

УДК 582.284.612.017.616-006.04.

Макаренко А.Н., Довгий Р.С.

## ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ГРИБА *AGARICUS BLAZEI* MURILL И СРАВНЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ВЛИЯНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ЕГО ВЕЩЕСТВ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ МЛЕКОПИТАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА С СООТВЕТСТВУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ ГРИБА *CORDYCEPS SINENSIS*

УНЦ «Институт биологии» Национального университета им. Тараса Шевченко, г. Киев

*Обзор литературы посвящен химическому составу гриба Agaricus blazei Murill и сравнению его с грибом Cordyceps sinensis по иммуномодулирующей и противоопухолевой активности. Главными иммуномодулирующими веществами обеих грибов являются полисахариды. За противоопухолевую активность названных грибов отвечают такие вещества как эргостерол, агаритин и кордицепин, первый при этом является общим для обоих грибов, а остальные – специфичными для Agaricus blazei и Cordyceps sinensis соответственно. Точные механизмы действия экстрактов и отдельных веществ из этих грибов остаются невыясненными.*

Ключевые слова: Agaricus blazei Murill, Cordyceps sinensis, полисахариды, иммунная система, опухоль.

*Agaricus blazei* Murill (АВМ) – гриб, родиной которого является Бразилия, широко культивируемый в Японии для медицинского применения. Считается одним из наиболее важных фармакологически активных грибов. Он традиционно используется для лечения многих болезней, таких как атеросклероз, гепатит, диабет, дерматит и рак. В Японии исследователи продемонстрировали иммуностимулирующие и противораковые эффекты экстрактов АВМ в эксперименте, но сигнальные пути и химические вещества, вовлеченные в его фармакологическую активность, остаются неизученными [9].

*Cordyceps sinensis* (СS) –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. СS в дикой форме и мицелиальные продукты имеют широкий спектр биологического и фармакологического действия на печень, почки, сердечно-сосудистую, иммунную и нервную системы так само, как и противоопухолевую активность [40].

1. Биохимический состав гриба *Agaricus blazei* Murill.

Активные вещества могут быть выделены из плодовых тел, мицелия и культурной жидкости. В наши дни много усилий направлено на получение активных метаболитов из мицелия с помощью ферментации культуры для получения чистых вытяжек. Kawagishi первым выделил ак-

тивные противораковые вещества, очищенные из натрий-гидроксидного экстракта плодового тела АВМ. Автор обнаружил полисахариды с явной противоопухолевой активностью, большую часть составляла фракция FIII-2-b, которая состояла на 43,4% из белка и на 50,2% из углеводов. Эта фракция содержала простые (1-6)-β-D-глюкопиранозидовые цепи. Плодовые тела АВМ на разных стадиях созревания содержат α-глюканы и β-глюканы: количество и структурное разнообразие глюканов увеличивается по мере созревания плодовых тел. Поэтому время сбора и хранения очень важно для получения наиболее фармакологически активного экстракта [9].

Активная фракция β-глюканов плодовых тел АВМ имеет 1-6-β остов (функциональный центр) с 1-3-β боковыми ответвлениями в соотношении 1 : 2 [25], в то время как линейные 1-6-β-глюканы являются неактивными (рис.1). Биохимическая важность 1-3-β ветвей была подтверждена и продемонстрировала усиление иммуномодулирующих свойств полисахаридов [6]. Mizuno указывал на противоопухолевую активность водорастворимых (1-6)-(1-3)-β-D-глюканов. Хотя, значительное увеличение водорастворимых (1-4)-α-глюканов с потенциальным противоопухолевым действием происходит во время созревания. Также, 1-6-α и 1-4-α глюкановый комплекс [23] и глюкоманнан с цепью присоединенных 1-2-β-D-маннопиранозидовых остатков были выделены из этого гриба и показали ингибиторную активность по отношению к туморогенезу [22].

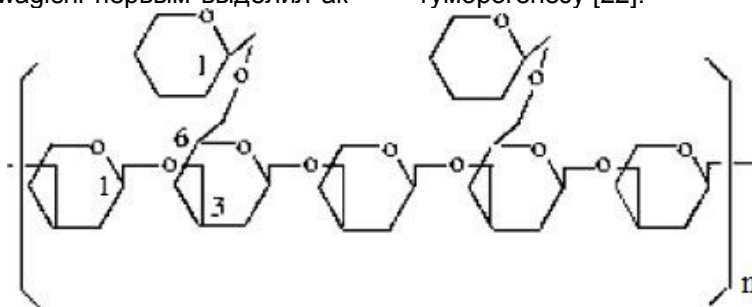


Рис.1. 1-6-β остов (функциональный центр) с 1-3-β боковыми ответвлениями (Firenzuoli, 2007).

2. Иммуномодулирующие эффекты веществ, выделенных из гриба *Agaricus blazei* Murrill.

Иммуностимулирующая и иммуномодулирующая активность мицелия и плодовых тел АВМ при использовании водных и спиртовых экстрактов была продемонстрирована во многих экспериментах *in vitro*, хотя не всегда результаты согласуются, а иногда и противоречат. Водные экстракты культуры мицелия и плодовых тел, как например фракции В-4 и В-5, полученные с помощью осаждения этанолом (44% и 50% соответственно) плодовых тел, заметно стимулировали продукцию ФНО и IL-8 макрофагами, полученными из костного мозга крыс [33]. Фракция В-5 индуцировала существенное увеличение продукции оксида азота [33]. В другом образце, те же спиртовые фракции, полученные из мицелия, ингибировали цитопатический эффект, вызванный западным конским энцефалитом и простым вирусом герпеса [32]. Другие экстракты, содержащие производные лигнина, стимулировали секрецию ФНО $\alpha$ , IL-8 и NO макрофагами [34], антивирусную активность разных вирусов [31], и прямую противораковую активность; таким образом, производные лигнина имеют широкий спектр важных фармакологических активностей. Также имеются исследования об ингибировании синтеза IL-2, IL-4 и ИНФ $\gamma$  моноцитами периферической крови человека [31]. Обработанная гемилцеллюлазой фракция АВМ, полученная из мицелия, состоящая на 63,3% из углеводов, 30,9% из белков, 0,3% из липидов и других минорных компонентов, стимулировала незрелые дендритные клетки, полученные из костного мозга мышей, и повышала экспрессию костимулирующих молекул и антигенов ГКГС, но не повышала продукцию провоспалительных индуцибельных цитокинов [16]. У обработанных АВМ дендритных клеток ингибировались некоторые вызванные бактериями реакции, обработанных АВМ макрофагов снижалась ЛПС-индуцированная NF- $\kappa$ B активность, в то время как у обработанных АВМ дендритных клеток усиливался Th1 ответ в смешанной культуре лимфоцитов. Эти противоположные эффекты, вероятно, помогают поддерживать иммунологический гомеостаз. [16] Мелкие частицы плодовых тел и мицелия АВМ, соответственно, приготовленные механическим разрушением, активировали систему комплемента человека альтернативным путем в сыворотке крови – еще одно доказательство активности этого гриба в повышении природного иммунитета против бактериальных инфекций [28]. Эти исследования показывают, что фракции АВМ влияют на множество разных рецепторов иммунной системы, но могут также иметь противоположную фармакологическую активность; дальнейшие исследования должны полностью идентифицировать важность этих грибов как иммуностимуляторов и/или иммуномодуляторов [9].

Исследование цитокинулирующей актив-

ности экстракта мицелия АВМ на мононуклеарах периферической крови человека показало повышенную экспрессию IL-12, важного регулятора иммунного ответа против патогенов и опухолей и наиболее активного промотора ответа Т-хелперов 1-го типа. В том же исследовании показано, что добавление в еду мышам того же экстракта существенно повышало цитотоксическую активность натуральных киллеров (НК) селезенки мышей [15]. Стимуляция НК достигалась вследствие повышенной продукции ИНФ $\gamma$  из-за применения водно-спиртовых экстрактов плодового тела, хотя эта активность существенно снижалась после гипертермии при температуре 120 °C в течение 2 часов клеток селезенки мышей [39]. Исследования на моноцитах человека, при использовании 9% раствора водного экстракта АВМ, содержащего 300 мг/мл  $\beta$ -глюканов, продемонстрировало повышение экспрессии генов, связанных с иммунными функциями, в частности генов провоспалительных интерлейкинов IL-1 $\beta$  и IL-8 [7]. Экстракты АВМ действуют в основном за счет модуляции иммунной системы, активируя макрофаги, нейтрофилы и лимфоциты, подтверждая возможную противораковую активность вследствие стимуляции иммунитета [14].

Иммуномодулирующую активность гриба CS также связывают с полисахаридами. 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- $\alpha$  [18]. Терапевтические эффекты грибов, такие как супрессия аутоиммунных заболеваний и аллергии, во многих случаях ассоциировались с их иммуномодулирующим эффектом [29, 30, 38].

3. Противоопухолевая активность веществ, выделенных из гриба *Agaricus blazei* Murrill.

Экстракты гриба *Agaricus blazei* Murrill владеют выраженными антимиутагенными свойствами. Водный экстракт АВМ демонстрирует антикластогенную активность со 100% снижением хроматидных и 144,4% снижением изохроматидных разрывов. Однако следует заметить, что в том же исследовании метаноловый и гексановый экстракты были антикластогенными, п-бутаноловый экстракт был кластогенным и антикластогенным [1]. В другой статье разные гексановые экстракты плодового тела в культуре клеток млекопитающих были при разных концентрациях генотоксическими, цитотоксическими и антикластогенными; таким образом, эти данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований [20]. Oliveira применял водные экстракты АВМ до- и во время инкубации клеток, и продемонстрировал сильный антимиутагенный эффект в обоих случаях, используя микроядерный тест с блокировкой цитокиназа [26]. Menoli наблюдал защитный эффект при

исследовании с помощью микроядрышкового теста с блокировкой цитокинеза (МТБЦ), индуцированного метил-метансульфонатом, при использовании водного экстракта АВМ [21]. При использовании метода ДНК-комет те же авторы также наблюдали антигенотоксичный потенциал.

Экстракт АВМ не всегда владеет протективным действием против рака. Delmanto, используя микроядрышковый тест на генотоксичность, индуцированную циклофосфамидом, выявил уменьшение частоты появления микроядрышек после лечения мышей смешанных линий, но в исследованиях на линии АВ 99/26 частота появления микроядрышек не снижалась [5]. Luiz не наблюдал антимуtagenного действия при исследовании водного экстракта АВМ на клетках линии V79, используя кометный анализ и МТБЦ [19]. Gutierrez также не наблюдал протективного действия водных экстрактов АВМ, используя кометный анализ при исследованиях на клетках линии V79. Он предполагает, что разные условия культивирования, хранения и приготовления экстрактов могут влиять на эффективность препаратов [11].

Кроме протективного, т.е. антимуtagenного действия, *Agaricus blazei* обладает также прямой противоопухолевой активностью, которая обусловлена в основном агаритином [8] и эргостеролами [13]. Она заключается в ингибировании роста различных опухолей, в том числе и гематологических, путем активации апоптоза злокачественных клеток [24]. Это было подтверждено в исследованиях с использованием ДНК-микрочипов, которые показали повышение экспрессии генов, ответственных за индукцию апоптоза и ингибирование деления клеток у пациентов с гепатитом С, которые употребляли перорально экстракт АВМ в течение недели [10].

В ранних работах было показано, что β-глюканы стимулируют защитные механизмы хозяина и нетоксичны для опухолей, но в последнее время β-1,3;1,6-глюканы высших грибов и дрожжей стали новым биологическим объектом, так называемыми модификаторами ответа организма, которые функционируют как иммуностимуляторы против инфекционных заболеваний и проявляют иммуноопосредованное противоопухолевое действие [36]. В отличие от других природных веществ, очищенные β-1,3-глюканы долго сохраняют свою биологическую активность, и это позволило охарактеризовать их активность на клеточном и молекулярном уровне. Они стимулируют гранулоциты (нейтрофилы и эозинофилы), моноциты, макрофаги и НК-клетки [4]. β-глюканы могут поддерживать специфические функции Т-клеток, возможно, вызывая секрецию ИФНγ, IL-6, IL-8 и IL-12 макрофагами, нейтрофилами и НК-клетками.

Чаще всего противоопухолевую активность полисахаридов оценивали на аллогенной саркоме 180 у CD-1 мышей, чувствительной к имму-

номодулирующим веществам. Из полисахаридов с иммуномодулирующими свойствами полное ингибирование роста опухоли обеспечивали только те, которые имели остов, представленный β-1,3-глюканом и ответвления, представленные β-D-1,6-глюкопиранозилами. β-1,3-глюканы грибного происхождения обычно демонстрировали 99-100% ингибирование роста опухоли, в то время как остальные полисахариды проявляли 10-40% ингибирование [2]. Большинство β-1,3-глюканов с модифицирующими ответ организма свойствами были выделены из Базидиомицетов; немногие с явной противоопухолевой активностью выделены из Аскомицетов и Оомицетов [37].

Имеются исследования, указывающие, что активность этих полисахаридов зависит также от их размера, фракции с большим молекулярным весом (100-200 кДа) были наиболее активны, в то время как фракции того же происхождения с молекулярным весом 0,5-10 кДа не проявляли активности. То обстоятельство, что полисахариды с разной химической структурой проявляют иммуномодулирующую активность, свидетельствует о том, что иммунный ответ отчасти является не специфичным, зависящим от размера больше, чем от химической структуры [37].

Не только полисахариды, но и липидная фракция АВМ содержит вещество с противоопухолевой активностью, в последствии идентифицированное как эргостерол, который ингибирует опухолеиндуцированную неоваскуляризацию у мышей с саркомой-180 [35]. Kimura из липидной фракции выделил пироглютамат натрия, который показал антиангиогенную активность (ингибирование фактора Виллебранда), противоопухолевую активность у мышей с карциномой Льюиса и ингибирующий эффект на индуцированное раком угнетение иммунных функций [17].

Противоопухолевый эффект гриба CS, так же как и гриба АВМ обусловлен стеролами, в частности эргостеролом [3]. Но кордицепс содержит также кордицепин (3'-деоксиаденозин), который тоже владеет противоопухолевой активностью. Применение кордицепина *in vitro* в исследованиях на культурах клеточных линий колоректального рака человека SW480 и SW620 результировалось в снижении пролиферации этих клеток и индукции апоптоза. При увеличении концентрации кордицепина отмечалось снижение количества жизнеспособных клеток выше-названных линий. Происходил арест клеточного цикла исследуемых опухолевых клеток в фазах G0 и G1. Запуск апоптоза обуславливался повышением активности JNK и p38 киназ, а также увеличением уровней проапоптотических молекул семейства Bcl-2 (Bax, Bid, Bim, Puma) [12]. Также есть исследования, демонстрирующие активацию апоптоза под действием кордицепина в опухолевых клетках Лейдига линии MA-10 [27].

## Выводы

Иммунomodулирующие свойства вышеприведенных грибов в основном являются похожими, и заключаются в пролиферации и активации иммунных клеток, индукции синтеза цитокинов и т.п. Обуславливаются эти эффекты у обоих видов грибов преимущественно полисахаридами. В противоопухолевом действии *Agaricus blazei* и *Cordyceps sinensis* есть похожие и отличительные черты. Общими свойствами активных веществ, содержащихся в данных грибах, являются активация апоптоза, а также ингибирование клеточного деления опухолевых клеток. Много исследований посвящено антимутагенным свойствам экстрактов гриба АВМ. В отношении СS такие исследования отсутствуют. Общим противоопухолевым веществом, т.е. содержащемся в обоих грибах, является эргостерол, который обеспечивает ингибирование опухолеиндуцированного неоангиогенеза экстрактами обоих грибов. В то же время у каждого из этих грибов есть свойственный только ему противоопухолевый компонент. У *Agaricus blazei* это агаритин, который является микотоксином некоторым представителям порядка *Agaricales*, к которому не относится *Cordyceps sinensis*. У последнего, в свою очередь, есть кордицепин, который содержится у некоторых представителей рода *Cordyceps*.

Таким образом, в заключение можно сказать, что описанные виды грибов являются перспективными в лечении многих онкологических патологий, а также заболеваний, связанных с расстройствами иммунной системы. Противоопухолевые и иммуномодулирующие свойства данных грибов в целом являются сходными. Механизмы противоопухолевого и иммуномодулирующего действия у обоих грибов являются не до конца изученными.

## Литература

- Bellini M.F. Antigenotoxicity of *Agaricus blazei* mushroom organic and aqueous extracts in chromosomal aberration and cytokines block micronucleus assays in CHO-K1 and HTC cells / M.F. Bellini, J.P.F. Angeli, R. Matuo [et al.] // *Toxicology in vitro*. – 2006. – V.20. – P. 355–360.
- Blaschek W. Pythium aphanidermatum: culture, cell wall composition, and isolation and structure of antitumor storage and solubilised cell-wall (1-3) (1-6)- $\beta$ -D-glucans / W. Blaschek, J. Kasbauer, J. Kraus [et al.] // *Carbohydr. Res.* – 1992. – V.231. – P. 293–307.
- Bok J.W. Antitumor sterols from the mycelia of *Cordyceps sinensis* / J.W. Bok, L. Lermer, J. Chilton [et al.] // *Phytochemistry*. – 1999. – V. 51(7). – P. 891-898.
- Brown G.D. Immune recognition. A new receptor for  $\beta$ -glucans / G.D. Brown, S. Gordon // *Nature*. – 2001. – V. 413. – P. 36-37.
- Delmanto R.D. Antimutagenic effect of *Agaricus blazei* Murill mushroom on the genotoxicity induced by cyclophosphamide / R.D. Delmanto, P.L. Alves de Lima, M.M. Sugui [et al.] // *Mutat. Res.* – 2001. – V. 496. – P. 15-21.
- Dong Q. Structural characterization of watersoluble of  $\beta$ -D-glucan from fruiting bodies of *Agaricus blazei* Murr. / Q. Dong, J. Yao, X. Yang // *Carbohydr. Res.* – 2002. – V. 337. – P. 1417-1421.
- Ellertsen L.K. Effect of a medicinal extract from *Agaricus blazei* Murill on gene expression in a human monocyte cell line as examined by microarrays and immuno assays / L.K. Ellertsen, G. Hetland, E. Johnson [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* – 2006. – V. 6. – P. 133-143.
- Endo M. Agaritine purified from *Agaricus blazei* Murill exerts anti-tumor activity against leukemic cells / M. Endo, H. Beppu, H. Akiyama [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2010. – V. 1800, №7. – P. 669-673.
- Firenzoli F. The medicinal mushroom *Agaricus blazei* Murrill: review of literature and pharmaco-toxicological problems / F. Firenzoli, L. Gori, G. Lombardo // *eCAM*. – 2008. – V. 5 (1). – P. 3-15.
- Grinde B. Effects on gene expression and viral load of a medicinal extract from *Agaricus blazei* in patients with chronic hepatitis C infection / B. Grinde, G. Hetland, E. Johnson // *Int. Immunopharmacol.* – 2006. – V.6, №8. – P. 1311-1314.
- Gutierrez Z.R. Variation of the antimutagenicity effects of water extracts of *Agaricus blazei* Murill in vitro / Z.R. Gutierrez, M.S. Mantovani, A.F. Eira [et al.] // *Toxicology in Vitro*. – 2004. – V. 18. – P. 301-309.
- He W. Cordycepin induces apoptosis by enhancing JNK and p38 kinase activity and increasing the protein expression of Bcl-2 pro-apoptotic molecules / W. He, M.-F. Zhang, J. Ye [et al.] // *J Zhejiang Univ Sci B.* – 2010. – V. 11(9). – P. 654-660.
- Hetland G. The Mushroom *Agaricus blazei* Murill Elicits Medicinal Effects on Tumor, Infection, Allergy, and Inflammation through Its Modulation of Innate Immunity and Amelioration of Th1/Th2 Imbalance and Inflammation / G. Hetland, E. Johnson, T. Lyberg [et al.] // *Adv. Pharmacol. Sci.* – 2011. – V. 2011. – 10 p.
- Kakuta M. Isolation and chemical characterization of antioxidative substance and glucans from fruiting body of *Agaricus blazei* / M. Kakuta, A. Tanigawa, H. Kikuzaki // *Biryō Eiyouso Kenkyū*. – 2002. – V. 17. – P. 83-90.
- Kasai H. IL-12 Production Induced by *Agaricus blazei* Fraction H (ABH) Involves Toll-like Receptor (TLR) / H. Kasai, L.M. He, M. Kawamura [et al.] // *Evid. Based Complement Alternat. Med.* – 2004. – V. 1. – P. 259-267.
- Kawamura M. Antithetical effects of hemicellulase-treated *Agaricus blazei* on the maturation of murine bone-marrow-derived dendritic cells / M. Kawamura, H. Kasai, L. He [et al.] // *Immunology*. – 2005. – V. 114. – P. 397-409.
- Kimura Y. Isolation of an anti-angiogenic substance from *Agaricus blazei* Murrill: its antitumor and antimetastatic actions / Y. Kimura, T. Kido, T. Takaku [et al.] // *Cancer Sci.* – 2004. – V. 95. – P. 758-764.
- Kuo Y.C. *Cordyceps sinensis* as an immunomodulatory agent / Y. C. Kuo [et al.] // *Am J Chin Med.* – 1996. – V. 24. – P. 111-125.
- Luiz R.C. Non-mutagenic or genotoxic effects of medicinal aqueous extracts from the *Agaricus blazei* mushroom in V79 cells / R.C. Luiz, B.Q. Jordao, A.F. Eira [et al.] // *Cytologia*. – 2003. – V. 68. – P. 1-6.
- Machado M.P. Cytotoxicity, genotoxicity and antimutagenicity of hexane extracts of *Agaricus blazei* determined in vitro by the comet assay and CHO/HGPRT gene mutation assay / M.P. Machado, E.R. Filho, A.P. Terezan [et al.] // *Toxicology in vitro*. – 2005. – V. 19. – P. 533-539.
- Menoli R.C.N. Antimutagenic effects of the mushroom *Agaricus blazei* Murill extracts on V79 cells / R.C.N. Menoli, M.S. Mantovani, L.R. Ribeiro [et al.] // *Mutation Res.* – 2001. – V. 496. – P. 5-13.
- Mizuno M. Antitumor polysaccharide from the mycelium of liquid-cultured *Agaricus blazei* mill. / M. Mizuno, K. Minato, H. Ito [et al.] // *Biochem. Mol. Biol. Int.* – 1999. – V. 47. – P. 707-714.
- Mizuno M. Polysaccharides from *Agaricus blazei* stimulate lymphocyte T-cell subsets in mice / M. Mizuno, M. Morimoto, K. Minato [et al.] // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – 1998. – V. 62. – P. 434-437.
- Murakawa K. Therapy of myeloma *in vivo* using marine phospholipid in combination with *Agaricus blazei* Murill as an immune respond activator / K. Murakawa, K. Fukunaga, M. Tanouchi [et al.] // *J. Oleo Sci.* – 2007. – V. 56(4). – P. 179-188.
- Ohno N. Antitumor-glycan from the cultured fruit body of *A. Blazei* / N. Ohno, M. Furukawa, N.N. Miura [et al.] // *Biol. Pharm. Bull.* – 2001. – V. 24. – P. 820-828.
- Oliveira J.M. Anti-genotoxic effect of aqueous extracts of sun mushroom (*Agaricus blazei* Murill lineage 99/26) in mammalian cells in vitro / J.M. Oliveira, B.Q. Jordao, L.R. Ribeiro [et al.] // *Food Chem. Toxicol.* – 2002. – V. 40. – P. 15-20.
- Pan B.-S. The Effect of Cordycepin on Steroidogenesis and Apoptosis in MA-10 Mouse Leydig Tumor Cells / B.-S. Pan, C.-Y. Lin, B.-M. Huang // *Evid. Based Complement Alternat. Med.* – 2011. – V. 2011. – 14 p.
- Shimizu S. Activation of the alternative complement pathway by *Agaricus blazei* Murill / S. Shimizu, H. Kitada, H. Yokota // *Phytomedicine*. – 2002. – V. 9. – P. 536-545.
- Shin K.H. Anti-tumour and immunostimulating activities of the fruiting bodies of *Paecilomyces japonica*, a new type of *Cordyceps* spp / K. H. Shin [et al.] // *Phytother. Res.* – 2003. – V. 17. – P. 830-833.
- Shin K.H. 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. – V. 928. – P. 261-273.

31. Sorimachi K. Delayed cytotoxic effect of lignin derivatives on virally transformed rat fibroblasts / K. Sorimachi, K. Akimoto, A. Niwa [et al.] // *Cancer Detect. Prev.* – 1997. – V. 21. – P. 111-117.
32. Sorimachi K. Inhibitory effect of *Agaricus blazei* Murrill fractions on cytopathic effect induced by Western equine encephalitis (WEE) virus on VERO cells in vitro / K. Sorimachi, Y. Ikehara, G. Maezato [et al.] // *Biosci. Biotech. Biochem.* – 2001. – V. 65. – P. 1645-1647.
33. Sorimachi K. Secretion of TNF- $\gamma$ , IL-8 and nitric oxide by macrophages activated with *Agaricus blazei* Murrill fractions in vitro / K. Sorimachi, K. Akimoto, K. Inafuku [et al.] // *Cell Struct. Funct.* – 2001. – V. 26. – P. 103-108.
34. Sorimachi K. Secretion of TNF- $\alpha$ , IL-8 and nitric oxide by macrophages activated with polyanions, and involvement of interferon- $\gamma$  in the regulation of cytokine secretion / K. Sorimachi, K. Akimoto, Y. Hattori [et al.] // *Cytokine.* – 1999. – V. 11. – P. 571-578.
35. Takaku T. Isolation of an antitumor compound from *Agaricus blazei* Murrill and its mechanism of action / T. Takaku, Y. Kimura, H. Okuda // *J. Nutr.* – 2001. – V. 131. – P. 1409-1413.
36. Takeda K. CAM and NK Cells / K. Takeda, K. Okumura // *ECAM.* – 2004. – V. 1. – P. 17-27.
37. Willment J.A. Characterization of the human  $\beta$ -glucan receptor and its alternatively spliced isoforms / J.A. Willment, S. Gordon, G.D. Brown // *J. Biol. Chem.* – 2001. – V. 276(47). – P. 43818-43823.
38. Zhao K.R. Pharmacological effects of *Cordyceps sinensis* / K. R. Zhao [et al.] // *World Phytomed.* – 2006. – V. 21. – P. 105-108.
39. Zhong M. *In Vitro* Augmentation of Natural Killer Activity and Interferon- $\gamma$  Production in Murine Spleen Cell with *Agaricus blazei* Fruiting Body Fractions / M. Zhong, T. Akihiro, I. Yamamoto // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – 2005. – V. 69. – P. 2466-2469.
40. 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. – V. 4. – P. 429-457.

### Реферат

ХІМІЧНИЙ СКЛАД ГРИБА AGARICUS BLAZEI MURILL І ПОРІВНЯННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ВПЛИВУ ОКРЕМИХ ЙОГО РЕЧОВИН НА ІМУННУ СИСТЕМУ ССАВЦІВ В УМОВАХ ПУХЛИННОГО РОСТУ З ВІДПОВІДНОЮ АКТИВНІСТЮ ГРИБА CORDYCEPS SINENSIS

Макаренко О.М., Довгий Р.С.

*Ключові слова:* *Agaricus blazei* Murill, *Cordyceps sinensis*, полісахариди, імунна система, пухлина.

Огляд літератури присвячений хімічному складу гриба *Agaricus blazei* Murill і порівнянню його з грибом *Cordyceps sinensis* по імуномодулюючій та протипухлинній активності. Головними імуномодулюючими речовинами обох грибів є полісахариди. За протипухлинну активність названих грибів відповідають такі речовини, як ергостерол, агаритин і кордіцепін, перший при цьому є загальним для обох грибів, а інші – специфічними для *Agaricus blazei* і *Cordyceps sinensis* відповідно. Точні механізми дії екстрактів і окремих речовин із цих грибів залишаються нез'ясованими.

### Summary

CHEMICAL COMPOSITION OF AGARICUS BLAZEI MURILL FUNGUS AND COMPARISON OF EFFECTS PRODUCED BY ITS SOME SUBSTANCES ON IMMUNE SYSTEM OF MAMMALS IN TUMOR GROWTH WITH EFFECTS PRODUCED BY CORDYCEPS SINENSIS FUNGUS

Makarenko A.N., Dovgiy R.S.,

*Key words:* *Agaricus blazei* Murill, *Cordyceps sinensis*, polysaccharides, immune system, tumor.

This literature review is devoted to chemical composition of *Agaricus blazei* Murill fungus and its immunomodulating and anticancerous activity in comparison with those produced by *Cordyceps sinensis* fungus. The main immunomodulating substances of these fungi are polysaccharides. Ergosterol, agaritine and cordycepin are responsible for antitumor activity of mentioned fungi. The first one is common for both of them, while others are specific for *Agaricus blazei* Murill and *Cordyceps sinensis* respectively. The mechanisms of action of extracts and separated substances obtained from these fungi are still unknown.