

## ИМУНОМОДУЛИРАЩ И ПРОТИВОТУМОРЕН ЕФЕКТ НА AGARICUS BLAZEI, CORIOLUS VERSICOLOR, GANODERMA LUCIDUM, GRIFOLA FRONDOSA

Антоанета Цветкова, Антония Христова, Димана Димитрова,  
Десислава Александрова, Силвия Михайлова, Момчил Ламбев

УС „Помощник фармацевт“, Медицински колеж на Медицински университет - Варна

## IMMUNOMODULATING AND ANTITUMOR EFFECT OF AGARICUS BLAZEI, CORIOLUS VERSICOLOR, GANODERMA LUCIDUM, GRIFOLA FRONDOSA

Antoaneta Tsvetkova, Antonia Hristova, Dimana Dimitrova,  
Desislava Aleksandrova, Silvia Mihaylova, Momchil Lambev

TRS „Assistant pharmacist“, Medical College, Medical University of Varna

### РЕЗЮМЕ

Лечебното използване на гъби има много дълга традиция в азиатските страни, докато използването им в западните страни постепенно се увеличава в последните десетилетия. Някои от проучените гъби са едни от най-мощните стимулатори и модулатори на имунната система. Техните лечебни свойства се ценят високо и са обект на множество изследвания. Те понижават холестерола, подпомагат здравословното отслабване и спомагат за контрол над диабета. Ползите от тях са щателно проучени и документирани. Най-много внимание привличат техните противоракови свойства. Има много гъби с мощни противоракови свойства, но най-добри резултати се получават при употреба на препарати, съдържащи екстракти от повече от един вид гъби. Някои от проучванията показват, че полизахарид е главният компонент с противотуморен ефект.

Молекулното тегло, степента на разклоняване, броят на заместителите, както и ултраструктурата, включително наличие на единични и тройни спирали, значително повлияват биологичните активности на бета-глюканите. По-високата антитуморна активност изглежда е корелирана с по-високото молекулно тегло, по-ниско ниво на разклоняване и по-голямата разтворимост във вода на бета-глюканите.

**Ключови думи:** противотуморна активност, екстракт от гъби, имуномодулятор, адювантна терапия, бета-глюкан

### ABSTRACT

The curative use of mushrooms has a long tradition in Asian countries, whereas their use in the Western countries has gradually increased in recent decades. Some of the studied mushrooms are among the most powerful stimulators and modulators of the immune system. Their healing properties are highly valued and subject to many studies. They lower cholesterol, help reduce weight loss, and help control diabetes. Their benefits are thoroughly researched and documented. Most attention is attracted by their anticancer properties. There are many mushrooms with powerful anticancer properties, but the best results are obtained with the use of preparations containing extracts from more than one type of fungus. Some studies have shown that polysaccharide is the main component with an antitumor effect.

The molecular weight, branching rate, number of substitutions as well as ultrastructure, including the presence of single and triple helices significantly affect the biological activities of beta-glucans. Higher antitumor activity appears to be correlated with higher molecular weight, lower branching, and greater water-soluble beta-glucans.

**Keywords:** antitumor activity, mushroom extract, immunomodulator, adjuvant therapy, beta-glucan

## ВЪВЕДЕНИЕ

Лечебното използване на гъби има много дълга традиция в азиатските страни, докато използването им в западните страни постепенно се увеличава в последните десетилетия (41,42).

Терминът „гъба“ трябва да се използва според определението на Чанг и Майлс като „макрогъба с характерно плодородно тяло, която може да бъде хипогенна или епигенна, достатъчно голяма, за да се вижда с просто око и да се събира на ръка“ (43).

Видовете на Земята се оценяват на 140 000, но се предполага, че само 10% са известни (44).

Има натрупани познания за големия потенциал на микроскопичните гъбички за производство на биоактивни метаболити като напр. *Penicillium*, *Aspergillus*, *Tolypocladium inflatum*, *Claviceps Purpurea*. Опитът в употребата на гъбите, необходимостта от това да произвеждат биоактивни вторични метаболити и подобрените възможности за генетичен, фармакологичен и химичен анализ, дава основание да определим, че гъбите имат голям потенциал за успешно биологично наблюдение.

Някои от проучените гъби са едни от най-мощните стимулатори и модулатори на имунната система. Техните лечебни свойства се ценят високо и са обект на множество изследвания. Те се наричат лекарствени, лечебни, медицински или витални, а терапията с тях се нарича микотерапия и фунготерапия. Те понижават холестерола, подпомагат здравословното отслабване и спомагат за контрол над диабета. Ползите от тях са щателно проучени и документирани. Най-много внимание привличат техните противоракови свойства.

Опитът от азиатските и източноевропейските страни показва, че гъбите могат да играят важна роля в превенцията и лечение на рак. *Piptoporus betulinus* се използва традиционно в Бохемия за лечение на рак на дебелото черво и стомашни болести.

В Източна Европа талосите на *I. obliquus* са били познати и използвани като народно лекарство при тумори на ректума и стомашни заболявания още от 16-и или 17-и век. Антитуморни ефекти от редица екстракти и изолирани съединения могат да докажат активността си в туморни клетъчни култури и при тестове с животни. Тритерпени и ергостерол пероксиди допринасят за активността. Меланиновият комплекс на *I. obliquus* има висок антиоксидантен и генномодифициращ ефект върху пероксидаза-катализираното окисление на аминоксифенилите (44,45).

Освен че гъбите са изключително хранителни (те съдържат протеини, мастни кисели-

ни, микроелементи, минерали, витамини и др.), някои добре познати лекарствени гъби, като шийтаке (*Lentinula edodes*), мейтаке (*Grifola frondosa*), рейши (*Ganoderma lucidum*), кордицепс (*Cordyceps sinensis*), агарикус (*Agaricus blazei Murill*), кориолус (*Coriolus versicolor*), херициум (*Hericium ericinaceus*), полипорус (*Polyporus umbellatus*), аурикулария (*Auricularia polytricha*) и копринус (*Coprinus comatus*) съдържат полизахариди (бета-глюкани), които стимулират имунната система на организма да атакува раковите клетки. Изследвания са показали, че екстракти от тези гъби предотвратяват развитието на тумори и поява на рецидиви. Има много гъби с мощни противоракови свойства, но най-добри резултати се получават при употреба на препарати, съдържащи екстракти от повече от един вид гъби. Различни източници сочат, че в повече от 700 болници и клиници в Япония се използват формули с лекарствени гъби (52).

Полизахаридите са полимерни въглеводороди, образувани от повтарящи се единици (моно- или дизахариди), свързани чрез гликозидна връзка. Често са линейни, но могат да бъдат и разклонени. Полизахаридите имат най-голям потенциал за структурно разнообразие и съответно голям капацитет за биологична информация. Основно в състава на гъбите са представени бета (1,3) глюкани, докато растенията съдържат бета (1,4) глюкани. Бета-глюканите са естествен модулатор на имунната система, като всяка гъба има характерни бета-глюкани, притежаващи специфичен механизъм на действие. Някои полизахариди или полизахарид-протеинови комплекси (PSP) от гъби могат да стимулират неспецифична имунна система и да упражняват антитуморна активност чрез потенциране на защитните механизми на организма. Активират се ефекторни клетки като макрофаги, Т-лимфоцити и NK (Natural Killers) за секретирание на цитокини като TNF-алфа, IFN-g, IL-1b, и т.н., които са антипролиферативни и индуцират апоптоза и диференциация в туморните клетки (53).

Има доказателства, че бета-глюканите индуцират биологичен отговор чрез свързване с мембраната на рецептор тип 3 (CR3, алфаMб2 интегрин или CD11b/CD18) върху имунните ефекторни клетки. Междуклетъчните събития, които се появяват след свързването на глюкан-рецептора, не са напълно изяснени (46).

Молекулното тегло, степента на разклоняване, броят на заместителите, както и ултраструктурата, включително наличие на единични и тройни спирали, значително повлияват биологичните активности на бета-глюканите. По-високата антитуморна активност из-

глежда е корелирана с по-високото молекулно тегло, по-ниско ниво на разклоняване и по-голямата разтворимост във вода на бета-глюканите. Въпреки това, високата разклонена MD-фракция от *G. frondosa* (MW 1 000 000-1 200 000 Далтона) проявява висока антитуморна активност (47,48).

#### Активност на *Agaricus blazei* срещу саркома.

*Agaricus blazei* Murrill (или *A. brasiliensis*), гъба с произход от Бразилия, е широко използвана за безрецептурни медицински цели, както и като ядлива гъба, така и под формата на екстракти, които се използват за широк обхват от заболявания. Главните химически съединения, които съдържа, са полизахариди, протеини, лектини, аминокиселини, витамини и стероли (1).

Табл. 1. Представители на гъби с имуномодулиращо действие (45)

Латинско наименование	Тривиално наименование	Имуномодулятор
<i>A. brasiliensis</i>	Химематсутаке	Flo- $\alpha$ - $\beta$
		FA-2-b-Md
<i>C. volvatus</i>		H-3-B
<i>F. velutipes</i>	Зимна гъба, Енокитаке	Flammulin
<i>G. lucidum</i>	Рейши	GLP(AI)
		Protein LZ 8
<i>G. frondosa</i>	Мейтаке	MD-fraction
		Grifolan
<i>H. caput-medusae</i> Syn	Лъвска грива, Маймунска глава	
<i>H. erinaceus</i>		
<i>L. edodes</i>	Шийтаке	Lentinan, KS-2
		LEM
<i>Lentinus strigellus</i>		
<i>P. linteus</i>		
<i>S. commune</i>		Schizophyllan, Sonifilan, SPG
<i>S. crispa</i>	Карфиолова гъба	SCG
<i>T. versicolor</i>	Пуешка опашка	Krestin (PSK), PSP
<i>T. fuciformis</i>		Tremellastin
<i>T. mesenterica</i>		
<i>T. lobayense</i>		
<i>Tricholoma mongolicum</i>	Мо-ку	

Табл. 2. Фармакологични ефекти на биологично активните вещества в *Agaricus brasiliensis* (54)

Фармакологична активност	Активно вещество
Противоракова	Полизахариди агаритин
Противовирусна	Полизахариди Белтъчен полизахарид
Хепатопротективна	Воден екстракт
Имуномодулираща	Полизахариди
Антидиабетична	$\beta$ -глюкани и техните ензимно хидролизирани олигозахариди
Антилайшманийна	Воден екстракт

След провеждане на *in vivo* и *in vitro* изследвания, са открити фармакологичните ефекти на *A. brasiliensis*, които включват противотуморен, противовирусен, противовъзпалителен, хепатопротективен, противодиабетен, антихиперлипидемичен, противоатеросклеротичен, противоалергичен и имуномодулиращ. Японски учени експериментално демонстрират противоракови и имуномодулиращи ефекти на екстракт от *A. brasiliensis* (3).

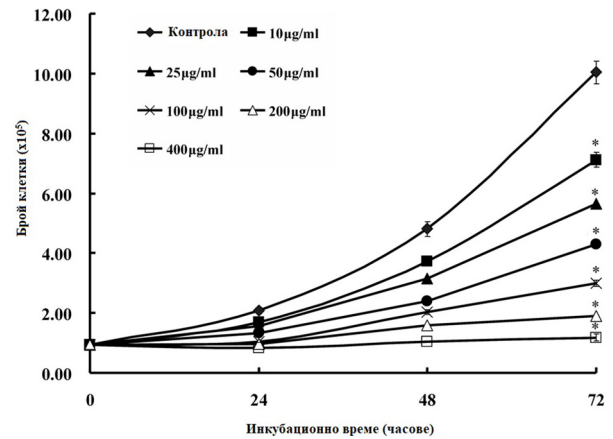
Някои от проучванията показват, че полизахарид е главният компонент с противотуморен ефект (2,4). А антитуморната активност се измерва най-често срещу алогенна саркома 180, при CD-1 мишки (5). *A. brasiliensis* има по-добра противотуморна активност срещу саркома 180, при мишки, в сравнение с полизахариди от *Ganoderma lucidum*, *Lentinus edodes* и *Coriolus versicolor* (6).

Живеещите в ареала на растеж на *Agaricus blazei* имат по-ниска честота на ракова заболяемост. Това е причината тази гъба да привлече вниманието. Продукти, получени от *A. Blazei*, са приемани от много японски пациенти с рак, които вярвали в медицинските свойства на гъбата (40).

#### Синергизъм между кампотецин и полизахаропептид, получен от *Coriolus versicolor*.

Екстрактът от полизахаропептид (PSP) на китайската лечебна гъба *Coriolus versicolor* (*Yunzhi*) се използва в Азия за лечение на рак, както и за възстановяване след боледуване, подобряване на имунологичната активност и апетита (49).

Малко се знае за противотуморния механизъм на действие на PSP. Последните проучвания показват, че може да потенцира противораковите ефекти на Доксорубицин и Етопозид в клетки на хора, болни от левкемия и рак на гърдата, чрез намеса в S-фазата и ДНК синтеза. Предполага се, че PSP могат да служат като химиотерапевтици в комбинирана терапия с други S-фаза таргетни лекарства, като Camptothecin (CPT). CPT е цитотоксичен хинолинов алкалоид, изолиран от кората и стъблото на *Camptotheca acuminata* (*Camptotheca*, Xishu, Happy Tree), разпространено в Китай. CPT унищожава раковите клетки, с участие-



Фиг. 1. Доза/време ефект на PSP върху пролиферацията на човешка клетъчна линия HL-60 (49)

то на ДНК-топоизомераза I (Тор I) по време на ДНК репликацията в S-фаза (49).

Използвайки S-фаза синхронизираща стратегия, в проучване се разглежда хипотезата, че излагането на клетки HL-60 на човек с миелогенна левкемия на действието на екстракт от PSP в много ниски концентрации увеличава клетъчната смърт.

- ◆ PSP намаляват HL-60 клетъчната пролиферация и тимидиновото обратно захващане. Контролът на клетъчната пролиферация е дозо- и времезависим.
- ◆ Задържане на клетъчния цикъл, индуцирано от PSP и S и G2/M фазата
- ◆ Ефект на CPT и PSP върху жизнеспособността, некрозата и апоптоза на HL-60 клетки и РВМС

Със стратегията за синхронизиране на S-фазата се доказва, че предварителното излагане на ниска доза PSP (25 µg/ml) в продължение на 72 часа е способно да усилва цитотоксичността на CPT (1 µM) към HL-60 клетките.

- ◆ Промяна в разпределението на клетъчния цикъл на HL-60 клетките, третирани само с CPT и предварително обработени с PSP
- CPT самостоятелно индуцира 51,12% увеличение на пред-G1 пика. Повечето от S-фазовите клетки (36,41%) са отстранени и само 14,71% от апоптотичните клетки са от не-S-фазовите клетки. От друга страна, комбинираното лечение с PSP и CPT отстранява 50,42% от S-фазовите клетки. Останалите 22,74% от

Табл. 3. Ефекти при самостоятелно приложение на CPT и комбинирано приложение на CPT и PSP върху нормални човешки клетки от периферна кръв (49)

Прилагано вещество	Жизнеспособни клетки	Апоптотични клетки	Некротични клетки
Контрола	37.93 (5.75)	29.62 (1.87)	31.51 (5.00)
PSP (25 µg/ml)	39.33 (4.70)	28.26 (2.18)	31.49 (4.11)
CPT (1 µM)	34.91 (5.39)	30.95 (2.49)	33.33 (5.05)
PSP (25 µg/ml) + CPT (1 µM)	40.80 (9.26)	28.85 (4.51)	29.38 (6.52)



апоптозните клетки най-вероятно не са S-фазови клетки.

Едно от предимствата на PSP пред много конвенционални противоракови средства е способността му да разграничава раковите клетки от нормални клетки. Освен това, PSP може да синхронизира клетките и да ги унищожава в S-фаза. Затова PSP е полезно противораково средство, което бързо пролиферира в туморните клетки. Следователно предварителното третиране на клетки с PSP увеличава цитотоксичността на СРТ и екстрактът от *Coriolus Versicolor* може да увеличи апоптотичната клетъчна смърт на HL-60 клетките. PSP е потенциален адювант за лечение на човешка левкемия (49).

#### **Инхибиторни свойства на алкохолния екстракт от *Ganoderma lucidum*.**

*Ganoderma lucidum* (*lingzhi*) е горчива гъба с гладка повърхност и дървесна текстура (7). Редица изследвания показват, че *G. lucidum* съдържа голям брой биологично активни вещества, които могат да бъдат екстрахирани с помощта на извличатели с воден или етанолен характер (7,8,10-21). Различни екстракти от *G. lucidum* показват противоракови ефекти, както *in vivo* (при мишки), така и *in vitro* (при клетъчни линии) (23). Това включва цитотоксичен, антиметастатичен и имуномодулиращ (24-32). Затова екстрактът от *G. lucidum* е широко използван в алтернативната медицина и доказва, че има потенциал да се прилага като противораков препарат.

Свойствата на екстракта от *G. lucidum* да инхибира растежа на клетките е изследван чрез две човешки клетъчни линии с рак на простатата (PC) и една здрава клетъчна линия – като контролна.

Всички екстракти на *G. lucidum* показват ясно изразени способности за инхибиране на растежа на всички ракови клетъчни линии. Повечето активни съставки в *G. lucidum* могат да бъдат екстрахирани с вода или етанол (21,33). Възможно е GRW и GWh да съдържат активните съставки на гъбата, получени от водни и етанолни екстракти, тъй като алкохолните напитки съдържат вода и етанол. По тази причина консумацията на този вид гъба с екстракти, при които екстрагент е алкохолна напитка, могат да имат по-добър ефект от използването като противоракови агенти на самостоятелни етанолни или водни екстракти.

Лечението на раковите клетъчни линии с екстракти от *G. lucidum* дава резултат в промяна на генната експресия, което се свързва с клетъчния цикъл и ДНК-репликацията.

Полизахарид от *Ganoderma lucidum* (GLP) показва свойството ясно да потиска тумороге-

незата, преживяемостта, инвазията и метастазирането на някои ракови клетъчни линии (34). Предполага се, че GLP притежава и антитуморни ефекти, които се проявяват чрез засилване на имунните клетки на организма, включително макрофаги, лимфоцити, NK и дендритните клетки (35,36). Освен това се смята, че GLP е нетоксичен и намалява токсичността върху нормалните клетки, която е свързана с химиоили радиотерапията (37). По тази причина се заключава, че GLP може да служи като химиопревантивен агент при ракова терапия.

#### **Имуномодулиращ ефект на екстракт от майтаке.**

*Grifola frondosa* (известна още като: овча глава, главата на Рам, майтаке и др.). Полизахаридите, извлечени от талоса на *G. frondosa* (екстракт от майтаке), доказано проявяват имуномодулаторни ефекти. Майтаке екстрактът засилва клетъчния отговор, активността на макрофагите и Т-клетъчната активност. Мишки, третирани преди това с екстракт от майтаке, са защитени от туморна имплантация, освен това екстрактът от майтаке увеличава интерферон-гама. Повлиява се имunosупресията в следствие от химиотерапевтичните средства (Доксорубин) и се засилва както растежът, така и диференциацията на клетките на костния мозък (50).

Основният компонент на екстракта от майтаке е комплекс глюкан-пептид (съотношение 80:20-99:1). Молекулното тегло е около един милион Далтона.

При доза около 5-7 mg/kg на ден, екстрактът от майтаке проявява най-добри фармакологични показатели. Най-големи фенотипни промени са наблюдавани при CD3 + CD56 + NK Т клетки и CD4 + CD25 + Т клетки (50% по-високи от основната линия), и двете при доза от екстракта майтаке (10 mg/kg на ден) (51).

В различни проучвания полизахаридни екстракти от различни гъби проявяват имуномодулаторна активност.

Доказва се, че пероралното приложение на екстракт от гъби майтаке е свързано със значителни промени в някои имунологични параметри в периферната кръв, има стимулиращ ефект върху някои параметри и потискащ ефект върху други (55).

В обобщение, във фаза I/II на проучването при пациенти с рак на гърдата е установено, че оралното приложение на екстракт от майтаке в продължение на 3 седмици се понася добре. Не е наблюдавана дозоограничаваща токсичност (до 10 mg/kg на ден). Оптималната доза (5-7 mg/kg на ден) се свързва с най-известните функционални промени като увеличено-

то производство на IL-2, IL-10, TNF-а и IFN-у от подмножества на Т-клетки (50).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидно е, че лечебните растения на Изтока, комбинирани с допълнителна химио- и/или радиотерапия, могат синергистично да инхибират голям брой ракови заболявания, значително да облекчат страничните ефекти на терапията, подобряват качеството на живот и удължават преживяемостта на лекуваните пациенти.

## ЛИТЕРАТУРА

1. C.U. Lima, C.O. Cordova, O.D. Nóbrega, S.S. Funghetto, and M.G. Karnikowski, "Does the *Agaricus blazei* Murill mushroom have properties that affect the immune system? an integrative review", *Journal of Medicinal Food*, vol. 14, no. 1-2, pp. 2–8, 2011
2. M. L. C. Gonzaga, N. M. P. S. Ricardo, F. Heatley, and S. D. A. Soares, "Isolation and characterization of polysaccharides from *Agaricus blazei* Murill", *Carbohydrate Polymers*, vol. 60, no. 1, pp. 43–49, 2005.
3. H.Kawagishi, T.Kanao, R.Inagakietal., "Formolysis of a potent antitumor (1 → 6)-β-d-glucan-protein complex from *Agaricus blazei* fruiting bodies and antitumor activity of the resulting products", *Carbohydrate Polymers*, vol. 12, no. 4, pp. 393–403, 1990.
4. C.-H. Shu and B.-J. Wen, "Enhanced shear protection and increased production of an anti-tumor polysaccharide by *Agaricus blazei* in xanthan-supplemented cultures", *Biotechnology Letters*, vol. 25, no. 11, pp. 873–876, 2003.
5. M.L. Gonzaga, D.P. Bezerra, A.P. Alvesetal., "In vivo growth inhibition of Sarcoma 180 by an α-(1 → 4)-glucan-β-(1 → 6)glucan-protein complex polysaccharide obtained from *Agaricus blazei* Murill", *Journal of Natural Medicines*, vol. 63, no. 1, pp. 32–40, 2009.
6. T.Mizuno, T.Hagiwara, T.Nakamuraetal., "Antitumor activity and some properties of water-soluble polysaccharides from 'Himematsutake', the fruiting body of *Agaricus blazei* Murill", *Agricultural and Biological Chemistry*, vol. 54, pp. 2889 – 2896, 1990.
7. Paterson RR. *Ganoderma*—a therapeutic fungal biofactory. *Phytochemistry*. 2006; 67(18):1985–2001.
8. Kao CHJ, Jesuthasan AC, Bishop KS, Glucina MP, Ferguson LP. Anti-cancer activities of *Ganoderma lucidum*: active ingredients and pathways. *FFHD*. 2013; 3(2):48–65.
9. Valverde ME, Hernández-Pérez T, Paredes-López O. Edible mushrooms: improving human health and promoting quality life. *Int J Microbiol*. 2015; 2015: 376387.
10. Lin ZB. Cellular and molecular mechanisms of immuno-modulation by *Ganoderma lucidum*. *J Pharmacol Sci*. 2005; 99(2):144–153.
11. Ko HH, Hung CF, Wang JP, Lin CN. Antiinflammatory triterpenoids and steroids from *Ganoderma lucidum* and *G. tsugae*. *Phytochemistry*. 2008; 69(1): 234–239.
12. Sanodiya BS, Thakur GS, Baghel RK, Prasad GB, Bisen PS. *Ganoderma lucidum*: a potent pharmacological macrofungus. *Curr Pharm Biotechnol*. 2009; 10(8): 717–742.
13. Jong SC, Birmingham JM. Medicinal benefits of the mushroom *Ganoderma*. *Adv Appl Microbiol*. 1992; 37:101–134.
14. Wachtel-Galor S, Yuen J, Buswell JA, Benzie IFF. *Ganoderma lucidum* (Lingzhi or Reishi): a medicinal mushroom. In: Benzie IFF, Wachtel-Galor S, eds. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2011: 53–76.
15. Smina TP, De S, Devasagayam TPA, Adhikari S, Janardhanan KK. *Ganoderma lucidum* total triterpenes prevent radiation-induced DNA damage and apoptosis in splenic lymphocytes in vitro. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2011; 726(2): 188–194.
16. Zhang W, Tao J, Yang X, et al. Antiviral effects of two *Ganoderma lucidum* triterpenoids against enterovirus 71 infection. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014; 449(3): 307–312.
17. Kim YS, Eo SK, Oh KW, Lee C, Han SS. Antiherpetic activities of acidic protein bound polysacchride isolated from *Ganoderma lucidum* alone and in combinations with interferons. *J Ethnopharmacol*. 2000; 72(3):451–458.
18. Zhang J, Tang Q, Zimmerman-Kordmann M, Reutter W, Fan H. Activation of B lymphocytes by GLIS, a bioactive proteoglycan from *Ganoderma lucidum*. *Life Sci*. 2002; 71(6):623–638.
19. Lu H, Kyo E, Uesaka T, Katoh O, Watanabe H. A water-soluble extract from cultured medium of *Ganoderma lucidum* (Rei-shi) mycelia suppresses azoxymethane-induction of colon cancers in male F344 rats. *Oncol Rep*. 2003; 10(2): 375–379.
20. Thyagarajan A, Jedinak A, Nguyen H, et al. Triterpenes from *Ganoderma lucidum* induce autophagy in colon cancer through the inhibition of p38 mitogenactivated kinase (p38 MAPK). *Nutr Cancer*. 2010; 62(5): 630–640.
21. Gao Y, Zhang R, Zhang J, et al. Study of the extraction process and in vivo inhibitory effect of ganoderma triterpenes in oral mucosa cancer. *Molecules*. 2011; 16(7): 5315–5332.
22. Niksic M, Nikicevic N, Tesevic V, Klaus A. Evaluation of Alcoholic Beverages Based on *Ganoderma lucidum* (Curt.: Fr.) P. Karst. Extract. *Int J Med Mushrooms*. 2001; 3(2–3):1.
23. Cheng S, Sliva D. *Ganoderma lucidum* for cancer treatment: we are close but still not there. *Integr Cancer Ther*. 2015; 14(3): 249–257.

24. Liu RM, Li YB, Zhong JJ. Cytotoxic and pro-apoptotic effects of novel ganoderic acid derivatives on human cervical cancer cells in vitro. *Eur J Pharmacol.* 2012; 681(1–3): 23–33.
25. Liu RM, Zhong JJ. Ganoderic acid Mf and S induce mitochondria mediated apoptosis in human cervical carcinoma HeLa cells. *Phytomedicine.* 2011; 18(5): 349–355.
26. Jiang J, Grieb B, Thyagarajan A, Sliva D. Ganoderic acids suppress growth and invasive behavior of breast cancer cells by modulating AP-1 and NF-kappa B signaling. *Int J Mol Med.* 2008; 21(5): 577–584.
27. Wu GS, Song YL, Yin ZQ, et al. Ganoderiol A-enriched extract suppresses migration and adhesion of MDA-MB-231 cells by inhibiting FAK-SRCpaxillin cascade pathway. *PLoS One.* 2013; 8(10):e76620.
28. Loganathan J, Jiang J, Smith A, et al. The mushroom *Ganoderma lucidum* suppresses breast-to-lung cancer metastasis through the inhibition of pro-invasive genes. *Int J Oncol.* 2014; 44(6):2009–2015.
29. Li A, Shuai X, Jia Z, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharide extract inhibits hepatocellular carcinoma growth by downregulating regulatory T cells accumulation and function by inducing microRNA-125b. *J Transl Med.* 2015; 13:100.
30. Kim H, Suh HJ, Kang CM, Lee KH, Hwang JH, Yu KW. Immunological activity of ginseng is enhanced by solid-state culture with *Ganoderma lucidum* mycelium. *J Med Food.* 2014; 17(1):150–160.
31. Wang SY, Hsu ML, Hsu HC, et al. The anti-tumor effect of *Ganoderma lucidum* is mediated by cytokines released from activated macrophages and T lymphocytes. *Int J Cancer.* 1997; 70(6):699–705.
32. Chen WC, Hau DM. Effects of *Ganoderma lucidum* on cellular immunocompetence in gamma-irradiated mice. *Phytother Res.* 1995; 9(7): 533–535.
33. Sheng S. The urokinase-type plasminogen activator system in prostate cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 2001; 20(3–4): 287–296.
34. Chen, X.P.; Wang, W.X.; Li, S.B.; Xue, J.L.; Fan, L.J.; Sheng, Z.J.; Chen, Y.G. Optimization of ultrasound-assisted extraction of Lingzhi polysaccharides using response surface methodology and its inhibitory effects on cervical cancer cells. *Carbohydr. Polym.* 2010, 80, 944–948.
35. Xu, Z.T.; Chen, X.P.; Zhong, Z.F.; Chen, L.D.; Wang, Y.T. *Ganoderma lucidum* polysaccharides: Immunomodulation and potential anti-tumor activities. *Am. J. Chin. Med.* 2011, 39, 15–27.
36. Sun, L.X.; Lin, Z.B.; Li, X.J.; Li, L.; Lu, J.; Duan, X.S.; Ge, Z.H.; Song, Y.X.; Xing, E.H.; Li, W.D. Promoting effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on B16F10 cells to activate lymphocytes. *Basic Clin. Pharmacol.* 2011, 108, 149–154.
37. Li, F.L.; Zhang, Y.M.; Zhong, Z.J. Antihyperglycemic effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on streptozotocin-induced diabetic mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2011, 12, 6135–6145.
38. Chan, K.K.; Yao, T.J.; Jones, B.; Jones, J.F.; Zhao, F.K.; Leung, C.Y.; Lau, S.K.; Yip, M.W.; Ngan, H.Y. The use of Chinese herbal medicine to improve quality of life in women undergoing chemotherapy for ovarian cancer: A double-blind placebo-controlled randomized trial with immunological monitoring. *Ann. Oncol.* 2011, 22, 2241–2249.
39. Lam, W.; Bussom, S.; Guan, F.; Jiang, Z.; Zhang, W.; Gullen, E.A.; Liu, S.H.; Cheng, Y.C. The four-herb Chinese medicine PHY906 reduces chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity. *Sci. Transl. Med.* 2010, 2, 45–59.
40. Yoshimura K, Ueda N, Ichioka K, Matsui Y, Terai A, Arai Y. Use of complementary and alternative medicine by patients with urologic cancer: a prospective study at a single Japanese institution. *Support Care Cancer* 2005; 13: 685–90.
41. Hobbs C. *Medicinal Mushrooms.* Santa Cruz: Botanica Press, 1995.
42. Lelley J. *Die Heilkraft der Pilze.* Berlin: ECON-Verlag, 1997.
43. Chang ST, Miles PG. Mushrooms biology - a new discipline. *Mycologist* 1992; 6:64–5
44. Hawksworth DL. Mushrooms: the extent of the unexplored potential. *Int J Med Mushrooms* 2001; 3:333–7.
45. Ulrike Lindequist, Timo H. J. Niedermeyer and Wolf-Dieter Julich; *The Pharmacological Potential of Mushrooms;* eCAM 2005; 2(3)285–299 doi:10.1093/ecam/neh107
46. Zhou S, Gao Y. The immunomodulating effects of *Ganoderma lucidum* (Curt.:Fr.) P.Karst (LingZhi, Reishi Mushroom) (Aphylloromycetidae). *Int J Med Mushrooms* 2002; 4:1–11.
47. Nanba H, Hamaguchi A, Kuroda H. The chemical structure of an antitumor polysaccharide in fruit bodies of *Grifola frondosa* (maitake). *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1987; 35:1162–8.
48. Kodama N, Komuta K, Nanba H. Effect of maitake (*Grifola frondosa*) D-fraction on the activation of NK cells in cancer patients. *J Med Food* 2003; 6:371–7.
49. Jennifer Man-Fan Wan, Wai-Hung Sit, Xiaotong Yang, Pingping Jiang and Leo Lap-Yan Wong; Polysaccharopeptides derived from *Coriolus versicolor* potentiate the S-phase specific cytotoxicity of Camptothecin (CPT) on human leukemia HL-60 cells
50. Gary Deng, Hong Lin, Andrew Seidman, Monica Fornier, Gabriella D'Andrea, Kathleen Wesa, Simon Yeung, Susanna Cunningham-Rundles, Andrew J. Vickers, Barrie Cassileth; A phase I/II trial of a polysaccharide extract from *Grifola frondosa* (Maitake mushroom) in breast cancer patients: immunological effects; *J Cancer Res*

- Clin Oncol . 2009 September ; 135(9): 1215–1221. doi:10.1007/s00432-009-0562-z
51. Yuki Masuda, Yoshiaki Nakayama, Akihiro Tanaka, Kenta Naito, Morichika Konishi; Antitumor activity of orally administered maitake  $\alpha$ -glucan by stimulating antitumor immune response in murine tumor; PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0173621 March 9, 2017
  52. Yang QY. A new biological response modifier – PSP. In: Chang ST (ed). Mushroom Biology and Mushroom Products. Hong Kong: The Chinese University Press, 1993, 247–59.
  53. Adachi Y, Suzuki Y, Jinushi T, Yadomae T, Ohno N. Th1-oriented immunomodulating activity of gel-forming fungal (1-3)-beta-glucans. Int J Med Mushrooms 2002; 4:95–109.
  54. Hang Wang, Zhiming Fu, and Chunchao Han “The Medicinal Values of Culinary-Medicinal Royal Sun Mushroom (*Agaricus blazei* Murrill)”; Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2013, ArticleID 842619,6pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/842619>
  55. Tsuchiya M, Kono H, Matsuda M, Fujii H, Rusyn I. Protective effect of Juzen-taiho-to on hepatocarcinogenesis is mediated through the inhibition of Kupffer cell-induced oxidative stress. Int J Cancer 2008; 123:2503–11

**Адрес за кореспонденция:**  
доц. Антоанета Цветкова, д.и.  
Медицински колеж – Варна,  
бул. „Цар Освободител“ №84  
e-mail: antoaneta.tsvetkova@mu-varna.bg