

УДК 582.284.612.017.616-006.04.

- А.Н. Макаренко, д.мед.н., проф. каф. микробиол. и общей иммунол.
М. П. Рудик, к.биол.н., асист. каф. микробиол. и общей иммунол.
В.Н. Святецкая, инженер каф. микробиол. и общей иммунол.
Р. С. Довгий, студ. 4 кур. каф. микробиол. и общей иммунол.
- УНЦ «Институт биологии» Национального университета им. Тараса Шевченка, г Киев

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ *CORDYCEPS SINENSIS* И ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ЕГО ВЕЩЕСТВ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ МЛЕКОПИТАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА (обзор литературы)

Cordyceps sinensis (CS) - энтомогенный гриб, который давно используется в Китае в качестве лекарства и как тонизирующее средство. Травяной продукт состоит из плодового тела и личинки гриба. Во многих современных фармакологических исследованиях использовали ферментированные мицелиальные продукты. CS в дикой форме и мицелиальные продукты имеют широкий спектр биологического и фармакологического действия на печень, почки, сердечно-сосудистую, иммунную и нервную системы так же, как и противоопухолевую активность [45, 46]. Эффекты CS на почечную систему и его модулирующий эффект на иммунную систему заслуживают особого внимания. Активные вещества, которые содержатся в CS - это, прежде всего полисахариды, модифицированные нуклеозиды и циклоспорин-подобные метаболиты, продуцируемые этим грибом. Согласно физико-химическим свойствам, натуральные продукты, водные экстракты (полисахаридсодержащие) и спиртовые вытяжки (которые не содержат полисахаридов) CS обычно используются в *in vitro* и *in vivo* исследованиях. Только в некоторых сообщениях говорилось об использовании чистых веществ

из CS для фармакологических исследований. В некоторых исследованиях происхождение и таксономия продуктов CS не были четко описаны [42].

1. Биохимический состав гриба *Cordyceps sinensis*. Хотя фармакологически активные вещества, выделенные из CS являются до сих пор не выявленными, кордицепин и кордицепиновая кислота были идентифицированы как важные активные компоненты [40]. Сейчас считается, что кордицепиновая кислота представляет собой, фактически, D-маннитол, а кордицепин - 3'-деоксиаденозин, пуриновый алкалоид, производное нуклеозида аденозина, который отличается отсутствием атома кислорода в 3' положении остатка рибозы (табл.).

Кордицепин впервые был выделен еще в 1950 году из *Cordyceps militaris* (рис. 1) [23]. Кордицепин растворяется в физиологическом растворе, теплом спирте либо метаноле, но не растворяется в бензоле, эфире или хлороформе, поэтому в исследованиях используются стерилизованный физиологический раствор и натрий-фосфатный буфер как растворитель [31].

Таблица

Биохимический состав *Cordyceps sinensis*

Полисахариды и производные углеводов	Пептиды и ППН ОМ СТОБ	Протгоглнканы и глнкшмтеины	Стеролы	Жврвк КНСОМ	Нуклеотвды, ЛМК ко ил. П и\ ЕПРПНОЩС	Металлы
SCM	Аенират	РС4	'Эргостерол	с ₄	Аденозин	Калий
CS-F10	Треонин	РСА-I		с _{1,2}	Уридин	Фосфор
CS-F3	Серлин	РСА-II		с ₁₆	1 уанозин	Натрий
CS-81002	Глутамэт	РСВ-I		с ₇	Кордицепин	Маший
СТ-4N	Цролин	РСВ-II		с ₁₈		Кальций
Кордице пинова я кислота	Глицин	РСС-I		fl		Алюминий
	Аланин	РСС-II				Бор
	1 (истеин			(-16:1		Молибден
	Валин			с _{17:1}		Кадмий
	МСТЮНЩ			^18:1		Свинец
	Изолейцшт			с _{18,2}		Железо
	Лейцин					Медь
	Тирозин					Цинк
	Феншаланин					Марганец
	Лизин					Силиций
	Гистидин					Кобальт
	Аргинин					Никель
						Селен
						Ванадий
						Хром

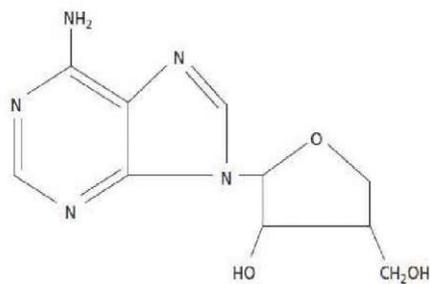


Рис. 1. Структурная формула кордицепина [Чжоу, 2009]

Кордицепиновая кислота, изомер хининовой кислоты, является одним из главных действующих лекарственных веществ, выделенных из гриба CS. Химические компоненты вытяжек CS были исследованы в 1957 году, когда была выделена кордицепиновая кислота, идентифицированная как D-маннитол (рис.2). Маннитол - главное вещество с важной биологической активностью, которое содержится как в корнях, так и стеблях и листьях, хотя его больше в съедобных грибах, моркови и лишайниках. Он используется не только для инъекций, но и как добавка в составе других лекарственных средств. По химической структуре, маннитол является соединением спирта и сахара, или полиолом, сходным с ксилитом и сорбитом. Тем не менее, маннитол имеет свойство терять ионы водорода в водном растворе, при этом превращаясь в кислое вещество. Маннитол, как функциональный полиол с характерными свойствами, широко используется в медицине и пищевой промышленности. Содержание маннитола в плодовых телах CS составляет 29-85 мг/г. Содержание маннитола в мицелии CS выше, чем в плодовых телах [43].

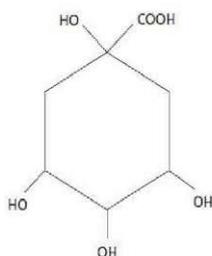


Рис. 2. Структурная формула кордицепиновой кислоты [Чжоу, 2009]

CS содержит большое количество полисахаридов, которое может составлять 3-8% от общей массы [32]. Полисахариды CS (CP) являются одними из главных биологически активных веществ, представляют класс разнообразных по структуре макромолекул с разными физико-химическими свойствами. Противоопухолевая и иммуномодулирующая активность грибов уже была представлена [38]. С 1977, большое количество исследований в Японии и в Китае было выполнено для обнаружения возможных активных полисахаридов. Много полисахаридов было выделено и охарактеризовано [14].

CP - разветвленные галактоманнаны (рис. 3). Они со-

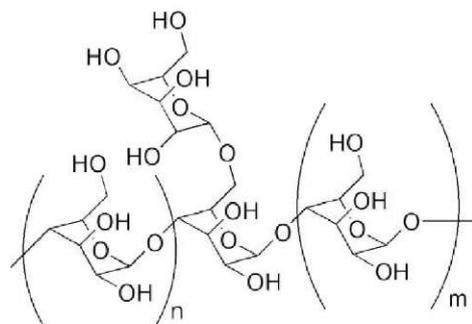


Рис. 3. Структурный фрагмент молекулы галактоманнана [http://en.wikipedia.org/wiki/Galactomannan]

стоят из D-маннозы и D-галактозы в соотношении 3:5, а также содержат немного белка [34].

Исследования показали, что фармакологическая активность CP коррелировала с их молекулярной массой. Было показано, что полиглюканы с большей молекулярной массой (10 - 1000 кДа) являются более водорастворимыми и поэтому проявляют высшую противоопухолевую активность. Противоопухолевые эффекты грибных полисахаридов проявляются вследствие усиления иммунной системы, а не прямых цитотоксических эффектов [21].

Нуклеотиды (включая аденозин, уридин и гуанозин) являются эффективными веществами, выделенными из CS. Исследования показывали, что из перечисленных нуклеотидов наиболее гуанозина [33]. Содержание нуклеотидов в искусственно выращенных грибах выше, чем в природных. Это может быть связано с быстрым метаболизмом искусственных культур. Значительные вариации в содержании аденозина обнаружены в искусственно выращенных CS, наибольшая его концентрация была в 6 раз выше, чем наименьшая. Содержание аденозина в свежих природных CS очень низкое, но его содержание в препарате, который хранился длительное время, выше. Это свидетельствует о деградации нуклеозидов в процессе хранения и, соответственно, повышении концентрации нуклеотидов [37].

Эргостерол - стерол, уникальный для грибов, является предшественником витамина D2. Содержание эргостерола в мицелии CS значительно ниже, чем в плодовых телах [39].

Белки и аминокислоты. Исследования показали, что содержание белка в грибе CS составляло 29,1 - 33% [2]. Белки состояли из 18 аминокислот, включая аспарат, треонин, серин, глутамат, пролин, глицин, валин, метионин, изолейцин, лейцин, тирозин, фенилаланин, лизин, гистидин, цистин, цистеин и триптофан. Содержание аминокислот после гидролиза в основном составляло 20 - 25%, самое высокое содержание составляло 39,22%, самое низкое - 5,53%. Наибольшее содержание было глутамата, аргинина и аспарагиновой кислоты, главными фармакологически активными компонентами являются аргинин, глутамат, триптофан и тирозин [28]. Содержание аминокислот в коммерческом препарате было значительно выше, чем в мицелии CS. Содержание аминокислот в

мицелии CS подобно содержанию их в плодовых телах CS [14].

Жирные кислоты являются главными компонентами липидов, фосфолипидов и гликолипидов; они классифицируются как насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты. В CS содержание ненасыщенных жирных кислот достигает 57,84%, включая C16:1, C17:1, C18:1 и C18:2. Содержание линолевой кислоты наивысшее и составляет 38,44%, за ней следует олеиновая кислота, содержание которой составляет 17,94%. Содержание насыщенных жирных кислот составляет 42,16%, включая C14, C15, C16, C17, C18, C20 и C22 [9]. Наивысшее содержание пальмитиновой и октадекановой кислот составляет 21,86% и 15,78% соответственно. Ненасыщенные жирные кислоты являются важными физиологически активными компонентами, функция которых заключается в уменьшении содержания липидов в крови и защите от сердечно-сосудистых заболеваний. Содержание ненасыщенных жирных кислот выше, чем насыщенных в коммерческих препаратах CS, содержание линолевой и олеиновой кислот значительно выше, чем других [9].

Металлы. Исследования показывают, что CS содержит значительное количество металлов, многие из которых (Zn, Mg, Mn и другие), имеют большое значение для развития и поддержания функции гонад [13]. Zn эффективен в предотвращении повреждения кадмием почечных нефронов [10].

2. Иммуномодулирующие эффекты веществ, выделенных из гриба *Cordyceps sinensis*. В последние годы была изучена возможность стимуляции или супрессии иммунной системы. Иммуномодулирующие вещества могут быть эффективными для лечения или предотвращения болезней, вызванных иммунодефицитом или угнетением функции иммунной системы [11]. Есть ряд исследований, направленных на изучение иммуномодулирующих или иммуносупрессирующих свойств разных видов грибов рода *Cordyceps* [29, 30]. Было выделено из CS несколько веществ с иммуномодулирующей активностью. К главным иммуномодулирующим эффектам веществ, полученных из этих грибов, относят митогенный эффект и активацию иммунных клеток: лимфополиферативный ответ, активацию натуральных киллеров, продукцию мононуклеарными клетками интерлейкина-2 и фактора некроза опухоли- α [15]. Терапевтические эффекты грибов, такие как супрессия аутоиммунных заболеваний и аллергии, во многих случаях ассоциировались с их иммуномодулирующим эффектом [5, 8, 36].

Было исследовано воздействие CS на субпопуляции крысиных Т-лимфоцитов [18]. Экстракт CS увеличивал количество Т-хелперов и Т-х/Т-с индекс в периферической крови и селезенке. Вес селезенки, количество фагоцитов и фагоцитирующая активность были повышены. Экстракт CS защищает Т-хелперы от иммуносупрессирующего воздействия ацетата преднизолона и циклофосамида. Предполагается, что экстракт CS является иммунорегулятором клеточного иммунитета, и может быть полезным для пациентов с иммуносупрессией или иммунодефицитами. Иммуносупрессирующий эффект культивируемого CS на клеточный иммунный ответ также был продемонстри-

рован *in vitro* и *in vivo* [44]. CS (в дозе от 0,6 до 5 мг/мл) дозозависимо ингибирует следующие иммунные реакции: фагоцитирующую функцию лейкоцитов периферической крови, митогенный ответ лимфоцитов селезенки на конканавалинА, и выделение IL-1 макрофагами в смешанной культуре лимфоцитов и индуцированное ЛПС. Показатели выживания мышиных лимфоцитов селезенки, культивируемых с CS, также повышались. Применение CS (4 г/кг/день) продлевало срок выживания аллотрансплантата кожи мышей. Иммуносупрессирующая активность CS оценивается как близкая к активности циклоспорина А (5 мг/кг/день) на аллотрансплантате кожи [47].

Несмотря на то, что известен факт иммуномодулирующего действия CS, стандартный подход заключается в выделении, описании и применении индивидуальных активных веществ. Однако, различные вещества в CS могут иметь синергическое действие. Есть несколько исследований, в которых идет речь о содержании в грибах более чем одного полисахарида с иммуномодулирующей активностью. Например, исследователи [19] использовали компоненты I, II, III и IV полисахаридных групп и негативный контроль. Мышам линии NIH 5 дней вводили полисахариды, выделенные из CS, в дозе 35 мг/кг внутривентриально и подкожно. Они исследовали фармакодинамику иммунной активности разных полисахаридов, измеряли вес тимуса и селезенки мышей, которым вводили полисахариды внутривентриально, а потом считали весовой индекс органов мышей, которым вводили полисахариды подкожно. Результаты показали, что разные полисахариды могут усиливать иммунный ответ, весовой индекс селезенки и тимуса и функцию фагоцитоза моноцитов-макрофагов [19]. Ответ на разные полисахариды может быть обусловлен разными поверхностными рецепторами, которые могут быть представлены только на отдельных субпопуляциях клеток и запускают разные сигнальные пути. Комбинация таких ответов, включающих разные субпопуляции клеток, может обеспечивать большее ингибирование опухолевого роста, чем при использовании одного полисахарида [6]. С другой стороны, последние исследования показывают, что CS имеет эффект снижения отторжения в экспериментальных исследованиях трансплантации органов. Например, было изучено предотвращение отторжения трансплантированной почки искусственно культивированным CS у крысы; результаты показали, что порошок CS может существенно продлевать выживание трансплантированной почки у крыс [22].

Иммуномодулирующее действие оказывают комплексные препараты грибов, например препарат «Кордицепс и Линчжи» (McAster, Украина, сертификаты UA.1.003.x001047-10; UA.1.003.x001046-10). В исследованиях *in vitro* на перитонеальных макрофагах мышей и мононуклеарах периферической крови человека этот препарат повышал кислородзависимый метаболизм указанных субпопуляций лейкоцитов в 19 (в дозе 100 мкг/мл) и 50 (в дозе 200 мкг/мл) раз соответственно по сравнению с контролем [1].

3. Противоопухолевая активность веществ, выделенных из гриба *Cordyceps sinensis*. Среди биоло-

гически активных веществ, выделенных из представителей рода *Cordyceps*, противоопухолевой активностью владеют преимущественно стеролы и аденозин [25, 27]. Исследована активность экстрактов CS (спиртовых, на петролейном эфире, этиловом ацетате). Цитотоксичность всех экстрактов была исследована с помощью МТТ теста на клеточных линиях рака молочной железы (MCF-7), мышинной меланомы (B16), человеческой премиеоцитарной лейкемии (HL-60), человеческой гепатоцеллюлярной карциномы (Нер G2). Результаты показали, что все экстракты CS выявляют наибольшую цитотоксичность против клеток линии B16. Наиболее эффективными оказались экстракты гриба, полученные с помощью этилового ацетата. Химический состав всех экстрактов проанализирован. Было показано, что наиболее активными являются эргостерол и аденозин [12].

Два противоопухолевых стерола, а именно 5 α ,8 α -эпидиокси-24(К)-метилхолеста-6,22-диен-3 в-D-глюкопиранозид и 5,6-эпокси-24(К)-метилхолеста-7,22-диен-3 β -ол, были выделены из метанолового экстракта культивируемого мицелия CS [7]. Гликозилированная форма пероксида эргостерола в концентрации 10 нг/мл ингибирует пролиферацию опухолевых клеток линий K562, Jurkat, WM-1341, HL-60 и RPMI-8226 сильнее, чем его агликоновая форма, 5 α ,8 α -эпидиокси-24(Д)-метилхолеста-6,22-диен-3 β -ол.

Водный экстракт CS (WECS) ингибирует спонтанное метастазирование в печень карциномы легких Льюис (LLC) и меланомы B16 у сингенных мышей (C57/B1/6J) [26]. Животным делали подкожные инъекции клеток LLC и B16 и забивали на 20 и 26 дни после перевивания опухоли, соответственно. WECS ежедневно давали мышам перорально в дозе 100 мг/кг в эксперименте с LLC и в дозе 100 или 200 мг/кг в эксперименте с B16 за неделю до перевивки опухоли. Относительный вес печени мышей - опухоленосителей увеличивалась из-за метастазов опухоли. Применение CS уменьшает вес печени как у мышей с LLC, так и с B16, демонстрируя, что CS имеет антиметастатическую активность, не связанную с кордицепином.

Также CS может снижать нечувствительность опухолевых клеток к действию иммунных клеток. Снижение экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости (МНС) на поверхности клеток некоторых опухолей может приводить к их ускользанию от иммунного надзора. CS повышает экспрессию антигенов МНС II класса на поверхности клеток гепатомы человека

^A22T/VGH) [16]. В эксперименте иммуноокрашивание моноклональными антителами L243, специфическими к HLA DR антигену МНС II класса на клетках гепатомы человека, анализировалось с помощью проточной цитофлуориметрии. Степень интенсивности флуоресценции на L243(+) клетках была представлена в виде средней интенсивности флуоресценции (RMFI). Метаноловый экстракт CS (VGH-CS-ME-82) увеличивает экспрессию антигенов МНС II класса на HA22T/VGH клетках с увеличением процента L243(+) клеток. VGH-CS-ME-82, как один, так и с индукцией IFN γ , увеличивает экспрессию антигенов МНС II класса и делает иммунный надзор хозяина более эффективным против опухолевых клеток с пониженным уровнем экспрессии этих антигенов.

До сих пор остается неизвестным механизм, по которому экстракты CS ингибируют рост клеток разных раковых линий. Ингибирование может осуществляться с помощью нескольких влияний: 1) усиление функций неспецифического и адаптивного иммунитета [20], 2) селективное ингибирование синтеза РНК, и, соответственно, угнетение синтеза белка [41], 3) ограничение ангиогенеза [17], 4) индуцирование апоптоза опухолевых клеток [24], 5) регуляция сигнальных путей [4], 6) ингибирование окисления и обезвреживание свободных радикалов [3], 7) антимуtagenное действие, 8) противодействие репликации опухолеиндуцирующих вирусов, 9) индукция метилирования нуклеиновых кислот [35].

Выводы

1. *Cordyceps sinensis* содержит ряд биологически активных веществ, среди которых иммуномодулирующее действие оказывают полисахариды, а противоопухолевое - стеролы и аденозин.

2. К главным иммуномодулирующим эффектам полисахаридов, полученных из *Cordyceps sinensis*, относят лимфолиферативный ответ, активацию натуральных киллеров, продукцию мононуклеарными клетками интерлейкина-2 и фактора некроза опухоли- α .

3. Механизм угнетения роста опухолевых клеток веществами, выделенными из *Cordyceps sinensis*, до сих пор остается неясным. Он может осуществляться как за счет стимуляции иммунитета, так и за счет индукции апоптоза опухолевых клеток, регуляции сигнальных путей и некоторых других механизмов.

Литература

1. Вплив препарату «Кордицепс и Линчжи» (McAster, Україна) на киснезалежний метаболізм перитонеальних макрофагів мишей і мононуклеарів периферичної крові людини / О. М. Макаренко, В. В. Позур, М. П. Рудик [та ін.] // Актуал. Пробл. сучасної біол. та здоров'я людини. - 2011. - С. 330 - 333.

2. A comparison of the chemical composition and bioactive ingredients of the Chinese medicinal mushroom *DongChongXiaCao*, its counterfeit and mimic, and fermented mycelium of *Cordyceps sinensis* / T. H. Hsu [et al.] // *Food Chem.* - 2002. - 78. - P. 463-469.

3. A polysaccharide isolated from *Cordyceps sinensis*, a traditional Chinese medicine, protects PC12 cells against hydrogen peroxide-induced injury / S. P. Li [et al.] // *Life Sci.* - 2003. - Vol. 73. - P. 2503-2513.

4. Alpha-melanocyte-stimulating hormone regulation of tyrosinase in Cloudman S-91 mouse melanoma cell cultures / B. B. Fuller [et al.] // *J Biol Chem.* - 1987. - Vol. 262. - P. 4024-4033.

5. Antioxidant and immunostimulating activities of the fruiting bodies of *Paecilomyces japonica*, a new type of *Cordyceps* sp. / K. H.

Shin [et al.] // *Ann NY Acad Sci.* - 2001. - Vol. 928. - P. 261-273.

6. Antitumor activity of a beta-1,3,3-glucan obtained from liquid cultured mycelium of *Grifola frondosa* / N. Ohno [et al.] // *J Pharmacobiodyn.* - 1986. - Vol. 9. - P. 861-864.

7. Antitumor sterols from the mycelia of *Cordyceps sinensis* / J. W. Bok, L. Lermer, J. Chilton [et al.] // *Phytochemistry.* - 1999. - Vol. 51. - P. 891-898.

8. Anti-tumor and immunostimulating activities of the fruiting bodies of *Paecilomyces japonica*, a new type of *Cordyceps* spp / K. H. Shin [et al.] // *Phytother. Res.* - 2003. - Vol. 17. - P. 830-833.

9. Chemical components of *Cordyceps sinensis* mycelial fermentation preparations in solid media / Z. S. Wang [et al.] // *Nat Prod Res Dev.* - 2005. - Vol. 17. - P. 331-336.

10. *Chen Q. Microelement and Health / Q. Chen // Beijing: Beijing University Press.* - 1989.

11. Chirigos M. A. Immunomodulators: current and future development and application / M. A. Chirigos // *Thy Res.* - 1992. - Vol. 19. - P. S7-S20.

12. Comparison of antitumor effect of extracts in cultivated *Cordyceps sinensis* fungus HK-1 and natural *Cordyceps sinensis* / Q. X. Zhang [et al.] // *Chin Tradit Herbal Drugs.* - 2005. - Vol. 36. - P. 1346-1349.

13. Contrast analysis of mainly chemical ingredient of *Cordyceps menshansis* and *Cordyceps sinensis* / D. S. Li [et al.] // *Edible Fungi China.* - 2002. - Vol. 21. - P. 35-37.

14. *Cordyceps* fungi: natural products, pharmacological functions and developmental products / Z. Xuanwei, G. Zhenghua, S. Ying // *J. of Pharmacy and Pharmacology.* - 2009. - Vol. 61. - P. 279-291.

15. *Cordyceps sinensis* as an immunomodulatory agent / Y. C. Kuo [et al.] // *Am J Chin Med.* - 1996. - Vol. 24. - P. 111-125.

16. *Cordyceps sinensis* increases the expression of major histocompatibility complex class II antigens on human hepatoma cell line HA22T/VGH cells / J. H. Chiu, C. H. Ju, L. H. Wu // *Amer. J. Chin. Med.* - 1998. - Vol. 26. - P. 159-170.

17. Effects of *Cordyceps militaris* extract on angiogenesis and tumor growth / H. S. Yoo [et al.] // *Acta Pharm Sin.* - 2004. - Vol. 25. - P. 657-665.

18. Effects of *Cordyceps sinensis* on murine T lymphocyte subsets / G. Z. Chen, G. L. Chen, T. Sun [et al.] // *Chin Med. J.* - 1991. - Vol. 104. - P. 4-8.

19. Effects of different components of *Cordyceps sinensis* polysaccharide on immune function / L. X. Yu [et al.] // *J Zhejiang Coll Tradit Chin Med.* - 2004. - Vol. 28. - P. 49-50.

20. 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 [et al.] // *Chin Pharm.* - 2002. - Vol. 11. - P. 39-40.

21. *Ganodermataceae*: natural products and their related pharmacological functions / X. W. Zhou [et al.] // *Am J Chin Med.* - 2007. - Vol. 35. - P. 559-574.

22. Guan D. L. Experimental study of cultured *Cordyceps* mycelium in inhibiting the rejection of kidney transplantation in rat / D. L. Guan, H. Y. Yu // *Chin J Urol.* - 1991. - Vol. 12. - P. 332-334.

23. Identification of cordycepin, a metabolite of *Cordyceps militaris*, as 3'-deoxyadenosine / Kaczka EA [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* - 1964. - Vol. 14. - P. 456-457.

24. Induction of apoptosis by cordycepin in ADA-inhibited TdT-

positive leukemia cells / Y Koc [et al.] // *Leukemia.* - 1996. - Vol. 10. - P. 1019-1024.

25. Inhibition of Ehrlich mouse ascites tumor growth by cordycepin / D. V. Jagger [et al.] // *Cancer Res.* - 1961. - Vol. 21. - P. 216-220.

26. Inhibitory effect of *Cordyceps sinensis* on spontaneous liver metastasis of Lewis lung carcinoma and B16 melanoma cells in syngeneic mice / K. Nakamura, Y. Yamaguchi, S. Kagota // *Jpn. J. Pharmacol.* - 1999. - Vol. 79. - P. 335-341.

27. Inhibitory effects of *Cordyceps* extract on growth of colon cancer cells / H. Huang [et al.] // *J Chin Med Mater.* - 2007. - Vol. 30. - P. 310-313.

28. Introduction of the research status in chemical constituents of *Cordyceps* / S. Ji [et al.] // *J Fujian Coll Trad Chin Med.* - 1999. - Vol. 9. - P. 46-47.

29. Ko K. M. Enhancement of ATP generation capacity, antioxidant activity and immunomodulatory activities by Chinese Yang and Yin tonifying herbs / K. M. Ko, H. Y. Leung // *Chin Med.* - 2007. - Vol. 2. - P. 1-3.

30. Koh JH et al. Activation of macrophages and the intestinal immune system by an orally administered decoction from cultured medium of *Cordyceps sinensis* / J. H. Koh [et al.] // *Biosci Biotechnol Biochem.* - 2002. - Vol. 66. - P. 407-411.

31. Li J. Progression on study of cordycepin / J. Li, H. Y. Jiang // *US Chin Health Hyg J.* - 2005. - Vol. 8. - P. 27-30.

32. Li SP et al. The fruiting body and its host of *Cordyceps sinensis* show close resemblance in main constituents and anti-oxidation activity / S. P. Li [et al.] // *Phytomedicine.* - 2002. - Vol. 9. - P. 319-324.

33. Li SP et al. The nucleosides contents and their variation in natural *Cordyceps sinensis* and cultured *Cordyceps* mycelia / S. P. Li [et al.] // *J. Chin. Pharm. Sci.* - 2001. - Vol. 10. - P. 175-179.

34. Observation of the structure morphology of *Cordyceps* polysaccharide by atomic force microscope / L. T. Cai [et al.] // *J. Chin Electron Microsc Soc.* - 1999. - Vol. 18. - P. 103-105.

35. On activity and mechanism of anti-tumor of *Cordyceps militaris* / P. Y. Ji [et al.] // *J Beihua Univ (Nat Sci).* - 2005. - Vol. 6. - P. 324-329.

36. Pharmacological effects of *Cordyceps sinensis* / K. R. Zhao et al. // *World Phytomed.* - 2006. - Vol. 21. - P. 105-108.

37. Research advanced in functional composition content of *Cordyceps* / L. Wei [et al.] // *West Chin J Pharm Sci.* - 2003. - Vol. 18. - P. 359-360.

38. Research progress on polysaccharides from *Cordyceps sinensis* / J. F. Wang [et al.] // *Chin Trad Herbal Drugs.* - 2006. - Vol. 37. - P. 6-8.

39. RP-HPLC determination of ergosterol in natural and cultured *Cordyceps* / S. P. Li [et al.] // *Chin J Mod Appl Pharm.* - 2001. - Vol. 18. - P. 297-299.

40. Simultaneous separation and determination of active components in *Cordyceps sinensis* and *Cordyceps militaris* by LC/ESI-MS / Huang L. F. [et al.] // *J. Pharm. Biomed. Anal.* - 2003. - Vol. 33. - P. 1155-1162.

41. Study progress in research tumour with aweto / G. Q. Wu [et al.] // *Guiding J TCM.* - 2005. - Vol. 11. - P. 80-82.

42. Wang S.-Y. Pharmacological Functions of Chinese Medicinal Fungus *Cordyceps sinensis* and Related Species // S.-Y. Wang, M.-S. Shiao // *J. of Food and Drug analysis.* - 2000. - Vol. 8

(4). - P. 248 - 257.

43. Xu J. T. *China Medicinal and Edible Fungi* / J. T. Xu // Beijing: Beijing Medical University and China Xiehe Medical University Press. - 1977.

44. Zhang H. *Immunopharmacological effect of Cordyceps sinensis* / H. Zhang // *Chin. J. Modern Developments Traditional Med.* - 1990. - Vol. 10. - P. 570-571.

45. Zhu J.S. *The scientific rediscovery of a precious ancient Chinese herbal regimen: Cordyceps sinensis: part II* // J. S. Zhu, G. M. Halpern, K. Jones // *J. Alternative & Complementary Med.* - 1998. - Vol. 4. - P. 429-457.

46. Zhu J.S. *The scientific rediscovery of an ancient Chinese herbal medicine: Cordyceps sinensis: part I* / J. S. Zhu, G. M. Halpern, K. Jones // *J. Alternative & Complementary Med.* - 1998. - Vol. 4. - P. 289-303.

47. Zhu X. Y. *Immunosuppressive effect of cultured Cordyceps sinensis on cellular immune response* / X. Y. Zhu, H. Y. Yu // *Chin. J. Modern Developments Traditional Med.* - 1990. - Vol. 10. - P. 485-487.

Поступила в редакцію 29.03.2012

УДК 582.284.612.017.616-006.04,

О.М. Макаренко, М.П. Рудик, В.М. Святецька, Р.С. Довгий
**ХІМІЧНИЙ СКЛАД CORDYCEPS SINENSIS І
ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ОКРЕМИХ ЙОГО
РЕЧОВИН НА ІМУННУ СИСТЕМУ ССАВЦІВ В
УМОВАХ ПУХЛІННОГО РОСТУ**

Ключові слова: Cordyceps sinensis, полісахариди, стероли, імунна система, пухлина.

Огляд літератури присвячений аналізу даних про хімічний склад гриба Cordyceps sinensis (CS) і вплив окремих його компонентів на імунну систему організму і на пухлинні клітини. Cordyceps sinensis містить ряд біологічно активних речовин, серед котрих найважливішими в протипухлинному захисті є стероли, аденозин і полісахариди. Механізм протипухлинної дії CS залишається невідомим. Інгібування може бути обумовлене рядом механізмів, від стимуляції адаптивного і неспецифічного імунітету (полісахариди), до індукції апоптозу пухлинних клітин, регуляції сигнальних шляхів і деяких інших механізмів (стероли і аденозин).

А.Н. Макаренко, М.П. Рудик, В.Н. Святецькая, Р.С. Довгий
**ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ CORDYCEPS SINENSIS
И ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ЕГО
ВЕЩЕСТВ НА ИМУННУЮ СИСТЕМУ
МЛЕКОПИТАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ
ОПУХОЛЕВОГО РОСТА**

Ключевые слова: Cordyceps sinensis, полисахариды, стеролы, иммунная система, опухоль.

Обзор литературы посвящен анализу данных о химическом составе гриба Cordyceps sinensis (CS) и влияния отдельных его

компонентов на иммунную систему организма и на опухолевые клетки. Cordyceps sinensis содержит ряд биологически активных веществ, среди которых самыми важными в противоопухолевой защите являются стеролы, аденозин и полисахариды. Механизм противоопухолевого действия CS остается неясным. Ингибирование может быть обусловленным рядом механизмов, от стимуляции адаптивного и неспецифического иммунитета (полисахариды), до индукции апоптоза опухолевых клеток, регуляции сигнальных путей и некоторых других механизмов (стеролы и аденозин).

А.Н. Макаренко, М.П. Рудик, В.Н. Святецька, Р.С. Довгий
**CHEMICAL COMPOSITION OF CORDYCEPS SINENSIS
AND ITS INDIVIDUAL SUBSTANCES INFLUENCE ON THE
IMMUNE SYSTEM OF MAMMALS IN TERMS OF TUMOR
GROWTH**

Key words: Cordyceps sinensis, polysaccharides, sterols, the immune system, tumor.

The literature review is devoted to the analysis of data on the chemical composition of the fungus Cordyceps sinensis (CS) and the impact of its individual components on the immune system and tumor cells. Cordyceps sinensis contains several biologically active substances, among which the most important in cancer protection are sterols, adenosine and polysaccharides. The mechanism of antineoplastic action of CS is still unknown. The inhibition can be caused by the number of mechanisms, from stimulation of adaptive and nonspecific immunity (polysaccharides), up to an induction of apoptosis of tumor cells, regulation of pathways and some other mechanisms (sterols and adenosine).