

## Мицелиальные грибы как источники получения новых лекарственных препаратов с иммуномодулирующей, противоопухолевой и ранозаживляющей активностями

Е. П. Феофилова

Институт микробиологии РАН, Москва

## Mycelial Fungi as Potential Sources of New Drugs with Immunomodulatory, Anti-Tumor and Wound-Healing Properties

E. P. Feofilova

RAS Institute of Microbiology, Moscow

### Аннотация

Обзор посвящен новой отрасли медицины — фармакологической микологии и медицинским препаратам из грибов, активное начало которых рассматривается с позиций химии природных соединений. Основное внимание уделяется полисахаридам грибов и созданным на их основе лекарственным средствам, обладающим иммуномодулирующей и противоопухолевыми активностями. Рассматриваются также последние данные о медицинском значении липидов грибов, в том числе эссенциальных жирных кислот и каротиноидов. Особо подчеркивается прогрессивное значение биотехнологии для создания лекарственных препаратов из грибов. В заключении отмечается большое значение биологически активных веществ грибов с точки зрения их использования в современной терапии и иммунологии.

### Ключевые слова

Грибы, биотехнология, иммуномодуляторы, иммунотерапия, противоопухолевые препараты.

Мицелиальные грибы представляют собой обширную группу организмов, которые широко распространены в природе и встречаются во льдах Антарктиды, тропиках, средних широтах и на крайнем Севере. Их можно обнаружить на суше, в водоемах, на поверхности горных пород, эти организмы паразитируют на растениях, рыбах, насекомых, млекопитающих и даже на других видах грибов (микофильные грибы), т. е. практически на всех живых организмах.

Ранее полагали, что число видов грибов не превышает 65 тысяч, но, согласно современным данным, эта цифра должна быть теперь увеличена до 1,5 миллиона, и, таким образом, грибы по количеству видов являются второй группой, уступая только насекомым [1, 2].

### Summary

The article reviews recent developments in a novel field of medicine — pharmacological mycology and pharmaceuticals of fungal origin. The activities of these substances are discussed from biochemical views. Major attention is attracted towards fungal polysaccharides, from which immunomodulatory and anti-tumor substances were derived. Medicinal use of fungal lipids including essential fatty acids and carotenoids is also under focus. Benefits of modern biotechnologies for development of fungal-derived pharmaceuticals are underscored. The paper stresses the significance of biologically active fungal molecules for modern immunotherapy.

### Keywords

Fungi, biotechnology, immunomodulation, immunotherapy, anti-tumor drugs.

Грибы (Eumycota) отличаются от других организмов особым свойством — гетерогенностью своих физиолого-биохимических свойств. Другими словами, определенные систематические группы грибов более близки растениям, это — Ascomycetes и особенно Basidiomycetes, а, например, Zygomycetes и, в частности, Mucorales значительно ближе к животным. Так, базидиальные грибы, как и растения, содержат бетайнсохраняющие липиды, сахарозу, нециклические полиолы, холодостресс-белки дегидрины. А мукооровые грибы не имеют этих соединений, но в составе их липидного бислоя есть фосфолипид сфингомиелин, который свойственен только животным. Кроме того, грибы имеют ряд черт, сближающих их с прокариотами —

это способность при стрессовых воздействиях, например, при недостатке влаги образовывать покоящиеся клетки, называемые спорами, длительное время сохраняющие в условиях стресса жизнеспособность.

Такие свойства грибов (гетерогенность их физиолого-биохимических свойств) оказались очень удобными для биотехнологов, так как из этих низших эукариотов оказалось возможным получать биологически активные вещества (БАВ), продуцентами которых ранее были животные, растения и бактерии. Например, такие гормоны растений как гиббереллины [3], абсцизин и фузикоцин теперь получают из гриба *Fusarium moniliforme*, *Fusicoccum amygdali* Del. и других. Ликопин, который ранее получали из томатов, теперь получают из мукорового гриба *Blakeslea trispora*. Этот же гриб служит продуцентом при получении провитамина А —  $\beta$ -каротина. В последнее десятилетие грибы рассматриваются как наиболее прогрессивные источники получения эссенциальных жирных кислот — линолевой и линоленовой, а также и арахидоновой. Эти свойства грибов, а также их способность наращивать при глубинном культивировании большие объемы биомассы за сравнительно короткие сроки ферментаций, возможность использовать дешевые среды (отходы других производств), получать во время одной ферментации несколько конечных продуктов, неограниченность производства и их экологическая чистота — способствовали тому, что именно грибы заняли первое место как наиболее используемые продуценты в биотехнологических производствах.

В свою очередь развитию таких биотехнологий способствовали данные о том, что грибы могут служить источниками для получения ценных медицинских препаратов. Эта отрасль биотехнологии заняла в медицине к концу 19 столетия такую прочную позицию, что выделилась в отдельную дисциплину, называемую фармацевтической микологией. Созданию этой отрасли медицинской индустрии способствовали также значительные успехи в изучении химии природных соединений грибов и установление связи между определенными БАВ и их медицинским использованием. Появилась даже возможность прогнозировать препараты с определенными медицинскими свойствами в зависимости от химической формулы активного начала, например, с регенерирующей активностью, тромболитическим действием, антибактериальной активностью в отношении патогенной микрофлоры и др.

В последние годы микологи, химики природных соединений, медики и биотехнологи, которые теперь совместно создают новые медицинские препараты, обратили особое внимание на иммуномодулирующую активность лекарственных средств, получаемых из грибов. Согласно современным данным, иммуномодуляторами считают любые вещества, которые оказывают стимулирующее, супрессирующее или регуляторное воздействие на иммунную систему, а иммунный ответ организма направлен на поддержание генетического постоянства его внутренней среды (его гомеостаза) [4, 5]. Лекарственные вещества могут оказывать как специфический, так и неспецифический иммуномодули-

рующий эффект, и в этом отношении в последнее время особый интерес вызывают мицелиальные грибы, особенно Basidiomycetes, которые с давних пор используются в традиционной восточной медицине как лекарственные средства [6, 7]. Так, наиболее достоверные сведения о лечебном действии грибов встречаются более 3000 лет назад и такими грибами являются *Fomes fomentarius*, *Calvaria (Langermannia) gigantea*, *Lariciformes officinalis*, *Amanita muscaria*, *Claviceps purpurea*, *Tuber sp.*, *Morchella esculenta* и др. В прошлом веке среди грибов в народной медицине наибольшей популярностью пользовались грибы *Inonotus obliquus* и *Piptoporus betulinus*, которые применяли как ранозаживляющие и противоопухолевые средства [7], позже предположили, что эти грибы обладают и достаточно выраженной иммуномодулирующей активностью. В 19-ом веке интерес стали вызывать другие грибы, тоже оказывающие благоприятные лечебные эффекты. Это *Lentinus edodes*, *Pleurotus ostreatus*, *Ganoderma sp.*, *Volvariella volvaceae*, *Flammulina velutipes* и др. Но уже в это время медицинское использование этих грибов осуществлялось параллельно с установлением связи между лечебным эффектом и химическим строением активного начала лекарства. В дальнейшем при изложении данных о лекарственных препаратах из грибов мы считали целесообразным следовать указанной выше взаимосвязи.

#### **Полисахариды и связанные с ними белки, обладающие иммуномодулирующим и противоопухолевыми эффектами**

Наиболее изученными в области химии полисахаридов оказались базидиальные грибы, что было связано с тем, что их БАВ обладали явно выраженным иммуномодулирующим действием и противоопухолевой активностью [8]. Полисахариды принадлежат к биологически активным молекулам, они широко распространены в природе и представляют собой полимеры, состоящие из моносахарных остатков, связанных гликозидными связями. Эти соединения участвуют во взаимосвязи белков и нуклеиновых кислот, а также в процессах узнавания и взаимодействия клеток у высших организмов.

В конце 80-ых годов прошлого столетия были известны три иммуномодулирующих препарата, обладающих противоопухолевым действием: лентинан, шизофиллан и протеин-белковый комплекс, выделенные из мицелия *Lentinus edodes*, *Schizophyllum commune* и *Coriolus versicolor* [8]. Наибольший интерес с точки зрения прогнозирования и создания препаратов, влияющих на иммунную систему, представляет *L. edodes*. Из этого гриба в 1969 году группа японских исследователей из Purdue University и Национального Центра раковых исследований в Токио получили водный экстракт, который далее ввели мышам, зараженным саркомой 180, и получили положительный эффект. Позже была установлена принадлежность лентинана к полисахаридам и показано, что основным веществом лентинана является  $\beta$ -1, 3-глюкан. Препарат был активен против нескольких видов опухолей, особенно

саркомы 180 [8], и представляет собой вещество плохо растворимое в воде и имеющее молекулярную массу 100 000. Частичный гидролиз муравьиной кислотой позволяет получать БАВ, названное малым лентинаном с молекулярной массой 16200 и растворимый в воде. Лентинаны содержат D-глюкозные остатки, соединенные б-1, 3-глюкозидными связями, а также, как установили позже, в небольшом количестве присутствуют и б-1, 6-связи. Противоопухолевая активность значительно более выражена у малого лентинана [9]. Особенно эффективной оказалась комбинация лентинана и интерлектина 2. Эти данные были настолько обнадеживающими, что предположили, что «найден совершенно новое направление в иммунотерапии рака» [10]. В 1978 году из мицелия *L. edodes* был получен новый препарат, который назвали К8-2, состоящий из белковых цепей, также ингибирующий рост сарком и обладающий иммуномодулирующей активностью. Высокомолекулярные полисахариды с подобным действием выделены и из других грибов, например, из вешенки, из *Coriolus versicolor* [11], а также из *G. lucidum* (водорастворимый разветвленный глюкан, содержащий б-1, 3, б-1, 4 и б-1, 6 связи), из *F. velutipes* (фламмулин с молекулярной массой 24000 Да, представляющий собой одиночный белок), а также гетерогликаны, выделенные из плодовых тел *Hericium erinaceum*, белоксодержащий полисахарид из китайского гриба *Pleurotus ostreatus* и полисахариды *Hohenbuechelia seratina*. Полисахарид (PSP) был изолирован из гриба *Tricholoma mongalicum*. Наибольшее число полисахаридов — иммуномодуляторов было получено из гриба *Ganoderma lucidum*, широко известного на Востоке. Препарат ганодерон — иммуномодулятор из *G. lucidum* — индуцировал белок с противоопухолевой активностью. Интересно отметить, что почти все вышеуказанные соединения кроме иммуномодулирующей и противоопухолевой обладали еще и антивирусной активностями, например, полисахарид К8-2 и эритаденин. Репликацию вирусов подавляют и другие препараты, полученные из базидиомицетов. Таким образом, у грибов иммуномодулирующей и противоопухолевой активностями обладали полисахариды и белки, связанные с полисахаридами, причем активные против рака полисахариды отличались наличием высокой молекулярной массы и большей растворимостью в воде.

Наиболее изучен механизм действия грибных глюканов. Предполагается, что первичными акцепторами грибных полисахаридов являются органо- или тканеспецифичные макрофаги, причем, возможно, глюканы активируют и сами макрофаги. Это в свою очередь объясняет благоприятный эффект глюканов при профилактике острых стрессовых состояний, так как активированные макрофаги контролируют метаболизм кортикостероидов и кислых гидролаз. Следует однако отметить, что каждый из указанных выше глюканов (лентинан, шизофиллин и др.) имеют свои специфические особенности биологического действия. Так, лентинан не оказывал прямого цитотоксического действия на клетки опухолей. Такой эффект ленти-

нана связан с взаимодействием с Т-клетками и активностью тимус-зависимого иммунного механизма. Другой б-глюкан, полученный в Японии из *Grifola frondosa*, является активатором макрофагов и стимулятором цитокининов. В настоящее время предполагают, что многие грибы образуют иммуномодуляторы — цитокинины — и являются медиаторами иммунных свойств белков *in vivo*. Поэтому многие исследователи, работающие с лекарственными веществами грибов, приходят к выводу, что противоопухолевая активность грибных полисахаридов связана с активацией иммунной системы и образованием иммунных белков. В связи с этим следует указать на одну из последних работ, где изучали экстракт из гриба *P. squamosus*, названного PS 64 [4]. Этот препарат рассматривают как новый иммуномодулятор и считают, что его следует применять для лечения больных с аутоиммунными заболеваниями. Целесообразно отметить еще одно интересное наблюдение, сделанное в процессе накопления данных об условиях культивирования и хранения грибов с полезными медицинскими свойствами. На примере *L. edodes* показано, что выращивание и особенно хранение базидиом при более низких температурах увеличивает у них содержание противоопухолевых полисахаридов [12].

В клеточной стенке грибов, относящихся к Ascomycetes и Basidiomycetes, содержится еще один полисахарид — хитин. Это линейный полиаминосахарид, состоящий из N-ацетил-2-амино-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозных остатков. По химическому строению хитин близок к целлюлозе, а по распространенности в природе занимает второе место после целлюлозы. У высших грибов хитин образует с б-1, 3-глюканом прочный комплекс, называемый хитин-глюкановым комплексом. В настоящее время хитин и его деацетилированное производное — хитозан — широко используется в медицине и косметике [13, 14]. Как почти все грибные полисахариды, хитин обладает иммуномодулирующей и противоопухолевой активностями. Кроме того, хитиновые покрытия защищают от гамма-радиации, но наиболее привлекательным свойством этого полиаминосахарида, благодаря которому он в настоящее время широко используется в терапии, является активно выраженная ранозаживляющая способность. В пластической хирургии при закрытии раневых поверхностей с 19 века и по 1990 год использовали концентрированные растворы перманганата, что вызывало у пациентов отек мягких тканей, трещины и даже кровотечение [13]. Теперь в послеоперационном периоде применяются хитозановые покрытия для закрытия эпидермальной или дермальной раны, которые при наложении на кожу образуют полупроницаемую мембрану, через которую выходит послеоперационный экссудат [13], что дало возможность не применять перманганат. Кроме того, хитин и хитозан являются активным началом в лекарственных средствах, применяемых для лечения ожогов и ран другой этиологии. Например, препаратом такого назначения является «Микоран», разработанный в Институте микробиологии РАН [15]. Его получают биотехноло-

гическим способом на основе продуцента — мукорового гриба *Blakeslea trispora*. «Микоран», согласно фармстатье, должен иметь не менее 8% активного начала — хитина и хитозана, которые содержатся в клеточной стенке гриба-продуцента. «Микоран» прошел токсикологические и клинические испытания и разрешен к медицинскому применению приказом Минздрава РФ. Последние клинические испытания препарата (2003–2004) показали, что его можно использовать не только как противоожоговое, но и как ранозаживляющее средство у людей больных диабетом, в том числе для лечения трофических язв. Вероятно, такой эффект препарата связан также с его иммуномодулирующей активностью. Предполагают, что полиаминосахариды из грибов активируют пролиферацию фибробластов, благодаря их удерживанию на разветвленных ветвях полисахаридов, состоящих из остатков D-глюкозамина и N-ацетил-D-глюкозамина, а также продуцире. n небольшие количества АФК, что приводит к более быстрой грануляции и отложению нового коллагена в каскаде реакций заживления. Кроме того, хитин и его производные стимулируют, как и глюкозаны, активность макрофагов.

Украинскими учеными (Горовой Л. с коллегами) на основе мицелия высших грибов создан препарат «Микотон», активным началом которого являются хитин, глюкозаны и меланин. Препарат имеет многоцелевое назначение, в том числе для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта.

### Использование липидов грибов для создания медицинских препаратов

Липиды входят в состав мембран всех живых организмов и координируют важнейшие метаболические реакции. Особенно велика роль липидов при стрессе, когда изменение степени ненасыщенности фосфолипидов, обусловленное изменениями в составе их ацильных цепей, способствует выживанию организма в экстремальных условиях существования.

Базидиомицеты могут быть использованы как источники получения липидов, которые находят применение как медицинские препараты. Проведенные исследования по составу липидов высших грибов, начатые еще в 60–е годы прошлого столетия, показали, что в мицелии шляпочных грибов преобладает линолевая кислота ( $C_{18:2}$ ,  $d^{9,12}$ ), составляющая до 70–80% от суммы жирных кислот. Впервые это было показано на примере *Calvatia gigantea*, у которой количество  $C_{18:2}$  составляло до 75%. Из насыщенных кислот у базидиомицетов преобладает пальмитиновая, остальные жирные кислоты ( $C_{18:3}$ ,  $C_{18:0}$ ,  $C_{18:1}$ ) составляют незначительный процент. Есть и полиненасыщенные жирные кислоты. Отмеченная выше закономерность в жирнокислотном составе *P. ostreatus* и *L. edodes* — очень высокий уровень  $C_{18:2}$  — характерна, по нашим данным, и для других базидиомицетов, например, для *Kuehneromyces mutabilis* и *A. bisporus*, однако наибольшее количество линоленовой кислоты образует все же *P. ostreatus* и липиды этого гриба более ненасыщенные, чем липиды *A. bisporus*.

Обращает на себя внимание и тот факт, что *K. mutabilis* содержит достаточно редкую пальмитоолеиновую кислоту, которая сейчас интересует медиков при составлении современных диет для людей, ведущих мало подвижный образ жизни.

Следует особо отметить, что базидиальные грибы способны синтезировать почти 80%  $C_{18:2}$ . Известно, что к незаменимым жирным кислотам относят только линолевую ( $C_{18:2}$ ) и  $\alpha$ -линоленовую ( $C_{18:3}$ ) кислоты, которые не синтезируются в организме млекопитающих. Кроме этих жирных кислот организму нужна еще одна незаменимая кислота — арахидоновая (АК). Если с пищей поступает достаточное количество линолевой кислоты, то потребность организма в АК может быть полностью удовлетворена. Арахидоновую ( $C_{20:4}$ ), эйкозапентаеновую ( $C_{20:5}$ ), эйкозагексаеновую ( $C_{20:6}$ ) некоторые авторы относят к эссенциальным (незаменимым) жирным кислотам. Однако в организме эти кислоты могут синтезироваться из предшественников —  $C_{18:2}$  и  $C_{18:3}$ , поэтому  $C_{20:4}$ ,  $C_{20:5}$  и  $C_{20:6}$  чаще называют условно эссенциальными, оставляя термин эссенциальные в строгом значении только для линолевой и линоленовой кислот. АК нужна для образования обширной группы физиологически и фармакологически активных соединений — эйкозаноидов. К ним относятся простагландины (простагландины, простаглицлины, тромбоксаны) и лейкотриены. Все эти соединения выполняют в организме чрезвычайно важные функции: регулируют приток крови к определенному органу, влияют на кровяное давление, контролируют транспорт ионов через мембрану и, тем самым, контролируют гомеостаз организма.

Эссенциальные жирные кислоты используются как лекарственные препараты, например, в ряде стран (Норвегия, Япония, Россия и др.), производятся также в качестве пищевых добавок препараты, содержащие выделенные из рыбьего жира эйкозапентаеновую и деккозагексаеновую кислоты с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и поднятия иммунного статуса организма. Для эссенциальных жирных кислот отмечен противовоспалительный и антиаллергический эффекты, они оказывают положительное действие при ожоговых и огневых поражениях, влияют на клеточный иммунитет. Широкое медицинское воздействие этих  $C_{20}$ -кислот связано также с тем, что они являются предшественниками простагландинов, тромбоксанов, простаглицлинов.

В этом плане интересен препарат «Липостабил». Он содержит эссенциальные фосфолипиды (субстанция EPL), представляет собой высокоочищенную фракцию фосфатидилхолина, полученного из бобов сои. Отличается высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот. Препятствует образованию тромбов и оказывает благоприятное влияние на печень. За рубежом препаратами, содержащими эссенциальные жирные кислоты, являются также «Эссенциале», «Витамин F99», «Мористерол».

Учитывая, что грибы, в частности *P. ostreatus*, содержат достаточное количество фосфатидилхолина и  $C_{20}$ -полиненасыщенных жирных кислот, можно ожи-

дать, что они могут быть аналогами препаратов гиполлипидемического и антисклеротического действия, как например «Липостабил» и др. Грибы могут выступать, судя по их химическому составу, и аналогом другого препарата, содержащего очищенные ω-3 жирные кислоты — это «К-85», «Омакор» и др.

В России аналогом таких препаратов служит полученное из натуральных морских рыбопродуктов лекарственное средство «Полиен», которое содержит 25% ω-3 кислот. Готовится к выпуску еще один препарат аналогичного характера — «Эйконол». Следует особо подчеркнуть тот факт, что эссенциальные жирные кислоты могут осуществлять функцию коррекции липидного обмена, что особенно важно сейчас в связи с ростом ожирения среди населения. В то же время в народной медицине людям с нарушением липидного обмена рекомендовали «грибные» диеты. Интересно также и то, что в Японии и Китае, где больше, чем в других странах, употребляют в пищу грибы, ожирение — достаточно редкий случай.

В последние годы большее внимание стали уделять нейтральным липидам грибов, в частности каротиноидам. Каротиноиды — это широко распространенные терпеноидные пигменты. Накопленные к настоящему времени данные показывают, что каротиноиды могут защищать организм от заболеваний, вызываемых свободными радикалами, например, катаракта, склероз и, что особенно важно, влияют на раковые опухоли [17].

Каротиноиды получают двумя способами: химическим синтезом, например, β-каротин, и биотехнологическим способом. Последним способом получают также и β-каротин и такие каротиноиды как лютеин, зеаксантин и ликопин. В биотехнологии в настоящее время применяют несколько способов увеличения выхода каротиноидов:

- Использование химических соединений, например, для стимуляции синтеза ликопина у грибов *Blakeslea trispora* в течение ферментации добавляют такие соединения как N, N-диэтилалкиламин, метил-гептенон, имидазол, производные пиридина. При этом выход ликопина можно увеличить до 1,5%.
- Освещение и температурное воздействие. Так, синтез каротиноидов у *Rhodotorula glutinis* значительно увеличивается при освещении «белым» светом, в частности возрастает уровень торуларина. У *Mucor rouxii* выход каротиноидов увеличивается в три раза при культивировании мицелия при 40°C в аэробных условиях по сравнению с контролем (при 28°C).
- Добавление в среду выращивания металлов и солей. Например, в присутствии следовых количеств (0,01 мкм) меди, железа и магния уровень каротиноидов у *B. trispora* можно увеличить почти в семь раз.
- Модификации в метаболических путях при использовании рекомбинантной ДНК позволяют некаротиногенный организм превратить в активного синтезителя этих пигментов. С этой целью исполь-

зуют такие грибы как *Candida utilis*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Zygomonas mobilis*.

В последние годы каротиноиды заинтересовали медиков как высоко активные антиоксиданты, среди которых наиболее высокой антиоксидантной активностью (АОА) обладает каротиноид ликопин. Экономически более выгодно получать ликопин биотехнологическим способом, используя в качестве продуцента мукоровый гриб *B. trispora*. Заводской способ получения ликопина впервые разработан в России совместно сотрудниками Института микробиологии РАН и завода «Уралбиофарм» [18]. На основе ликопина грибов было создано биологически активное средство «Миколикопин», обладающее высокой АОА, антимуtagenной, радиопротекторной и иммуномодулирующей активностями, предназначенное для лечения рака простаты [19].

### Заключение

Таким образом, в настоящее время базидиомицеты рассматривают не только с позиций их пищевой ценности, но и как источники для получения БАВ, которые можно использовать как иммуностимуляторы, адаптогены, антиканцерогены, соединения, как вещества, поддерживающие состояние гомеостаза, регуляторы биоритмов, сердечной деятельности, оказывают гиполлипидемический, антисклеротический, тромболитический, гипотензивный и антибиотический эффекты.

Исследования лечебных свойств базидиомицетов показали, что наиболее значимые результаты получены с полисахаридами, оказывающими иммуномодулирующую и противоопухолевую активности. Среди всех биологических молекул именно полисахариды имеют наибольшую способность к передаче информации, так как олигосахариды и полисахариды способны к многочисленным интерконверсиям за счет разветвленной и линейной структуры. Эта громадная потенциальная вариабельность обеспечивает функционирование очень точных регуляторных механизмов в процессах клеточных взаимодействий.

Механизм лечебного эффекта биологически активных веществ грибов мало известен. Но предполагают, что полисахариды, полисахарид-белковые комплексы и другие БАВ грибов обладают не «точечным» действием, а способностью активировать иммунную систему, увеличивая, таким образом, потенциал защитной активности организма. Вещества грибов рассматривают как мультицитокининовые индукторы, вызывающие экспрессию генов многих цитокининов. В то же время многие БАВ грибов являются антиоксидантами, перехватчиками свободных радикалов.

Следует отметить и тот факт, что лекарственные препараты, полученные из грибов, в частности антиканцерогенные и иммуномодулирующие, имеют более низкую стоимость, чем их аналоги, синтезированные химическим способом. Кроме того, БАВ грибов не оказывают токсического действия, которое отмечается при прохождении курса химиотерапии. Следует также указать и на новые направления

в использовании грибов, так, в последнее время в косметике все шире используются экстракты из мицелия грибов и их культуральные жидкости для создания кремов и масел. Одним из таких косметических средств является «Флоровит», созданный на основе БАВ грибов рода фузариум. В косметике Европы начинают использовать мыла с запахом свежих

грибов, обусловленный присутствием оптически активного спирта (+)-1-октен-3-ол.

Таким образом, сбываются предсказания наиболее известного английского журнала «The Lancet», который еще в 1925 году писал о том, что медицинские свойства грибов представляют собой неиссякаемый источник для новых терапевтических исследований [10].

## Литература

1. Дьяков Ю. Т. Введение в альгологию и микологию. 2000. Изд-во МГУ. 192 с.
2. Феофилова Е. П. Царство грибов: гетерогенность физиолого-биохимических свойств и близость к растениям, животным и прокариотам // Приклад. биохим. микробиол. 2001; 37 (2): 141–55.
3. Priede M., Karklins R., Krasnopolskaya L., Sadovskaya V. Microbial synthesis of gibberellins by using various strains of the fungus *Fusarium moniliformis*. *Latvijas zinatnu Akademijas vestis* 1993; 3:49–56
4. Бабахин А. А., Ведерникова А. А., Бабахин А. А., Песков В. П., Писарев В. М., Логина Н. Ю., Гущин Н. С., Нолти Х., ДюБаски Л. Иммуносупрессивная активность экстракта высшего мицелиального гриба *Poliporus squamosus*. *Иммунология* 1999; 4: 47–51.
5. Хантов Ф. М. Физиология иммунной системы. 2001. М. ВИНТИ РАН. 224 с.
6. Molitorus H. P. Mushrooms in medicine. *Folia Microbiol.* 1994; 39: 91–8
7. Шиврина Ф. Н. Биологически активные вещества высших грибов. 1965. М.–Л.: Наука. 194 с.
8. Vincent E., Fang L. A review of pharmacological activities of mushroom polysaccharides. *Intern. J. Med. Mushrooms* 1999; 1: 195–208.
9. Степаненко Б. Н. Химия и биохимия углеводов (полисахариды). М. Высшая школа. 1978, 256 с.
10. Kenneth J. Shiitake. The healing mushroom. 1995. Healing Arts Press. Rochester. Vermont. 114 p.
11. Wanng H. X., Ng T. V., Lin W. K., Ooi V. E., Chang S. T. Polysaccharide-peptide complexes from the cultured mycelia of the mushroom *Coriolus versicolor* and their culture medium activate mouse lymphocytes and macrophages. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1996; 28: 601–2.
12. Mizuna M., Rawakami S., Hashiota T., Ashida H., Manato K. Antitumor polysaccharides from edible mushrooms and immunomodulating action against murine macrophages. *Int. J. Med. Mushrooms* 2001; 3: 5–89.
13. Албулов А. И., Самуйленко А. Я., Фролова М. А. Хитозан в косметике. Хитин и хитозан. М.: Наука, 2002: 360–412.
14. Феофилова Е. П. Хитин грибов: распространение, биосинтез, физико-химические свойства и перспективы использования. Хитин и хитозан. М.: Наука, 2002: 100–112
15. Феофилова Е. П., Терешина В. М., Меморская А. С., Алексеев А. А., Евтушенков В. П., Ивановский А. Г. Новая область биотехнологии — ранозаживляющие препараты на основе полиаминосахаридов. *Микробиология* 1999; 68 (6): 834–7.
16. Феофилова Е. П. Современные направления в изучении биологически активных веществ грибов. *Приклад. биохим. микробиол.* 1998; 34 (6): 597–608.
17. Bhosale P. Environmental and cultural stimulants in the production of carotenoids from microorganisms. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2004; 63: 341–61.
18. Ивакин А. Ф., Феофилова Е. П., Киселева А. И., Панова И. А., Зырянов В. В., Терешина В. М. Патент РФ. 1995. № 2102416.
19. Феофилова Е. П., Терешина В. М., Меморская А. С., Шашкина М. Я., Вакулова Л. А. Способ получения биологически активного средства. Патент РФ. 2001. № 2166868.