

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

УДК 619:582.284

Е.О. Костромина, В.А. Чхенкели

ПОЛУЧЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ДЕРЕВОРАЗРУШАЮЩИХ ГРИБОВ

Иркутская государственная сельскохозяйственная академия (Иркутск)

В мире насчитывается большое разнообразие базидиальных грибов, в том числе и грибов-ксилотрофов, которые являются малоизученными в отношении их фармакологических свойств, и в результате перспективным объектом исследования для фармакологии, биотехнологии, ветеринарии и медицины. В данной работе рассматриваются способы создания лекарственных препаратов на основе дереворазрушающих грибов, обладающих выраженным иммуностимулирующим эффектом, антимикробной, антиоксидантной, противоопухолевой активностью.

Ключевые слова: грибы-ксилотрофы, промышленное грибоводство, экстенсивный метод, интенсивный метод, фармацевтический анализ, биотехнология

PREPARATIONS BASED ON WOOD-DECAY FUNGI

E.O. Kostromina, V.A. Chkhenkeli

Irkutsk State Academy of Agriculture, Irkutsk

There is a large variety of basidiomycetes in the world including xylotrophic fungi which pharmacological properties are scarcely studied. So they are a promising research object for pharmacology, biotechnology, medicine, and veterinary medicine. This paper considers ways to create medicines based on wood-destroying fungi, producing pronounced immune stimulating effect, antimicrobial, antioxidant, antitumor activity.

Key words: xylotrophic fungi, mushroom growing industrial, extensive method, intensive method, pharmaceutical analysis, biotechnology

Цель работы: изучение лекарственных свойств грибов и создание на их основе лекарственных препаратов различного назначения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Прежде, чем говорить о способах выращивания, производства грибов в промышленных масштабах, необходимо знать, сколько в современном мире известно лекарственных грибов и насколько известны их биологически активные вещества, их влияние на организм животных и человека, насколько перспективным объектом в экономическом плане является то или иное семейство грибов с точки зрения биотехнологии, ветеринарии и медицины.

Грибы (лат. *fungi, mycota*) – особая форма жизни, царство живой природы, объединяющее эукариотические организмы, сочетающие в себе некоторые признаки, как растений, так и животных.

Мир грибов является биологически и экологически разнообразным. Они являются неотъемлемой частью всех водных и наземных экосистем, играют важную роль в биосфере, разлагая всевозможные органические материалы. Многие виды грибов активно используются человеком в пищевых, хозяйственных и медицинских целях. В настоящее время описано около 70 тыс. видов грибов, но по некоторым оценкам известно до 1,5 миллионов видов грибов [3].

На протяжении многих веков люди эмпирически отбирали из окружающей их природы то, что было пригодным для питания и лечения, передавая эти знания из поколения в поколение. По этномикологическим сведениям, более 200 видов съедобных, несъедобных и даже ядовитых грибов, наряду с лекарственными растениями, использовались в народной медицине для лечения различных заболеваний.

Еще мыслители древности, обобщая опыт многих поколений людей, посвящали целые трактаты лечебным свойствам различных видов пищи и разумному ее потреблению. Однако решающий шаг в научно-обоснованном понимании полезности того или иного пищевого продукта был сделан только в 60–70-х годах XX столетия. Это стало возможным благодаря успехам, достигнутым в изучении физиологии человека, детальным исследованиям химического состава различных пищевых продуктов и созданию концепции сбалансированного питания, что позволяет при оценке различных продуктов исходить из современных представлений о потребности человека в конкретных, в том числе незаменимых пищевых веществах. Благодаря прогрессивному развитию промышленного грибоводства во всем мире увеличились объемы производства (до 20 млн тонн в год) и потребления культивируемых съедобных грибов определенных видов. Наряду с экономиче-

ской и экологической целесообразностью важными аргументами в пользу дальнейшего увеличения объемов производства культивируемых грибов является их ценность как физиологически функционального пищевого продукта, а также возможность использования отдельных видов макромицетов в качестве объектов современных технологий получения диетических, лечебно-профилактических и лекарственных препаратов [1].

Анализируя данные можно сделать вывод, что царство грибы являются мало изученным перспективным объектом для дальнейшего изучения. Очевидно, что грибы использовали с древнейших времен в пищу и в качестве лекарственного средства, что дало опыт и знания использования данного продукта, благодаря накопленному опыту, который оставили наши предки в рукописях путем передачи из поколения в поколение, дошло до современного мира.

Самыми распространенными биологическими активными веществами грибов являются полисахариды, такие как *гликаны*, *гетерогликаны* и *гликозамингликаны*, общее количество которых может достигать 60 % и более от сухой биомассы гриба. Они представляют большой интерес для ученых в связи с высокой неспецифической активностью, действующей через иммунную систему. Также лекарственные препараты на основе высших грибов не являются токсическими по сравнению с препаратами, созданными на основе химического синтеза, или препаратами на основе низших грибов, особенно это относится к антибиотикам [4].

Благодаря лечебным свойствам данных грибов медики всех стран активно изучают их для того, чтобы доказать их лекарственные свойства, основываясь на древних литературных источниках. Результаты этих исследований дают основу для создания новых лекарственных препаратов на основе грибов, которые активно используют из-за их малой токсичности, высокой эффективности, особой направленности.

У нас наибольший интерес вызывают дереворазрушающие грибы, поэтому мы опишем процесс получения лекарственных препаратов на основе дереворазрушающих грибов.

Промышленное грибоводство. В настоящее время наиболее развитой областью практического использования макромицетов является промышленное грибоводство с целью получения плодовых тел. Искусственное выращивание грибов появилось в Китае 1400 лет назад, в Европе – с середины XVII века, в России производство грибов было организовано в 1848 г. В наши дни ежегодный мировой объем производства грибов составляет уже многие миллионы тонн.

Грибоводство – важная отрасль сельского хозяйства. По развитию грибоводства судят об уровне сельскохозяйственного производства, поскольку грибоводство – очень сложная отрасль сельскохозяйственного производства, требующая условий стерильности, четкого воспроизведения технологических режимов [9]. Грибы, которые удалось ввести в культуру, продолжают активно исследовать во многих странах, преимущественно в Китае и Японии, в Западной Европе и США. На сегодняшний день лечение

препаратами на основе шляпочных грибов признано официальной медициной многих стран, в т.ч. США, Канады, Израиля, Новой Зеландии, Германии и др. Особенно активно в этом направлении работают различные онкоцентры, т.к. противоопухолевая активность доказана у многих высших грибов [4].

Процесс получения препаратов на основе дереворазрушающих грибов трудоемкий и требует терпения и внимания. Например, на основе дереворазрушающих грибов получили следующие лекарственные препараты: шизофиллан, лентинан, крестин, бифунгин, Леван-2 и многие др. [1, 8]. Существует два способа выращивания грибов: экстенсивный и интенсивный. Методы выращивания грибов мы рассмотрим на примере гриба шиитаке (*Lentinus edodes*).

Экстенсивный метод выращивания грибов. Шиитаке (*Lentinus edodes* (Berk.) Sing.). Для выращивания грибов необходимо заготовить отрезки древесины – бука, дуба или ольхи. Специфика шиитаке состоит в том, что он не развивается на живой древесине, в то же время этот гриб не может расти на сухой древесине. Поэтому древесину для выращивания шиитаке заготавливают ранней весной или поздней осенью. Древесина должна быть с корой толщиной не более 1 мм, чтобы через кору проникал свет [2]. При культивировании шиитаке для субстрата используют отходы риса, солому злаковых культур, опилки и кору лиственных пород деревьев. К указанным материалам добавляют сахар и добавки, богатые азотом и кальцием. Перед посевом мицелия субстрат подвергают термической обработке. Полиэтиленовые мешки с субстратом устанавливают в помещении с температурой воздуха 24–26 °С и влажностью 80–85 %. Продолжительность обрастания – 1,5–2 месяца [4].

Инокуляция. При инокуляции влажность древесины должна составлять не менее 40–50 %. Мицелий вносят в отрезки древесины и затыкают их деревянными пробками или воском. Заинокулированные мицелием шиитаке отрезки древесины укладывают штабелями в тени деревьев или под навесом. Можно также их поместить в помещение. Температура воздуха в период прорастания мицелия должна быть в пределах 13–27 °С, влажность – 80–85 %. Свет в этот период не нужен. Период инкубации длится 6–8 месяцев в зависимости от вида древесины. **Плодоношение.** После инкубации наступает плодоношение шиитаке. Отрезки древесины устанавливают в затененном участке под деревьями или под навесом. При выращивании шиитаке в искусственных условиях отрезки древесины для стимуляции плодоношения помещают на 2–3 суток в холодную воду или проводят длительный интенсивный полив. Через 7–11 дней после проведения стимуляции при температуре 12–20 °С появляются первые зачатки плодовых тел. Плодоношение шиитаке длится от трех до пяти лет [2].

Интенсивный метод выращивания грибов. Шиитаке (*Lentinus edodes* (Berk.) Sing.). Выращивание шиитаке интенсивным методом в специально оборудованных помещениях с регулируемым условиями микроклимата имеет существенное преимущество

щество перед экстенсивным: процесс производства плодовых тел может происходить в течение всего года. Урожайность при интенсивном способе более высокая и стабильная, чем при экстенсивном. При интенсивном культивировании возможна механизация и автоматизация производственных процессов [2]. Выращивание шиитаке интенсивным методом можно осуществлять на различных субстратах, основу которых составляют опилки лиственных пород деревьев – ольхи, ивы, березы, дуба, осины и некоторых других пород. Для улучшения питательных свойств субстрата опилки смешивают с отрубями или зерна злаковых культур – ячменя, пшеницы, проса, риса.

Инкубация. В период инкубации нужно поддерживать температуру в пределах 20–30 °С. Влажность в этот период не регулируется, вентиляция помещения не производится, освещение тоже не нужно. Период инкубации длится от 20 до 60 дней, иногда до 120 дней. **Плодоношение.** Для инициации плодоношения шиитаке субстратные блоки аккуратно вынимают из полиэтиленовых мешков и помещают на 2–3 суток в холодную воду. Далее субстратные блоки размещают в помещении для последующего плодоношения. В этот период влажность в помещении должна быть на уровне 85–90 %, а температура в пределах 20 °С. Помещение должно быть освещенным и проветриваемым. Через 7–14 дней появляются зачатки грибов, а еще через 7–14 дней – сформировавшиеся грибы. Шиитаке плодоносит волнами [2].

Сырьем для приготовления лекарственных средств являются собранные в природе или выращенные плодовые тела, а также мицелий (грибница) и культуральная жидкость, образующиеся при искусственном культивировании грибов. Препараты, создаваемые из лекарственных грибов, представляют собой, как правило, спиртовые или масляные вытяжки и их производные [4].

Но прежде чем готовый лекарственный препарат использовать для лечения людей и животных он проходит фармацевтический анализ, который подтверждает, что препарат безопасен для использования, не токсичный и не загрязнен посторонними веществами.

Фармацевтический анализ (ФА) – основа фармацевтической химии имеет свои особенности, отличающие его от других видов анализа. Они заключаются в том, что анализу подвергаются вещества различной химической природы: неорганические, элементоорганические, радиоактивные, органические соединения от простых алифатических до сложных природных биологически активных веществ (БАВ). Объектами фармацевтического анализа являются лекарственные вещества, а также смеси, содержащие различное число компонентов.

В настоящее время более актуально культивировать дереворазрушающие грибы с использованием биотехнологического метода, т.к. все условия для их роста создаются в лаборатории и не зависят от климатических условий, времени года, в отличие от других методов выращивания грибов. Например, на основе гриба-ксилотрофа *Trametes pubescences* (Schumach.:Fr.) Pilat. штамм 0663 получен методом жидкофазной ферментации препарат Траметин. В

экспериментальных условиях изучали активность Траметина *in vivo* на белых нелинейных мышцах при моделировании сальмонеллезной инфекции. В результате исследований было установлено, что препарат траметин обладает высокой антимикробной активностью в отношении сальмонеллеза. Траметин усиливает фагоцитарную активность нейтрофилов, а применение препарата в дозе 250 мг/кг оказывает более значимое действие на инфекционный процесс, что приводит к нормализации гематологических показателей крови. Также препарат траметин исследовали при мониторинге на животных различных возрастных групп на молочно-товарных фермах Иркутской области, возбудителем колибактериоза у которых являлись патогенные штаммы энтерогеморрагической кишечной палочки (ЭГКП) серотипа O157:H7. Экспериментально *in vitro* было установлено, что 62,9 % штаммов являются чувствительными к новому ветеринарному препарату траметин. В связи с этим был сделан вывод о том, что данный препарат на основе гриба-ксилотрофа *T. pubescences* может использоваться после проведения клинических испытаний в системе ветеринарно-санитарных мероприятий при борьбе с колибактериозом для его профилактики, лечения. К тому же это экономически обоснованно (стоимость курса лечения теленка составляет 165 руб., что несравнимо с использованием других препаратов) [6, 7].

В Иркутском филиале Института ветеринарии Сибири и Дальнего Востока Россельхозакадемии с использованием современных методов биотехнологии на основе *T. pubescens* ранее был разработан и ветеринарный препарат Леван-2, предназначенный для профилактики и лечения желудочно-кишечных заболеваний бактериальной этиологии новорожденных телят, обладающий антимикробной активностью в отношении референтных и клинических штаммов микроорганизмов родов *Salmonella*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus* – представителей семейства *Enterobacteriaceae* [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, очевидно, что наиболее эффективным способом выращивания дереворазрушающих грибов является интенсивный метод. При данном методе грибы можно выращивать круглый год в специально оборудованных помещениях с регулируемые условиями микроклимата. Чтобы получать качественные лекарственные препараты необходимо соблюдать методику их переработки для сохранения всех лекарственных свойств гриба.

Благодаря развитию биотехнологии на основе гриба-ксилотрофа *T. pubescens* в нашем регионе были созданы высокоэффективные ветеринарные препараты Траметин и Леван-2, которые сегодня широко используют для профилактики и лечения желудочно-кишечных болезней молодняка сельскохозяйственных животных в ветеринарной практике. Эти препараты, кроме антимикробного действия, обладают иммуностимулирующей и антиоксидантной активностью, что в дальнейшем позволит использовать их для лечения других патологий животных.

Грибы будут являться еще много лет перспективным объектом для исследования, поскольку из всего разнообразия грибов в настоящее время изучено не более 5 %.

**ЛИТЕРАТУРА
REFERENCES**

1. Вассер С.П. Биологические особенности лекарственных макромицетов в культуре: Сборник научных трудов в двух томах. Т. 1 / под ред. чл.-корр. НАН Украины С.П. Вассера. – Киев: Альтерпрес, 2011. – С. 5–6; 62.

Vasser S.P. Biological features of medicinal macro-mycetes in culture: Collection of scientific works in two volumes. Vol. 1 / Ed. by Corresponding Member NAS of Ukraine S.P. Vasser. – Kiev: Alterpres, 2011 – P. 5–6; 62. (in Russian)

2. Грибное производство [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.mkgs.ru/gribnoe-proizvodstvo.php>. (13.08.2014).

Mushroom production [Electronic resource]. – URL: <http://www.mkgs.ru/gribnoe-proizvodstvo.php>. (13.08.2014)

3. Грибы [Электронный ресурс]. – URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Грибы>. (12.08.2014).

Mushrooms [Electronic resource]. – URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Грибы>. (12.08.2014).

4. Лекарственные грибы [Электронный ресурс]. – URL: http://www.new-oxygen.ru/articles/meditsina_i_zdorove/5800/. (12.08.2014).

Medicinal mushrooms [Electronic resource]. – URL: http://www.new-oxygen.ru/articles/meditsina_i_zdorove/5800/. (12.08.2014)

5. Методы фармацевтического анализа [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.znaytovar.ru/s/Metody-farmaceuticheskogo-anali.html>. (26.08.2014).

Methods of pharmaceutical analysis [Electronic resource]. – URL: <http://www.znaytovar.ru/s/Metody-farmaceuticheskogo-anali.html>. (26.08.2014)

6. Чхенкели В.А., Анисимова А.В. Изучение антимикробной и иммунопротекторной активности препаратов траметин и тримеразин в сравнительном аспекте // Вестник ИрГСХА. – 2014. – № 60, март. – С. 94–99.

Chkhenkeli V.A., Anisimova A.V. The study of antimicrobial activity of the preparations and immunoprotector activity trametin and trimerazin in comparative aspect // Vestnik IrGSHA. – 2014. – N 60, March. – P. 94–99.

7. Чхенкели В.А., Калинович А.Е. Антимикробная активность препарата траметин в отношении изолятов энтерогеоморрагической кишечной палочки серотипа O157:H7 // Вестник ИрГСХА. – 2013. – № 57, август. – С. 84–88.

Chkhenkeli V.A., Kalinovich A.E. Antimicrobial activity of the preparation trametin in relation isolates of enterohaemorrhagic Escherichia coli serotype O157: H7 // Vestnik IrGSHA. – 2013. – N 57, August. – P. 84–88. (in Russian)

8. Чхенкели В.А., Никифорова Т.И., Скворцова Р.Г. Антимикробное действие дереворазрушающего гриба *Coriolus pubescens* (Shum.: Fr.) Quel. // Микология и фитопатология. – 1998. – Т. 32, № 1. – С. 69–71.

Chkhenkeli V.A., Nikiforova T.I., Skvortsova R.G. The antimicrobial action of wood-destroying fungi *Coriolus pubescens* (Shum.: Fr.) Quel. // Mykologia i Fitopatologia. – 1998. – Vol. 32, N 1. – P. 69–71. (in Russian)

9. Юй Ли, Хайин Бао, Широких А.А., Широких И.Г. и др. Лекарственные грибы в традиционной китайской медицине и современных биотехнологиях / под общ. ред. В.А. Сысуева: НИИ сельского хозяйства Северо-Востока. – Киров: О-Краткое, 2009. – 285 с.

Yu Li, Haiying Bao, Shirokih A.A., Shirokih I.G. et al. Medicinal mushrooms in traditional Chinese medicine and modern biotechnology / Ed. V.A. Sysuev: Agricultural Research Institute of the North-East. – Kirov: O-Kratkoye, 2009 – 285 p.

Сведения об авторах

Костромина Екатерина Олеговна – аспирант кафедры анатомии, физиологии микробиологии факультета биотехнологии и ветеринарной медицины, Иркутская государственная сельскохозяйственная академия (664007, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 59; e-mail: kate_like_horses@mail.ru)

Чхенкели Вера Александровна – доктор биологических наук, профессор, зав. кафедры анатомии, физиологии и микробиологии факультета биотехнологии и ветеринарной медицины, Иркутская государственная сельскохозяйственная академия (e-mail: chkhenkeli@rambler.ru)

Information about the authors

Kostromina Ekaterina Olegovna – Postgraduate of the Department of Anatomy, Physiology and Microbiology of Biotechnology and Veterinary Medicine of Irkutsk State Agricultural Academy (664007, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 59; e-mail: kate_like_horses@mail.ru)

Chkhenkeli Vera Aleksandrovna – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Anatomy, Physiology and Microbiology of Biotechnology and Veterinary Medicine of Irkutsk State Agricultural Academy (e-mail: chkhenkeli@rambler.ru)