *Ganoderma lucidum* (Polyporaceae) / J. O. Toth, B. Luu, G. Ourisson // Tetrahedron Letters. – 1983. – Vol. 24. – P. 1081 – 1084.
25. Wilasrusmee C. In vitro immunomodulatory effects of ten commonly used herbs on murine lymphocytes / C. Wilasrusmee, S. Kittur, J. Siddiqui [et al.] // Journal of Alternative and Complementary Medicine. – 2002. – Vol. 8 №4. – P. 467 – 475.
26. Wu G. Q. Study progress in research tumour with aweto / G. Q. Wu // Traditional Journal of Chinese Medicine and Pharmacology. – 2005. – Vol. 11. – P. 80 – 82.
27. Yoo H. S. Effects of *Cordyceps militaris* extract on angiogenesis and tumor growth / H. S. Yoo, J. W. Shin, J. H. Cho [et al.] // Acta Pharmacologica Sinica. – 2004. – Vol. 25. – P. 657 – 665.
28. Zhan T. R. progress in studies of mannitol im medicinal application / T. R. Zhan, J. M. Song // Chinese Journal of Marine Drugs. – 2003. – Vol. 22. – P. 57 – 61.
29. Zhang Q. X. Comparison of antitumor effect of extracts in cultivated *Cordyceps sinensis* fungus HK-1 and natural *Cordyceps sinensis* / Q. X. Zhang // Chinese Traditional Herbal Drugs. – 2005. – Vol. 36. – P. 1346 – 1349.
30. Zhong L. Effects of *Ganoderma lucidum* (Leyss ex Fr.) Karst. compound on the proliferation and differentiation of K652 leukemic cells / L. Zhong, D. Z. Jiang, Q. R. Wang // Journal of Hunan Medical University. – 1999. – Vol. 24. – P. 521 – 524.

УДК 582. 28. 616-006. 04

**ПРОТИПУХЛИННА ДІЯ РЕЧОВИН, ОТРИМАНИХ ІЗ ВИЩИХ ГРИБІВ *Cordyceps sinensis* I *Ganoderma lucidum* В ЕКСПЕРИМЕНТАХ *in vitro* I *in vivo***

**Макаренко О. М., Рудик М. П., Довгий Р. С.**

**Резюме.** Огляд літератури присвячений аналізу даних про вплив речовин, отриманих із вищих грибів *Ganoderma lucidum* і *Cordyceps sinensis*, на пухлинні клітини. Головними діючими речовинами гриба *Ganoderma lucidum*, які володіють протипухлинною дією, є ліпідні компоненти, зокрема тритерпеноїди і стероли. Стосовно гриба *Cordyceps sinensis*, то головними діючими речовинами в його складі є кордицепін і кордицепінова кислота. Їхня протипухлинна дія реалізується за рахунок різноманітних механізмів, таких як індукція апоптозу, інгібування проліферації в результаті впливу на певні сигнальні шляхи пухлинної клітини, антиоксидантна активність та ін. Тому речовини ліпідної природи, виділені із вищих грибів, можуть бути перспективними терапевтичними засобами в лікуванні злоякісних новоутворень.

**Ключові слова:** *Ganoderma lucidum*, *Cordyceps sinensis*, тритерпени, кордицепін, кордицепінова кислота, пухлина.

УДК 582. 28. 616-006. 04

**ПРОТИООПУХОЛЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ ВЕЩЕСТВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ВЫСШИХ ГРИБОВ *Cordyceps sinensis* И *Ganoderma lucidum* В ЭКСПЕРИМЕНТАХ *in vitro* И *in vivo***

**Макаренко А. Н., Рудик М. П., Довгий Р. С.**

**Резюме.** Обзор литературы посвящен анализу данных о влиянии веществ, полученных из высших грибов *Ganoderma lucidum* и *Cordyceps sinensis*, на опухолевые клетки. Главными действующими веществами гриба *Ganoderma lucidum*, которые проявляют противоопухолевое действие, являются липидные компоненты, в частности тритерпеноиды и стеролы. Что касается гриба *Cordyceps sinensis*, то главными действующими веществами в его составе являются кордицепин и кордицепиновая кислота. Их противоопухолевый эффект реализуется за счет разнообразных механизмов, таких как индукция апоптоза, ингибирование пролиферации в результате влияния на определенные сигнальные пути опухолевой клетки, антиоксидантная активность и др. Поэтому вещества липидной природы, выделенные из высших грибов, могут быть перспективными терапевтическими средствами в лечении злокачественных новообразований.

**Ключевые слова:** *Ganoderma lucidum*, *Cordyceps sinensis*, тритерпены, кордицепин, кордицепиновая кислота, опухоль.

UDC 582. 28. 616-006. 04

**Antitumor Activity of Substances, Obtained from Higher Fungi *Cordyceps sinensis* and *Ganoderma lucidum* in Experiments *in vitro* and *in vivo***

**Makarenko A. N., Rudyk M. P., Dovgij R. S.**

**Summary.** The main substances of *Ganoderma lucidum* with direct cytotoxic activity on tumor cells are triterpenoids and sterols. A large number of experimental researches devoted to the study of antitumor properties of triterpenoids and sterols, obtained from higher fungi. The basis of the chemical structure of triterpenoids is lanosterol, an important intermediate. Physicochemical properties of more than 130 lanosterol-type triterpenoids were described since discovering of ganoderic acids A and B.

Triterpenoids considered as potential antitumor agents due to their cytotoxic effect on tumor cells. Cytotoxic activity of *Ganoderma tsugae* lanosterols was shown on three tumor cell lines. Lanosterols and sterols from *Ganoderma tsugae* caused death of malignant cells by apoptosis. In contrast, triterpenoids from *Ganoderma concinna* inhibited bovine and rat polymerases, involved in DNA repair, recombination and replication.

Triterpenoids, particularly ganoderic acids T – Z, obtained from *Ganoderma lucidum*, demonstrated cytotoxic activity *in vitro* on hepatoma cells. *Ganoderma lucidum* components in dose- and time-dependent manner suppressed growth of leukemic K562 cells and induced their differentiation. Inhibition of DNA polymerase and posttranslational modifications of oncoproteins may be responsible for antitumor effect of Reishi. Organic germanium also possesses antitumor activity.

Triterpenoids from *Ganoderma lucidum* also inhibit certain enzymes. It is known that inhibitors of farnesyltransferase inhibit Ras-dependent cell transformation. Ganoderic acids A and C are inhibitors of farnesyltransferase. It was shown, that triterpenoid fraction inhibits Matrigel-induced neovascularization, and biologically active component, responsible for the inhibition of angiogenesis, is ganoderic acid F. Phenols, extracted by methanol from *Ganoderma lucidum*, demonstrated antioxidant activity by inhibiting lipid peroxidation.

Application of commercial dietary supplements – spores and fruiting body of *Ganoderma lucidum* – causes inhibition of transcription factors AP-1 and NF- $\kappa$ B hyperactivation in metastatic breast cancer and prostate cancer cells. In addition, spores and fruiting bodies of *Ganoderma lucidum* decreased uPA and its receptor uPAR expression, secretion of uPA, resulted in inhibition of breast and prostate cancer cells mobility. Also *Ganoderma lucidum* inhibits cell adhesion to fibronectin, which binds to the  $\alpha$ 3 $\beta$ 1-integrin receptor, and vitronectin, which binds to the integrin receptor  $\alpha$ v $\beta$ 3, thereby blocking invasion and metastasis of breast and prostate cancer.

*Ganoderma lucidum* ethanolic extract inhibited proliferation of breast cancer cells causing cell cycle arrest at G1 phase, increasing the level of cell cycle inhibitor p21/Waf-1 and reducing the level of cyclin D1. Moreover, ethanolic extract also induced apoptosis of breast cancer cells by increasing of proapoptotic protein Bax expression. Water extract of *Cordyceps sinensis* inhibits spontaneous liver metastases of Lewis lung carcinoma and melanoma B16 in syngeneic C57Bl/6J mice. Treatment by *Cordyceps sinensis* extract reduces weight of liver both in LLC- and B16-bearing mice, thus demonstrating antimetastatic activity. Also inhibitory effects on gastric cancer genesis and antitumor properties of cultured *Cordyceps sinensis* mycelium investigated.

It was shown that *Cordyceps* extracts reveal the highest level of cytotoxicity against B16 cells. The most effective were mushroom extracts, obtained by ethyl acetate, and the active substances were ergosterol and adenosine. Mechanism of inhibition of different cancer cell lines proliferation by *Cordyceps* extracts remains unknown. It may be due to a number of effects, such as stimulation of immunity, inhibition of angiogenesis, induction of cancer cells apoptosis and so on.

Thus, further studies of higher fungi, directed on the search of biologically active substances with antitumor activity, remains very important for the treatment of malignant tumors.

**Key words:** *Ganoderma lucidum*, *Cordyceps sinensis*, triterpenoids, Cordycepin, Cordycepin acid, tumor.

Рецензент – проф. Олійник С. А.

Стаття надійшла 19. 07. 2013 р.