

a new era of personal and social responsibility // European Journal of Higher Education. – 2013. – № 3 (3). – P. 299-304.

63. Skvortsov V N. Training of highly-qualified specialists as one of the important tasks and functions of lifelong vocational education. – 2013. – № 1. – Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/training-of-highly-qualified-specialists-as-one-of-the-important-tasks-and-functions-of-lifelong-vocational-education> (дата обращения: 30.04.2017).

64. Tam M. Outcomes-based approach to quality assessment and curriculum improvement in higher education // Qual Assur Educ. – 2014. – № 22. – P. 158-68.

65. Telmesani A, Zaini RG, Ghazi HO. Medical

education in Saudi Arabia: a review of recent developments and future challenges // East Mediterr Health J. – 2011. – № 17. – P. 703-707.

66. Wardley Leslie, Belanger Charles Rites of Passage: Does adaptation to university mean severing connections? // Tertiary Education and Management. – 2013. – № 19 (1). – P. 32-51.

67. Wojtczak A. History of AMEE 1972-2009. Occasional Paper No5: Association for Medical Education in Europe (AMEE), Dundee, UK, 2013. – 57 p.

68. Zeer E.F., Khasanova I.I. Socio-professional education of students: nauch.-method. Development. The EC.: Publishing house of the Ural state pedagogical University. 2000. – 263 p.

Координаты для связи с авторами: Дьяченко Владимир Гаврилович – д-р мед. наук, профессор кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения ДВГМУ, e-mail: kesmet@mail.ru; Литвинцева Екатерина Марковна – канд. биол. наук, доцент кафедры химии ДВГМУ, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru.



УДК 615.322

Е.С. Петрова^{1,2}, Я.Ш. Шварц³

ПРОТИВОИНФЕКЦИОННАЯ, АНТИОКСИДАНТНАЯ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТИ ВЕЩЕСТВ ИЗ ГРИБА *GANODERMA LUCIDUM*

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины РАН,
630089, ул. Б. Богаткова, 175/1, тел. 8-(383)-373-09-86, e-mail: office@iimed.ru;

²Институт химии твердого тела и механохимии РАН,

630128, ул. Кутателадзе, 18, тел. 8-(383)-332-40-02, e-mail: root@solid.nsc.ru;

³Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза Минздрава России,
630040, ул. Охотская, 81а, тел. 8-(383)-203-85-92, e-mail: info@nsk-niit.ru, г. Новосибирск

Резюме

В обзоре представлены результаты исследований *in vivo* и *in vitro* лечебно-профилактических эффектов различных компонентов из гриба *Ganoderma lucidum* в отношении заболеваний инфекционного и терапевтического профиля. Описаны противовирусные и антибактериальные эффекты препаратов из данного гриба, охарактеризованы их антиоксидантная и противовоспалительная активности. Обсуждены перспективы терапевтического применения веществ из *G. lucidum*.

Ключевые слова: *Ganoderma lucidum*, полисахариды, тритерпены, противовирусное, антибактериальное, противовоспалительное, антиоксидантное действие.

E.S. Petrova^{1,2}, Y.Sh. Schwartz³

ANTI-INFECTIVE, ANTIOXIDANT AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITIES OF COMPOUNDS DERIVED FROM FUNGUS *GANODERMA LUCIDUM*

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine;

²Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry;

³Federal State Budgetary Institution «The Novosibirsk Tuberculosis Research Institute (NTRI)»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk

Summary

The review presents the results of *in vivo* and *in vitro* investigations of therapeutic and preventive effects of the substances derived from fungus *Ganoderma lucidum* and directed against infectious and internal diseases. Anti-viral, anti-

bacterial, anti-inflammatory and antioxidant effects of preparations produced from *Ganoderma lucidum* are analyzed. The clinical perspectives of the substances are discussed.

Key words: *Ganoderma lucidum*, polysaccharides, triterpenes, anti-viral, anti-bacterial, anti-inflammatory, antioxidative action.

Ganoderma lucidum – трутовик лакированный (встречается также под названиями «рейши», «линчжи», «линчи») представляет собой высший базидиальный гриб, широко применяемый в традиционной восточной медицине более 2 тысячелетий. В последние годы значительно вырос научный интерес к возможному использованию данного гриба в медицинских целях. К настоящему времени из *G. lucidum* (далее по тексту — ганодерма) выделено и идентифицировано 240 вторичных метаболитов, среди которых наиболее изучены и биологически активны ганодеровые (ГК) и люцидиновые кислоты (ЛК), относящиеся к тритерпенам, и полисахариды [3]. Коммерческие препараты на основе ганодермы получают из различных частей гриба, в том числе мицелия, спор и плодовых тел, и изготавливают в форме порошков и различных экстрактов.

Результаты исследований показывают, что фракции и компоненты *G. lucidum*, принадлежащие к разным классам химических соединений, обладают высокой биологической активностью. Описаны противоопухолевые [7, 14, 45], антидиабетические [27, 39, 40, 49], антиатерогенные [20, 24, 43], противоастматические [26, 29, 37] и органопротективные [8, 32, 46, 50] эффекты веществ, выделенных из ганодермы. В настоящей публикации представлены результаты экспериментов в отношении противовирусного и антибактериального действия, а также противовоспалительной и антиоксидантной активности *G. lucidum*.

Противовирусное действие. Еще в конце 90-х гг. прошлого века проводились работы по изучению анти-ВИЧ активности компонентов, выделенных из ганодермы. Было обнаружено, что тритерпены из спор и плодовых тел гриба обладают ингибирующей активностью в отношении ВИЧ-1 и ВИЧ-2 протеазы [6, 28]. В исследовании Li и Wang (2006) показана вирулостатическая активность ганодеровых кислот (ГК) в отношении вируса гепатита В (HBV). Концентрации ГК 8 мкг/мл было достаточно для ингибирования репликации вируса в клетках HepG2215. В то же время в клетках необработанных ГК наблюдалась репликация HBV и рост продукции поверхностного антигена и е-антигена HBV на 20 и 44 % соответственно [22].

Описан ингибирующий эффект тритерпенов в отношении вируса Эпштейна – Барра. Iwatsuki с соавт. (2003) показали, что ГК и ЛК, выделенные из плодового тела, ингибировали, вызванную фторборатом миристина индукцию раннего антигена вируса Эпштейна-Барра в клетках Raji (клеточная линия В-лимфомы) [13]. Позже те же авторы обнаружили, что 20-гидроксилуцидиновая кислота N подавляла канцерогенез в коже мышей в 2-стадийном тесте опухолевой индукции, где инициаторным канцерогеном служил 7,12-диметилбензантрацен, а промотором роста опухоли – фторборат миристина ацетат [2].

В изучении противогерпетической активности *G. lucidum* из водорастворимой фракции карпофора гриба был выделен полисахарид, связанный с кислым бел-

ком (ПСКБ). С помощью теста торможения бляшкообразования в культуре клеток Vero (эпителий почки африканской зеленой мартышки) было установлено, что ПСКБ обладает значительной антивирусной активностью в отношении вируса простого герпеса типов 1 и 2 (HSV-1 и HSV-2). Его полумаксимальные эффективные концентрации (EC_{50}) в отношении HSV-1 и HSV-2 достигаются уже при дозах, соответственно 300 и 440 мкг/мл, причем ПСКБ для клеток Vero не токсичен при дозах 10 мг/мл [31]. Аналогичные результаты были показаны для протеогликанов, выделенных из мицелия ганодермы. Клетки Vero обрабатывали до, во время и после инфицирования. Через 48 часов после заражения определяли титр вируса в супернатанте клеточной культуры. Антивирусное действие протеогликанов оказалось более выраженным при применении их до инфицирования. Авторы предположили, что протеогликан подавляет репликацию вируса, препятствуя его адсорбции на клетках [23].

В нескольких ограниченных исследованиях был выявлен антигерпетический эффект веществ из ганодермы у человека. Так, при лечении четырех пожилых пациентов с постгерпетической невралгией, пероральный прием высушенной фракции *G. lucidum*, полученной путем высокотемпературной водной экстракции, приводил к ускоренному снижению болевого синдрома и функциональному восстановлению. При этом признаки токсичности препарата не проявлялись даже при его приеме в очень высоких дозах [9]. Позднее на пациентах с генитальным (15 человек) и лабиальным (13 человек) герпесом показано противовирусное действие препарата, названного WTTCGE (Tochimoto Tenkaido Co., Ltd., Осака, Япония), представляющего собой композицию из трав и ганодермы. Дневная доза WTTCGE состояла из *Wisteria floribunda* (2 г), *Trapa natans* (2 г), *Terminalia chebulae* (2 г), *Coicis lachrym-jobi* (4 г), *G. lucidum* (4 г), *Elfuinga applanata* (2 г). Все больные страдали от рецидивирующего герпеса более 1 года и получали регулярное амбулаторное лечение в других медицинских учреждениях без улучшения. WTTCGE ускорял время восстановления у пациентов с генитальным герпесом на 6 дней, а с лабиальным – на 3,8 [10].

Антибактериальное действие. В восточной медицине препараты на основе ганодермы широко используются для лечения хронического поверхностного гастрита, этиологическим фактором которого является *Helicobacter pylori*. Вероятно, важным механизмом терапевтического эффекта гриба при лечении гастритов является антибактериальное действие таких препаратов. Об этом свидетельствует исследование противомикробной активности этанольного экстракта плодовых тел ганодермы в отношении штаммов ATCC 43504 и SS1, а также 9 клинических изолятов *H. pylori*, проведенное в микропланшетах методом диффузии в агаре, которое показало ингибирование роста *H. pylori*, а также *Staphylococcus aureus* [33].

Карга с соавт. (2011) были получены наночастицы, путем обработки внеклеточной суспензии фильтрата мицелия *G. lucidum* нитратом серебра. Эти наночастицы показали высокую бактерицидную активность в отношении *S. aureus* и *Escherichia coli*, а также усиливали действие синтетического антибиотика тетрациклина [17]. Той же группой ученых проводилась оценка антибактериального действия экстрактов ганодермы в отношении *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus cereus* и *Pseudomonas aeruginosa*. Методом дисковой диффузии продемонстрировано, что водный экстракт ганодермы подавляет рост этих патогенов, а совместное применение экстракта с синтетическими антибиотиками оказалось более эффективным, чем самостоятельное действие последних [18]. Органические экстракты гриба, полученные с помощью растворителей гексан:диэтиловый эфир, хлороформ:ацетон и метанол, также проявляли бактериостатическую активность в отношении *Pseudomonas syringae* и *Bacillus subtilis* [30].

Помимо исследований антибактериальных свойств общих экстрактов из ганодермы проводятся работы по изучению индивидуальных компонентов гриба. Так, Wan-Mohtar с соавт. (2016) экстрагировали из культуры мицелия *G. lucidum* BCCM 31549 сульфатированный (1,3)- β -D-глюкан, который проявлял противомикробную активность в отношении широкого спектра патогенов [44].

Противовоспалительная активность. Среди многих механизмов противовоспалительного действия *G. lucidum* один из основных – индукция тритерпенами ганодермы гемоксигеназы-1 (ГО-1). В культуре липополисахарид (ЛПС)-стимулированных макрофагов RAW264.7 Choi с соавт. (2014) продемонстрировали, что из 12 тритерпенов, выделенных из плодового тела гриба 7 (бутиллоциденат-E2, -D2 -P, -Q, -N, ганодериол F, метилганоденат J) способны подавлять образование NO в ЛПС-стимулированных клетках и активировать продукцию ГО-1, причем продукция ГО-1 коррелировала с противовоспалительным действием тритерпенов. Бутиллоциденат D2 индуцировал сигнальный путь PI3K/AKT-Nrf2, что стимулировало экспрессию мРНК ГО-1, а также ингибировал экспрессию индуцибельной NO-синтазы (iNOS) и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), и продукцию фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкина 6 (ИЛ-6), вызывая противовоспалительные эффекты [4]. На той же модели *in vitro* Dudhgaonkar с соавт. (2009) подтвердили, что тритерпеновый экстракт ганодермы (ТЭГ) (Pharmanex, Прово, Юта, США) подавлял продукцию провоспалительных медиаторов и цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-6, NO, простагландин E_2 (ПГЕ $_2$), и экспрессию iNOS и ЦОГ-2. Противовоспалительные эффекты ТЭГ в макрофагах были опосредованы ингибированием NF- κ B, что выражалось в уменьшении NF- κ B-связывающей активности и подавлении фосфорилирования p65. Более того, ТЭГ ингибировал ЛПС-стимулированную ДНК-связывающую активность AP-1 и снижал экспрессию c-Jun субъединицы AP-1. Кроме этого, ТЭГ подавлял активность MAP киназ, что было видно по down-регуляции фосфорилирования ERK1/2 и JNK, но не p38. Ингибирующее действие ТЭГ в отношении

ЛПС-индуцированной продукции ФНО- α и ИЛ-6 было так же ясно продемонстрировано в экспериментах *in vivo* у мышей [5].

Сходные результаты были получены для неразтворимого в воде полисахарида ганодермы (ПСГ) – β -(1 $\rightarrow$ 3)-D-глюкана с небольшим количеством разветвлений в C-6 и C-2 положениях, выделенного из плодового тела гриба. Данный ПСГ проявлял значительную противовоспалительную активность в отношении ЛПС-стимулированных макрофагов RAW264.7, ингибируя образование в этих клетках NO и ФНО- α . Подавление продукции NO и ФНО- α было ассоциировано с ингибированием экспрессии мРНК iNOS и гена ФНО- α . При этом, ПСГ выраженно ингибировал фосфорилирование I κ B α и JNK1/2, но практически не действовал на ERK1/2 и p38 [41].

Болезнь Крона (БК) – хроническое неспецифическое воспаление желудочно-кишечного тракта с неясной этиологией. Недавно исследованы противовоспалительные свойства ганодермовой кислоты C1 (ГК-C1) в культуре стимулированных макрофагов RAW264.7, на мононуклеарах периферической крови и в биоптатах толстого кишечника, полученных у детей с БК. Во всех трех случаях ГК-C1 снижала продукцию ФНО- α , а в биоптатах кишечника ингибировала еще и образование интерферона гамма и ИЛ-17A. Эти эффекты были обусловлены подавлением активности сигнального пути NF- κ B [25].

Согласно Hong с соавт. (2004) этанольный экстракт *G. lucidum* способен проявлять *in vitro* противовоспалительную активность в клетках карциномы толстой кишки человека HT-29 в ответ на воздействие провоспалительных стимулов. Модель воспалительного ответа вызывали инкубацией клеток HT-29 со смесью ЛПС, ИЛ-1 β и ФНО- α . Было показано, что добавление экстракта ганодермы к опухолевым клеткам приводило к дозо-зависимому уменьшению продукции ПГЕ $_2$ и росту продукции NO, а также к снижению экспрессии ЦОГ-2, ИЛ-8, макрофагального воспалительного белка 1-дельта (MIP-1 Δ), сосудистого эндотелиального фактора роста и фактора роста, присходящего из тромбоцитов [11].

На мышях Swiss albino Joseph с соавт. исследовали эффекты очищенных ПСГ [15] и тритерпенов, экстрагированных хлороформом [16] в моделях острого и хронического воспаления, вызванного инъекцией в лапу животного, соответственно, каррагинана или формалина. При определении величины местного отека было показано противовоспалительное действие этих соединений, сопоставимое по эффективности с известным противовоспалительным препаратом диклофенаком [15, 16].

В недавних работах по биотехнологии *G. lucidum* Wang с соавт. (2014) получили стабильные, однородные по размеру наночастицы селена (SeНЧ), покрытые водорастворимыми ПСГ-производными. На линии мышинных макрофагов RAW264.7 показано, что комплексы SeНЧ-ПСГ значительно ингибировали ЛПС-стимулированную продукцию NO, дозозависимо снижали экспрессию iNOS, ИЛ-1 β и ФНО- α и повышали синтез противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Эти эффекты были обусловлены SeНЧ-ПСГ-

индуцированным ингибированием фосфорилирования I κ -B α и, соответственно, блокадой сигнального пути NF- κ B, а также подавлением фосфорилирования JNK1/2 и p38-MAPKs, но не ERK1/2 MAPK [42].

Антиоксидантная активность. Активные формы кислорода (АФК), такие как супероксид-анион и гидроксильные радикалы, связаны со множеством патологических состояний. Соответственно, инактивация или торможение избыточной продукции АФК могут снизить риск развития самых разных заболеваний. Препарат аминокислотной фракции из ганодермы, названный G009 (Il Yang Pharmaceutical Co., Ltd., Ю. Корея), способен защищать ткань мозга от повреждения, вызванного АФК [21]. G009 значительно ингибирует железо-индуцированное перекисное окисление липидов (ПОЛ) в гомогенатах мозга крыс Sprague-Dawley и дозо-зависимо инактивирует гидроксильные радикалы и супероксид-анионы. Кроме того, G009 снижает количество разрывов в pHiX174 нитях суперспиральной ДНК, вызванных УФ-индуцированным фотолизом перекиси водорода, и ослабляет индуцированную форболовым эфиром генерацию супероксид-анионов в дифференцированных промиелоцитарных клетках лейкемии человека HL-60 [21]. Весьма вероятно, что препарат G009 на основе полисахаридов ганодермы обладает химиопрофилактическим потенциалом.

В моделях *in vitro* и *in vivo* проведена оценка антиоксидантной активности общей фракции тритерпенов из *G. lucidum* [35, 36]. Эта фракция хорошо восстанавливала DPPH (+), тормозила образование ABTS (+) и генерацию супероксид-радикалов, значительно усиливала восстановление железа и чрезвычайно эффективно снижала ПОЛ в гомогенатах печени крыс [36]. В мышечных спленоцитах тритерпены увеличивали активность антиоксидантных ферментов и снижали в них окислительное повреждение ДНК, вызванное радиацией [35]. Введение исследуемой фракции мышам Swiss albino увеличивало активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы (СОД), глутатион пероксидазы, каталазы) в крови и печени [36]. В специальном эксперименте было показано, что токсичность тритерпенов низка: доза 5000 мг/кг практически не вызывала изменений морфологических, гематологических и биохимических параметров [36].

На клеточной культуре рака яичников человека OVCAR-3 тестировали действие обогащенного тритерпенами этанольного экстракта ганодермы. Было показано, что экстракт дозозависимым образом ингибировал рост опухолевых клеток и нарушал клеточный цикл, подавляя активность циклина D1 [12]. Хемопревентивные эффекты экстракта осуществлялись за счет индукции Nrf2-опосредованного сигнального пути, усилившего экспрессию ферментов-антиоксидантов супероксиддисмутазы и каталазы, а также ферментов II фазы биотрансформации ксенобиотиков НАД(Ф)Н:хинон оксидоредуктазы I и глутатион S-трансферазы P1. Ферменты II фазы играют важную роль в удалении компонентов с генотоксическим потенциалом, уменьшая риск соматических мутаций и опухолевой трансформации. Интересно, что водный экстракт *G. lucidum*, содержащий полисахариды, ока-

зывал менее выраженные противоопухолевые эффекты в отношении клеток OVCAR-3, чем этанольный экстракт [12].

По данным Shi с соавт. (2013) ПСГ способны проявлять СОД-подобную активность, дозозависимым образом нейтрализовывать гидроксильные радикалы, радикалы ABTS и DPPH [34]. Под действием ПСГ из спор у мышей ICR, подвергнутых гамма-облучению, значительно уменьшалось образование разрывов ДНК и микроядер в клетках, а активность глутатион пероксидазы и количество ядросодержащих клеток в костном мозге существенно увеличивалось, причем эти эффекты имели дозо-зависимый характер. При использовании средних и высоких доз ПСГ (26,6 и 40 мг/кг) наблюдались также рост активности СОД и снижение уровня малонового диальдегида (МДА) [48]. В недавних работах на мышах Kunming показано, что ПСГ, инактивируя свободные радикалы, усиливая активность каталазы, снижая уровень МДА и липопероксидазы в тканях печени, почек и сердца, способны тормозить признаки старения [47].

Многие постмитотические клетки, такие как клетки мозга и сердца, во время старения крайне уязвимы к окислительным повреждениям [19]. Sudheesh с соавт. (2010) в исследовании на возрастных мышях BALB/c оценивали влияние этанольного экстракта *G. lucidum* (ЭЭГ) на антиоксидантный статус митохондрий сердца и мозга. Животным перорально вводили ЭЭГ (50 и 250 мг/кг), в качестве положительного контроля использовалась DL- α -липовая кислота. Действие ЭЭГ у возрастных мышей сравнивали относительно контрольных молодых и старых. Было показано, что ЭЭГ повышал уровень восстановленного глутатиона, активности марганец-содержащей СОД, глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы, и снижал активность ПОЛ, образование продуктов глубокого окисления белков и АФК [38]. В аналогичном эксперименте в структурах мозга старых и молодых крыс Wistar оценивали действие ЭЭГ на активность митохондриальных дегидрогеназ и комплексы I и II цепи электронного транспорта. При этом исходили из того, что дисфункция дыхательной цепи митохондрий, будучи непосредственным источником АФК, является важным элементом патогенеза множества возраст-ассоциированных заболеваний. Установлено, что ЭЭГ повышал активность пируват дегидрогеназы, альфа-кетоглутарат дегидрогеназы, сукцинат дегидрогеназы, комплекса I и II, и снижал уровень ПОЛ [1]. Антиоксидантный эффект ЭЭГ и его влияние на ферменты дыхательной цепи коррелировали между собой. Полученные результаты предполагают потенциальную возможность терапевтического использования ЭЭГ при возраст-ассоциированных нейродегенеративных заболеваниях для нормализации антиоксидантного статуса клеток.

Таким образом, экспериментальные исследования *in vivo* и *in vitro* показывают, что тритерпены и полисахариды ганодермы в нетоксичных дозах оказывают антивирусное и антибактериальное действие, эффективно ингибируют продукцию провоспалительных медиаторов и цитокинов, вмешиваясь во внутриклеточную трансдукцию сигналов, и проявляют выра-

женную антиоксидантную активность. Подавляющее число экспериментов выполнено в условиях *in vitro* или на лабораторных животных, что не позволяет аппроксимировать эти данные непосредственно на человека. Тем не менее, имеющиеся результаты позволяют думать, что исследованные препараты га-

нодермы перспективны для лечения и/или профилактики значительного спектра терапевтических и инфекционных заболеваний, и в будущем, после соответствующих клинических испытаний, могут найти свое место в комплексной терапии ряда патологических процессов.

Литература

1. Ajith T.A., Sudheesh N.P., Roshny D., Abishek G., Janardhanan K.K. Effect of *Ganoderma lucidum* on the activities of mitochondrial dehydrogenases and complex I and II of electron transport chain in the brain of aged rats // *Exp. Gerontol.* – 2009. – Vol. 44, № 3. – P. 219-223.
2. Akihisa T., Nakamura Y., Tagata M., Tokuda H., Yasukawa K., Uchiyama E., Suzuki T., Kimura Y. Anti-inflammatory and anti-tumor-promoting effects of triterpene acids and sterols from the fungus *Ganoderma lucidum* // *Chem. Biodivers.* – 2007. – Vol. 4, № 2. – P. 224-231.
3. Baby S., Johnson A.J., Govindan B. Secondary metabolites from *Ganoderma* // *Phytochemistry.* – 2015. – Vol. 114. – P. 66-101.
4. Choi S., Nguyen V.T., Tae N., Lee S., Ryoo S., Min B.S., Lee J.H. Anti-inflammatory and heme oxygenase-1 inducing activities of lanostane triterpenes isolated from mushroom *Ganoderma lucidum* in RAW264.7 cells // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 280, № 3. – P. 434-442.
5. Dudhgaonkar S., Thyagarajan A., Sliva D. Suppression of the inflammatory response by triterpenes isolated from the mushroom *Ganoderma lucidum* // *Int. Immunopharmacol.* – 2009. – Vol. 9, № 11. – P. 1272-1280.
6. el-Mekki S., Meselhy M.R., Nakamura N., Tezuka Y., Hattori M., Kakiuchi N., Shimotohno K., Kawahata T., Otake T. Anti-HIV-1 and anti-HIV-1-protease substances from *Ganoderma lucidum* // *Phytochemistry.* – 1998. – Vol. 49, № 6. – P. 1651-1657.
7. Ferreira I.C., Heleno S.A., Reis F.S., Stojkovic D., Queiroz M.J., Vasconcelos M.H., Sokovic M. Chemical features of *Ganoderma* polysaccharides with antioxidant, antitumor and antimicrobial activities // *Phytochemistry.* – 2015. – Vol. 114. – P. 38-55.
8. Ha do T., Oh J., Khoi N.M., Dao T.T., Dung le V., Do T.N., Lee S.M., Jang T.S., Jeong G.S., Na M. In vitro and in vivo hepatoprotective effect of ganodermanontriol against t-BHP-induced oxidative stress // *J. Ethnopharmacol.* – 2013. – Vol. 150, № 3. – P. 875-885.
9. Hijikata Y., Yamada S. Effect of *Ganoderma lucidum* on postherpetic neuralgia. // *Am. J. Chin. Med.* – 1998. – Vol. 26. – P. 375-381.
10. Hijikata Y., Yamada S., Yasuhara A. Herbal mixtures containing the mushroom *Ganoderma lucidum* improve recovery time in patients with herpes genitalis and labialis // *J. Altern. Complement. Med.* – 2007. – Vol. 13. – P. 985-987.
11. Hong K.J., Dunn D.M., Shen C.L., Pence B.C. Effects of *Ganoderma lucidum* on apoptotic and anti-inflammatory function in HT-29 human colonic carcinoma cells // *Phytother. Res.* – 2004. – Vol. 18, № 9. – P. 768-770.
12. Hsieh T.C., Wu J.M. Suppression of proliferation and oxidative stress by extracts of *Ganoderma lucidum* in the ovarian cancer cell line OV-CAR-3 // *Int. J. Mol. Med.* – 2011. – Vol. 28, № 6. – P. 1065-1069.
13. Iwatsuki K., Akihisa T., Tokuda H., Ukiya M., Oshikubo M., Kimura Y., Asano T., Nomura A., Nishino H. Lucidenic acids P and Q, methyl lucidenate P, and other triterpenoids from the fungus *Ganoderma lucidum* and their inhibitory effects on Epstein-Barr virus activation // *J. Nat. Prod.* – 2003. – Vol. 66, № 12. – P. 1582-1585.
14. Jedinak A., Thyagarajan-Sahu A., Jiang J., Sliva D. Ganodermanontriol, a lanostanoid triterpene from *Ganoderma lucidum*, suppresses growth of colon cancer cells through β -catenin signaling // *Int. J. Oncol.* – 2011. – Vol. 38, № 3. – P. 761-767.
15. Joseph S., Sabulal B., George V., Antony K.R., Janardhanan K.K. Antitumor and anti-inflammatory activities of polysaccharides isolated from *Ganoderma lucidum* // *Acta. Pharm.* – 2011. – Vol. 61, № 3. – P. 335-342.
16. Joseph S., Sabulal B., George V., Smina T.P., Janardhanan K.K. Antioxidative and antiinflammatory activities of the chloroform extract of *Ganoderma lucidum* found in South India // *Sci. Pharm.* – 2009. – Vol. 77. – P. 111-121.
17. Karwa A.S., Gaikwad S., Rai M.K. Mycosynthesis of silver nanoparticles using Lingzhi or Reishi medicinal mushroom, *Ganoderma lucidum* (W. Curt.:Fr.) P. Karst. and their role as antimicrobials and antibiotic activity enhancers // *Int. J. Med. Mushrooms.* – 2011. – Vol. 13, № 5. – P. 483-491.
18. Karwa A.S., Rai M.K. Naturally occurring medicinal mushroom-derived antimicrobials: a case-study using Lingzhi or Reishi *Ganoderma lucidum* (W. Curt.:Fr.) P. Karst. (higher Basidiomycetes) // *Int. J. Med. Mushrooms.* – 2012. – Vol. 14, № 5. – P. 481-490.
19. Kayali R., Cakatay U., Akçay T., Altug T. Effect of alpha-lipoic acid supplementation on markers of protein oxidation in post-mitotic tissues of ageing rat // *Cell. Biochem. Funct.* – 2006. – Vol. 24, № 1. – P. 79-85.
20. Lasukova T.V., Maslov L.N., Arbuzov A.G., Burkova V.N., Inisheva L.I. Cardioprotective activity of *Ganoderma lucidum* extract during total ischemia and reperfusion of isolated heart // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2015. – Vol. 158, № 6. – P. 739-741.
21. Lee J.M., Kwon H., Jeong H., Lee J.W., Lee S.Y., Baek S.J., Surh Y.J. Inhibition of lipid peroxidation and oxidative DNA damage by *Ganoderma lucidum* // *Phytother. Res.* – 2001. – Vol. 15, № 3. – P. 245-249.
22. Li Y.Q., Wang S.F. Anti-hepatitis B activities of ganoderic acid from *Ganoderma lucidum* // *Biotechnol. Lett.* – 2006. – Vol. 28, № 11. – P. 837-841.
23. Li Z., Liu J., Zhao Y. Possible mechanism underlying the antiherpetic activity of a proteoglycan isolated from the mycelia of *Ganoderma lucidum* in vitro // *J. Biochem. Mol. Biol.* – 2005. – Vol. 38, № 1. – P. 34-40.

24. Lin C.Y., Chen Y.H., Lin C.Y., Hsu H.Y., Wang S.H., Liang C.J., Kuan I.I., Wu P.J., Pai P.Y., Wu C.C., Chen Y.L. Ganoderma lucidum polysaccharides attenuate endotoxin-induced intercellular cell adhesion molecule-1 expression in cultured smooth muscle cells and in the neointima in mice // *J. Agric. Food Chem.* – 2010. – Vol. 58, № 17. – P. 9563-9571.
25. Liu C., Dunkin D., Lai J., Song Y., Ceballos C., Benkov K., Li X.M. Anti-inflammatory effects of Ganoderma lucidum triterpenoid in human Crohn's disease associated with downregulation of NF- κ B signaling // *Inflamm. Bowel. Dis.* – 2015. – Vol. 21, № 8. – P. 1918-1925.
26. Liu C., Yang N., Song Y., Wang L., Zi J., Zhang S., Dunkin D., Busse P., Weir D., Tversky J., Miller R.L., Goldfarb J., Zhan J., Li X.M. Ganoderic acid C1 isolated from the anti-asthma formula, ASHMI™ suppresses TNF- α production by mouse macrophages and peripheral blood mononuclear cells from asthma patients // *Int. Immunopharmacol.* – 2015. – Vol. 27, № 2. – P. 224-231.
27. Ma H.T., Hsieh J.F., Chen S.T. Anti-diabetic effects of Ganoderma lucidum // *Phytochemistry.* – 2015. – Vol. 114. – P. 109-113.
28. Min B.S., Nakamura N., Miyashiro H., Bae K.W., Hattori M. Triterpenes from the spores of Ganoderma lucidum and their inhibitory activity against HIV-1 protease // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo).* – 1998. – Vol. 46, № 10. – P. 1607-1612.
29. Min-Chang G., Wei-Hong T., Zhen X., Jie S. Effects of selenium-enriched protein from Ganoderma lucidum on the levels of IL-1 β and TNF- α , oxidative stress, and NF- κ B activation in ovalbumin-induced asthmatic mice // *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* – 2014. – Vol. 2014. doi: 10.1155/2014/182817.
30. Ofodile L.N., Uma N.U., Kokubun T., Grayer R.J., Ogundipe O.T., Simmonds M.S. Antimicrobial activity of some Ganoderma species from Nigeria // *Phyther. Res.* – 2005. – Vol. 19, № 4. – P. 310-313.
31. Oh K.W., Lee C.K., Kim Y.S., Eo S.K., Han S.S. Antiherpetic activities of acidic protein bound polysaccharide isolated from Ganoderma lucidum alone and in combinations with acyclovir and vidarabine // *J. Ethnopharmacol.* – 2000. – Vol. 72, № 1-2. – P. 221-227.
32. Pillai T.G., John M., Sara T.G. Prevention of cisplatin induced nephrotoxicity by terpenes isolated from Ganoderma lucidum occurring in Southern Parts of India // *Exp. Toxicol. Pathol.* – 2011. – Vol. 63, № 1-2. – P. 157-160.
33. Shang X., Tan Q., Liu R., Yu K., Li P., Zhao G.P. In vitro anti-Helicobacter pylori effects of medicinal mushroom extracts, with special emphasis on the Lion's Mane mushroom, Hericium erinaceus (higher Basidiomycetes) // *Int. J. Med. Mushrooms.* – 2013. – Vol. 15, № 2. – P. 165-174.
34. Shi M., Zhang Z., Yang Y. Antioxidant and immunoregulatory activity of Ganoderma lucidum polysaccharide (GLP) // *Carbohydr. Polym.* – 2013. – Vol. 95, № 1. – P. 200-206.
35. Smina T.P., De S., Devasagayam T.P., Adhikari S., Janardhanan K.K. Ganoderma lucidum total triterpenes prevent radiation-induced DNA damage and apoptosis in splenic lymphocytes in vitro // *Mutat. Res.* – 2011. – Vol. 726, № 2. – P. 188-194.
36. Smina T.P., Mathew J., Janardhanan K.K., Devasagayam T.P. Antioxidant activity and toxicity profile of total triterpenes isolated from Ganoderma lucidum (Fr.) P. Karst occurring in South India // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 32, № 3. – P. 438-446.
37. Srivastava K., Sampson H.A., Emala C.W. Sr., Li X.M. The anti-asthma herbal medicine ASHMI acutely inhibits airway smooth muscle contraction via prostaglandin E2 activation of EP2/EP4 receptors // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2013. – Vol. 305, № 12. – P. 1002-1010.
38. Sudheesh N.P., Ajith T.A., Ramnath V., Janardhanan K.K. Therapeutic potential of Ganoderma lucidum (Fr.) P. Karst. against the declined antioxidant status in the mitochondria of post-mitotic tissues of aged mice // *Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 29, № 3. – P. 406-412.
39. Teng B.S., Wang C.D., Zhang D., Wu J.S., Pan D., Pan L.F., Yang H.J., Zhou P. Hypoglycemic effect and mechanism of a proteoglycan from Ganoderma lucidum on streptozotocin-induced type 2 diabetic rats // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2012. – Vol. 16, № 2. – P. 166-175.
40. Wang F., Zhou Z., Ren X., Wang Y., Yang R., Luo J., Strappe P. Effect of Ganoderma lucidum spores intervention on glucose and lipid metabolism gene expression profiles in type 2 diabetic rats // *Lipids Health Dis.* – 2015. – Vol. 14, № 49. doi: 10.1186/s12944-015-0045-y.
41. Wang J., Yuan Y., Yue T. Immunostimulatory activities of β -D-glucan from Ganoderma lucidum // *Carbohydr. Polym.* – 2014. – Vol. 102. – P. 47-54.
42. Wang J., Zhang Y., Yuan Y., Yue T. Immunomodulatory of selenium nano-particles decorated by sulfated Ganoderma lucidum polysaccharides // *Food. Chem. Toxicol.* – 2014. – Vol. 68. – P. 183-189.
43. Wang S.H., Liang C.J., Weng Y.W., Chen Y.H., Hsu H.Y., Chien H.F., Tsai J.S., Tseng Y.C., Li C.Y., Chen Y.L. Ganoderma lucidum polysaccharides prevent platelet-derived growth factor-stimulated smooth muscle cell proliferation in vitro and neointimal hyperplasia in the endothelial-denuded artery in vivo // *J. Cell Physiol.* – 2012. – Vol. 227, № 8. – P. 3063-3071.
44. Wan-Mohtar W.A., Young L., Abbott G.M., Clements C., Harvey L.M., McNeil B. Antimicrobial properties and cytotoxicity of sulfated (1,3)- β -D-glucan from the mycelium of the mushroom Ganoderma lucidum // *J. Microbiol. Biotechnol.* – 2016. – Vol. 26, № 6. – P. 999-1010.
45. Weng C.J., Chau C.F., Yen G.C., Liao J.W., Chen D.H., Chen K.D. Inhibitory effects of ganoderma lucidum on tumorigenesis and metastasis of human hepatoma cells in cells and animal models // *J. Agric. Food Chem.* – 2009. – Vol. 57, № 11. – P. 5049-5057.
46. Yoon H.M., Jang K.J., Han M.S., Jeong J.W., Kim G.Y., Lee J.H., Choi Y.H. Ganoderma lucidum ethanol extract inhibits the inflammatory response by suppressing the NF- κ B and toll-like receptor pathways in lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglial cells // *Exp. Ther. Med.* – 2013. – Vol. 5, № 3. – P. 957-963.
47. Zhang J., Meng G., Zhai G., Yang Y., Zhao H., Jia L. Extraction, characterization and antioxidant activity of polysaccharides of spent mushroom compost of Ganoderma lucidum // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2016. – Vol. 82. – P. 432-439.

48. Zhao W., Jiang X., Deng W., Lai Y., Wu M., Zhang Z. Antioxidant activities of Ganoderma lucidum polysaccharides and their role on DNA damage in mice induced by cobalt-60 gamma-irradiation // Food. Chem. Toxicol. – 2012. – Vol. 50, № 2. – P. 303-309.

49. Zheng J., Yang B., Yu Y., Chen Q., Huang T., Li D. Ganoderma lucidum polysaccharides exert anti-hyperglycemic effect on streptozotocin-induced diabetic rats

through affecting β -cells. // Comb. Chem. High Throughput Screen. – 2012. – Vol. 15, № 7. – P. 542-550.

50. Zhong D., Wang H., Liu M., Li X., Huang M., Zhou H., Lin S., Lin Z., Yang B. Ganoderma lucidum polysaccharide peptide prevents renal ischemia reperfusion injury via counteracting oxidative stress // Sci. Rep. – 2015. – Vol. 5. – P. 16910.

Координаты для связи с авторами: Петрова Екатерина Сергеевна – научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточных механизмов терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины РАН, тел. +7-913-750-01-60, e-mail: ekato9@yandex.ru; Шварц Яков Шмульевич – главный научный сотрудник Новосибирского НИИ туберкулеза Минздрава России, тел. +7-913-953-79-18, e-mail: yshschwartz@mail.ru.

