

ВПЛИВ ДЕЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ГРИБІВ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ У ЕНТОМЕДИЦИНІ, НА ЗЛОЯКІСНІ КЛІТИНИ

Строкіна І.Г. <https://orcid.org/0000-0002-3873-1111>

Клименко Л.О. <https://orcid.org/0000-0002-0591-9265>

Національний медичний університет ім.О.О.Богомольця, Київ, Україна

irene-strokina@ukr.net

Актуальність. У дослідженнях останніх років зазначають зниження вірогідності виникнення злоякісних пухлин та метастазування завдяки протипухлинним властивостям лікарських грибів, антипроліферативну дію, апоптоз малігнізованих клітин, імуностимулюючий вплив. Лікарські гриби можуть збільшити ефективність традиційної хіміотерапії за рахунок радіопротекторної дії, зменшення токсичності та зниження резистентності до традиційної хіміотерапії при комбінованому застосуванні.

Ціль: Проаналізувати вплив *Ganoderma Lucidum*, *Fomitopsis pinicola*, *Ganoderma sinense*, *Fomitopsis officinalis*, *Polyporus melanopus*, *Taiwanofungus camphorates* та *Talaromyces purpureogenus* на злоякісні новоутворення та механізми такого впливу.

Матеріали та методи. Пошук джерел української та іноземної літератури для аналітичного огляду за ключовими словами *Ganoderma Lucidum*, *Fomitopsis pinicola*, *Ganoderma sinense*, *Fomitopsis officinalis*, *Polyporus melanopus*, *Taiwanofungus camphorate* та *Talaromyces purpureogenus* за допомогою медичної наукової баз Pubmed за період 1995-2023 роки.

Результати. *Ganoderma Lucidum* та *Taiwanofungus camphorate* чинили цитотоксичну, антипроліферативну дію та іноді викликав апоптоз деяких ліній злоякісних клітин. Стимуляція імунної відповіді є найбільш доведеним механізмом протипухлинної дії лікарських грибів, механізми антипроліферативної дії, зупинки клітинного циклу та апоптозу малігнізованих клітин під впливом лікарських грибів вивчені недостатньо. Ганодермова кислота, що міститься у *Ganoderma Lucidum* та *Ganoderma sinense*, убихінон 4 Ацетилантрохінонол В (4 AAQB) та Q0 у *Taiwanofungus camphorate* розглядаються як основа для нових протипухлинних препаратів.

Висновки. Препарати з *Ganoderma Lucidum* та *Taiwanofungus camphorates* (*Antrodia*) є перспективними для комбінованого застосування поруч з традиційною протипухлинною терапією а також окремо як профілактичні засоби, проте проблема потребує подальшого вивчення.

Ключові слова: *Ganoderma*, *Taiwanofungus*, *Antrodia*, новоутворення, апоптоз.

Актуальність. Гриби використовуються у ентомедині різних країн [1,2,3], особливо у Південно-Східній Азії [4,5]. У наш час деякі види лікарських грибів широко застосовуються населенням України як протипухлинний засіб у якості біодобавок вітчизняного та закордонного виробництва, при цьому використовуються як традиційні для України, наприклад, веселка, трутовик, так і більш екзотичні, такі як рейші (лінь чи), камфорний гриб та інші, проте наразі доцільність їх використання недостатньо вивчена та обґрунтована. При цьому повідомляється, що зазначені препарати не є лікарськими засобами, в той же час, виробники та продавці рекламують

деякі з них, як протипухлинні. Тому виникає закономірне питання щодо наукового обґрунтування протипухлинних властивостей біодобавок. Так, наприклад, препарат вінкамін, що зараз використовується як дієтична добавка у Сполучених Штатах [6] та ноотропний препарат [7], за останніми дослідженнями виявив ще й протипухлинні властивості [8]. Al-Rashed та ін. пропонують його застосування як безпечного протипухлинного засобу при раку легень [8]. Таким чином, не можна виключати, що деякі біодобавки можуть у майбутньому стати базою для створення ефективних протипухлинних препаратів. В останні роки з'явилися дослідження, які присвячені про-

типухлинній дії деяких грибів з ентомедини та дослідження механізмів такого впливу. Наприклад, зазначають зниження вірогідності виникнення злоякісних пухлин та метастазування завдяки їх протипухлинним властивостям [4,9,10,11], антипроліферативну дію [4, 12, 13], апоптоз малігнізованих клітин [4, 5, 14, 15, 16], імуностимулюючий вплив [4, 5, 11, 16, 17]. Дослідження проводилися на тваринах *in vivo* та клітинних лініях *in vitro*. Також існують клінічні дослідження з використанням рейші та камфорного гриба разом з традиційною протипухлинною терапією [5, 18].

Лікарські гриби можуть збільшити ефективність традиційної хіміотерапії за рахунок радіопротекторної дії, зменшення токсичності та зниження резистентності до традиційної хіміотерапії при комбінованому застосуванні [5, 18, 19, 20].

Не менше значущим є дослідження сигнальних шляхів апоптозу злоякісних клітин [14] під впливом лікарських грибів, що, можливо, у майбутньому дозволить знайти засоби викликати цілеспрямований апоптоз клітин новоутворень. У даному контексті є цікавими дані щодо специфічної дії *Talaromyces purpureogenus*, що мав цитотоксичну дію та спричинював апоптоз злоякісних клітин та не мав цитотоксичної дії на здорові клітини [21].

Для нашого дослідження ми вибрали наступні лікарські гриби: *Ganoderma Lucidum*, відомий під назвою рейші, або лін-чі, використовується медициною Китаю та Японії протягом століть [5]; *Fomitopsis pinicola*, *Ganoderma sinense*, *Fomitopsis officinalis*, *Polyporus melanopus*, які широко застосовуються у народній медицині населення Південно-Східній Азії як протипухлинні засоби; *Taiwanofungus camphorates*, синоніми *Antrodia camphorate*, *Ganoderma camphoratum*, *Antrodia cinnamomea*, камфорний гриб, протипухлинний засіб ентомедини країн Південно-Східної Азії, особливо о.Тайвань. *Antrodia cinnamomea* (камфорний гриб), *Ganoderma Lucidum* (рейші) та *Fomitopsis officinalis* (трутовик) продаються в Україні як біодобавки. До огляду також включено *Talaromyces purpureogenus*, що не використовуються у ен-

томедини, проте показав цікаві результати у дослідженнях.

Ціль: Проаналізувати вплив *Ganoderma Lucidum*, *Fomitopsis pinicola*, *Ganoderma sinense*, *Fomitopsis officinalis*, *Polyporus melanopus*, *Taiwanofungus camphorates* та *Talaromyces purpureogenus* на злоякісні новоутворення та механізми такого впливу, за допомогою аналітичного огляду української та іноземної літератури за період 1995–2023.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Пошук джерел української та іноземної літератури за ключовими словами *Ganoderma Lucidum*, *Fomitopsis pinicola*, *Ganoderma sinense*, *Fomitopsis officinalis*, *Polyporus melanopus*, *Taiwanofungus camphorate* та *Talaromyces purpureogenus* за допомогою медичної наукової баз Pubmed за період 1995–2023 роки. Відбиралися джерела з науково-обґрунтованими результатами експериментальних та клінічних досліджень, присвячені впливу зазначених грибів на злоякісні клітини та новоутворення.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ganoderma Lucidum (Рейші) містить різноманітні біологічно активні речовини: трипептиди, полісахариди, у тому числі β -глюкани, білки, амінокислоти, ферменти, вітаміни, флавоноїди, стероїди та мінерали [5]. Одним з найважливіших складових вважають ганодермову кислоту [22].

Ganoderma L. інгібує проліферацію та інвазію ракових клітин [4, 13], утворення нових кровоносних судин та запалення [4,23], зупиняє клітинний цикл злоякісних клітин [13], зменшує розмір пухлин [24]. Рейші здійснює цитотоксичний вплив на різні види злоякісних пухлин, у тому числі на клітинні лінії колоректальної карциноми людини HT-29, раку товстої кишки HCT116, де полісахариди *Ganoderma L.* індукували апоптоз [15, 23], клітинну лінію MDA-MB-231 раку молочної залози [14] Також є дані про апоптоз клітин лінії лейкемії людини HL-60 [12], раку легень [16], клітин раку простати людини PC-3 [13]. Спостерігали зни-

ження утворення простагландину E2 та збільшення утворення оксиду азоту у клітинах лінії карциноми товстої кишки людини HT-29 [23] при впливі препарату Ganoderma L.

Є повідомлення про зниження нефротоксичної дії протипухлинного хіміотерапевтичного препарату цисплатин у мишей при комбінованому застосуванні цисплатину з екстрактом Ganoderma L. [5], дані про радіопротекторну дію Ganoderma L [19].

Протипухлинні властивості гриба здійснюються завдяки цитотоксичній дії на злоякісні клітини, що у свою чергу, реалізується через стимуляцію імунної відповіді [4, 5, 11, 16, 17, 19] та апоптоз [4, 5, 12, 13, 14, 15, 16, 23].

Імунна відповідь починається зі стимуляції β -глюканами, які здійснюють цитотоксичний вплив не прямо, а опосередковано [5, 25]. β -глюкани здатні запускати широкий спектр імунних відповідей, в той же час не мають власних протипухлинних властивостей [25]. Chi-Fung Chan та ін. не знайшли безпосереднього цитотоксичних ефектів β -глюканів на клітинних лініях карциноми, саркоми, бластоми, β -глюкани не запускали жодного шляху апоптозу та не впливали прямо на теломеразу [25].

β -глюкани діють через декілька шляхів, в тому числі через систему комплементу [25], стимуляцію макрофагів, моноцитів, виділенням γ -інтерферону (IFN- γ) та фактору некрозу пухлин (TNF- α , tumor necrosis factor- α) та наступною стимуляцією B та T лімфоцитів, NK (natural killer) клітин [5, 25]. Загальновідомо, що цитотоксичні T лімфоцити та NK клітини здатні вводити до клітин-мішеней, якими можуть бути у тому числі і злоякісні, серинові протеази, які, в свою чергу, запускають механізм апоптоза. Окрім зазначеного, цитотоксичні T-лімфоцити несуть на своїй поверхні ліганди Fas (first apoptosis signal), що можуть приєднуватись до рецепторів смерті Fas на плазмалемі клітин-мішеней [26] та здатні ініціювати загибель клітин через активацію рецепторів смерті на поверхні клітин-мішеней. Через систему комплементу також можливий цитотоксичний вплив на злоякісні клітини [25]. Тобто, у кінці кожного зі шляхів стимуляції імунної відповіді, започаткованої β -глю-

канами, можливий апоптоз злоякісних клітин. Таке міркування суперечить Chi-Fung Chan та ін., якій стверджує, що β -глюкани не запускали жодного шляху апоптозу [25].

Існує ще один шлях апоптозу, що є прямим наслідком імунної відповіді – через TNF, якій утворювався в результаті стимуляції макрофагів та моноцитів [27]. TNF шлях є підтипом зовнішнього сигнального шляху апоптозу. TNF у якості ліганду зв'язується з зовнішньої частиною відповідного рецептора, TNFR1 (tumor necrosis factor receptor1), внутрішня частина рецептору називається доменом смерті (DD-death domain), DD однаковий для рецепторів смерті Fas, TNFR1. Після активації TNFR1 взаємодіє з адаптером FAD (Fas-associated DD-protein — білок, що взаємодіє з доменом смерті Fas-рецептора) або з адаптером TRADD (TNFR1-associated DD-protein — білок, що взаємодіє з доменом смерті TNFR1-рецептора). Подальший шлях через адаптер FAD призводить до активації каспаз через прокаспазу-8 та апоптозу. Шлях через адаптер TRADD може призвести до непрямой активації факторів транскрипції, що теоретично може дати результат, протилежний очікуваному – проліферацію замість апоптозу [26, 27, 28] Chi-Fung Chan та ін. спостерігали стимуляцію проліферації клітинної лінії моноцитарної лейкемії *in vitro* та зазначають про спірність використання β -глюканів у пацієнтів з лейкемією [25]. Не виключено, що така стимуляція відбулася саме завдяки шляху від взаємодії ліганду TNF з рецептором TNFR1 через адаптер TRADD. Однак Müller та ін. зазначають антипроліферативну дію та високу активність екстракту Ganoderma L. проти клітин лейкемії, лімфоми та множинної мієломи та рекомендують екстракт Ganoderma L. у якості нової додаткової терапії при лікуванні гематологічних злоякісних новоутворень [12]. Численні дослідження свідчать на користь протипухлинного ефекту Ganoderma L. саме через стимуляцію імунної відповіді [4, 5, 11, 16, 17, 19]. Слід зазначити також, що Chi-Fung Chan та ін. використовували чистий концентрований екстракт β -глюканів [25], в той же час, дані про антипухлинний ефект завдяки стимуляції імунитету були по-більшості отри-

мані при використанні препаратів *Ganoderma* L, які містять не тільки β -глюкани, а й тритерпеноїди, що є не менш важливими складовими *Ganoderma* L.

Внутрішній шлях апоптозу не має ризику активації факторів транскрипції. Саме про внутрішній, або мітохондріальний шлях апоптозу під впливом екстракту спор *Ganoderma* L., які містять тритерпеноїди, свідчать дослідження Jiao та ін. на клітинній лінії раку молочної залози MDA-MB-231, при цьому пригнічена проліферація, зменшений ріст клітин лінії корелював зі збільшенням експресії білка регулятора апоптозу BCL2 (BCL2 associated X), каспази-3 та каспази-9 [14]. Збільшена активність каспази-3 також спостерігалася на клітинах лінії карциноми товстої кишки людини HT-29 [23]. На користь внутрішнього шляху апоптозу також свідчать експресія проапоптичного Вах протеїну та зниження експресії антиапоптичних білків NF- κ B-regulated Bcl-2 та Bcl-xl. (NF- κ B - nuclear factor- κ B) у клітинах раку простати людини PC-3 [13].

Ендофітний гриб *Talaromyces purpureogenus* виявив специфічність антипроліферативної та цитотоксичної дії на клітинну лінію раку шийки матки HeLa, де він спричинював апоптоз та деполяризацію мембран мітохондрій, в той же час не виявлено цитотоксичності по відношенню до клітинної лінії ембріотичної нирки нормального ембріона людини [21]. *Talaromyces purpureogenus* є патогеном, що виробляє гепатоксин рубратоксин [29], проте завдяки зазначеному специфічному впливу гриб заслуговує на подальше дослідження та може бути у майбутньому основою препарату специфічної протипухлинної дії.

Fomitopsis pinicola (*Fomitopsis* p.), *Ganoderma sinense* (*Ganoderma* s.), *Fomitopsis officinalis* (*Fomitopsis* of.), *Polyporus melanopus* (*Polyporus* m.) та *Taiwanofungus camphoratus* (*Taiwanofungus* c.) широко застосовуються у народній медицині населення Південно-Східній Азії як протипухлинні засоби. *Fomitopsis* of. використовується в Україні як дієтична добавка Трутовик. У дослідженні Wu та ін. показано статистично вірогідне інгібування росту

клітинних ліній саркоми миші S-180, гепатоцелюлярної карциноми людини HepG2, аденокарциноми легень людини A549, раку товстої кишки людини HCT-116 та раку молочної залози людини MDA-MB-231 при застосуванні спиртових екстрактів *Fomitopsis* p., *Ganoderma* s., *Fomitopsis* of., *Polyporus* m. та *Taiwanofungus* c., при цьому найбільш значущим виявився вплив *Fomitopsis* p., якій показав протипухлинний ефект не тільки *in vitro*, а також *in vivo*, та стимулював апоптоз злоякісних клітин [20].

Збільшення експресії Apaf (Apoptotic peptidase activating factor) у дослідженнях Wu та ін. є ознакою внутрішнього механізму апоптозу, в той час як збільшення каспази-3 можливо як при внутрішньому, так і при зовнішньому шляху апоптозу. Комбіноване застосування *Fomitopsis* p. та цисплатину виявилось більш ефективним за монотерапію цисплатином [20].

Дослідження Lin та ін. показали незначний ефект *Ganoderma* s. на апоптоз клітин лінії гепатоцелюлярної карциноми людини HepG2, та в той же час значне пригнічення росту та проліферації HepG2 та зупинку клітинного циклу під впливом екстракту спор *Ganoderma* s. При цьому антипроліферативний вплив екстракту спор *Ganoderma* s. на нормальну клітинну лінію епітеліальних клітин печінки HL-7702, яка слугувала контролем, був незначний. Головною діючою речовиною вважають ганодермову кислоту (*Ganodermic acid*) [30]. Ганодермова кислота також вважається найбільш важливою діючою речовиною *Ganoderma* L. [22].

Taiwanofungus camphoratus (*Taiwanofungus* c.), синоніми *Antrodia camphorata* (*Antrodia* c.), *Ganoderma camphoratum*, камфорний гриб є ендеміком острова Тайвань, у природі росте тільки на ендемічному дереві *Cinnamomum kanehirai* Hayata на Тайвані [31]. Містить 162 терпеноїди, включаючи тритерпеноїди, меротерпеноїди, сесквітерпеноїди, дитерпеноїди та стероїди. Тритерпеноїди ергостанового типу (антцини) і меротерпеноїди (антрохіноноли) є характерними складовими *A. Camphorata* [31]. Також зазначають наступні важливі складові: *antcin* B, антродіоксоланон, антрокамфін B, жанкуєву кислоту [32] та ганодермову кислоту

[22]. Повідомляють про однакову ефективність *Taiwanofungus* с., що вирощений у приміщенні та у природних умовах [32]. В Україні препарат продається як дієтична добавка Антродія (червоний камфорний гриб *Antrodia Cinnamomea* (Camphorata) вітчизняного та закордонного виробництва.

Antrodia с. індукувала апоптоз клітинної лінії MDA-MB-231 раку молочної залози *in vitro* та у мишей *in vivo* [33], разом з її похідним коензимом Q_0 , препарати перешкоджали проліферації клітин гліобластоми GBM8401, їх міграції, інвазії, інгібували метастазування, індукували апоптоз та аутофагію [34]. У дослідженнях Yang та ін. *Antrodia camphorata* та коензим Q_0 сповільнювали ріст і пригнічували утворення колоній у клітинах гліобластоми (U87MG і GBM8401) [35]. При цьому коензим Q_0 індукував апоптоз шляхом активації каспази-3, розщеплення PARP (poly(ADP-ribose) polymerase) і порушення регуляції Bax і Bcl-2 в обох клітинних лініях (Bax є проапоптичним білком, Bcl-2 – антиапоптичним [36]), інгібував сигнальні шляхи PI3K/AKT/mTOR (35) (PI3K – phosphoinositide-3-kinase, AKT це Protein kinase B або PKB). PARP – ферменти, що приймають участь у репарації пошкодженої ДНК. Розщеплення PARP під впливом *Antrodia* с. має порушити процес репарації ДНК ракових клітин, що, у свою чергу, призведе до їх загибелі. Сигнальний шлях PI3K/AKT грає роль у онкогенезі. PKB/Akt опосередковує численні клітинні функції, включаючи ангіогенез, метаболізм, ріст, проліферацію, виживання, синтез білка, транскрипцію та апоптоз [37], повідомляють про значний внесок активації PI3K та PKB/Akt у онкогенез [37]. Таким чином, інгібування сигнального шляху PI3K/AKT під впливом *Antrodia camphorata* може мати протипухлинний вплив.

Повідомляють про зниження резистентності до традиційної хіміотерапії при комбінованому застосуванні її з камфорним грибом. При цьому, 4 Ацетилантрохінонol B (4 AAQB), убіхінон, виділений з *Taiwanofungus* с., пригнічував експресію судинного ендотеліального фактору росту A (VEGFA), міграцію та інвазію клітин та індукував зупинку

клітинного циклу та апоптоз клітинних ліній раку підшлункової залози людини MiaPaCa-2 та гемцитабін-(GEM)-резистентних клітин лінії MiaPaCa-2 (MiaPaCa-2GEMR). Гемцитабін (GEM) є типовим хіміотерапевтичним препаратом, який використовується для лікування раку підшлункової залози, але стійкість до GEM розвивається протягом декількох тижнів після хіміотерапії [18]. Chen та ін. повідомляє, що вплив 4-AAQB на клітинну лінію MiaPaCa-2^{GEMR0}, резистентну до гемцитабіну, знижує рівень антиапопточного білку Bcl-xL та значно підвищує рівень проапоптичного білка Bax у порівнянні з клітинами той же лінії, що не підлягали впливу 4-AAQB. Співвідношення між проапоптичним білком Bax та антиапоптичним Bcl-xL було підвищено на користь проапоптичного білку у обох клітинних ліній раку підшлункової залози людини, резистентної до гемцитабіну MiaPaCa-2^{GEMR0} та MiaPaCa-2 Фосфорилування PI3K та Akt було значно знижено у клітин лінії MiaPaCa-2 та MiaPaCa-2^{GEMR0} під впливом 4-AAQB у порівнянні з клітинами таких же ліній, але без впливу 4-AAQB. Таким чином, убіхінон 4-AAQB, виділений з *Taiwanofungus* с., знижує резистентність до гемцитабіну [18].

Лікарські гриби не можуть бути препаратами першої лінії проти злоякісних новоутворень, проте є перспективними у комбінації з традиційним протипухлинним лікуванням [5,18,20]. Таке поєднання може збільшити ефективність хіміо- та радіотерапії, збільшити дози та тривалість традиційного лікування. В той же час, клінічні дослідження поєднання лікарських грибів та традиційної протипухлинної терапії недостатні, проблема потребує подальшого вивчення.

Також результативним може бути застосування лікарських грибів для профілактики злоякісних новоутворень. Ми не знайшли клінічних досліджень, що присвячені саме профілактиці, проте дослідження людей, які наразі не є хворими на злоякісні новоутворення, але перебувають у зоні ризику, може бути цікавим. При цьому маркерами ефективності впливу можуть слугувати концентрація онкобілків.

При застосуванні лікарських грибів у яко-

сті біодобавок, що продаються в Україні, на наш погляд, бажано брати до уваги наступне. Лікарські гриби дуже чутливі до субстрату та умов вирощування, гриб, що вирощений на іншому субстраті або умовах, може мати інший склад та властивості. Наприклад, дані, наведені у наукових статтях отримані при вирощуванні лікарського гриба на одному субстраті, а біодобавка, що продається в Україні, на іншому. Особливо це відноситься до камфорного гриба. У науковій літературі відсутні джерела з порівнянням протипухлинних властивостей грибів, що вирощені на плантаціях у Китаї, які потім є сировиною для більшості біодобавок та ендемічним тайванським грибом. Також у базі Pubmed відсутні дослідження лікарських грибів, наявних у аптеках України у якості біодобавок.

Другим чинником, що може значно знизити ефективність навіть якісного лікарського гриба, є хітин, якій входить до клітинної стінки грибів та не розщеплюється ферментами шлунково-кишкового тракту людини та вищих тварин. Діючі речовини гриба мають бути звільнені з-під хітинової оболонки або шляхом її механічного руйнування або іншими засобами під час обробки сировини. За відсутності такої обробки ефективність дії буде мінімальною.

ВИСНОВКИ

Ganoderma Lucidum, *Fomitopsis pinicola*, *Ganoderma sinense*, *Taiwanofungus camphorates* (*Antrodia*) та *Talaromyces purpureogenus* мають протипухлинні властивості.

Діючі складові, що здійснюють протипухлинні властивості *Ganoderma Lucidum*, *Fomitopsis pinicola*, *Ganoderma sinense* та *Taiwanofungus camphorates* (*Antrodia*) є β -глюкани, гандерова кислота *Ganoderma Lucidum* та *Ganoderma sinense*, убіхінон 4 Ацетилантрохінонол В (4 AAQB) та Q_0 *Taiwanofungus camphorates* (*Antrodia*). Доведені механізми протипухлинної дії β -глюканів, що здійснюються через активацію імунної відповіді. Механізми апоптозу завдяки дії гандерової кислоти, убіхінону 4 Ацетилантрохінонол В (4 AAQB) та Q_0 вивчені недостатньо. Також не-

достатніми є клінічні дослідження зазначених лікарських грибів.

Подальше експериментальне вивчення лікарських грибів та *Talaromyces purpureogenus* відкриває можливості створення нових протипухлинних препаратів на основі їх діючих речовин, у тому числі зі специфічною дією проти злоякісних клітин без впливу на здорові клітини. Такі дослідження також є перспективними для вивчення механізмів апоптозу малігнізованих клітин.

Препарати з лікарських грибів є перспективними для комбінованого застосування поруч з традиційною протипухлинною терапією а також окремо як профілактичні засоби.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Solek P, Shemedyuk N, Shemedyuk A, Dudzinska E, Koziorowski M. Risk of wild fungi treatment failure: *Phallus impudicus*-induced telomere damage triggers p21/p53 and p16-dependent cell cycle arrest and may contribute to male fertility reduction in vitro. *Ecotoxicology and Environmental Safety* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Jan 30];209:111782. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2020.111782.
2. Pranskuniene Z, Dauliute R, Pranskunas A, Bernatoniene J. Ethnopharmaceutical knowledge in Samogitia region of Lithuania: where old traditions overlap with modern medicine. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*. 2018 Nov 20;14(1):70. DOI: 10.1186/s13002-018-0268-x
3. Bhambri A, Srivastava M, Mahale VG, Mahale S, Karn SK. Mushrooms as Potential Sources of Active Metabolites and Medicines. *Frontiers in Microbiology*. 2022 Apr 26;13:837266. DOI: 10.3389/fmicb.2022.837266
4. Sohretoglu D, Huang S. *Ganoderma lucidum*

- Polysaccharides as An Anti-cancer Agent. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2018 Aug 21;18(5):667–74. DOI: 10.2174/1871520617666171113121246.
5. Ahmad MF. *Ganoderma lucidum*: A rational pharmacological approach to surmount cancer. *Journal of Ethnopharmacology*. 2020 Oct;260:113047. DOI: 10.1016/j.jep.2020.113047.
 6. Vincamine [Internet]. Wikipedia. 2023 [cited 2023 Nov 13]. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Vincamine>.
 7. Osadchy A.I. [Vincamin –time-proven efficacy and safety of treatment of patients with cerebrovascular diseases]. *Ukrainsky medichny chasopys*. 2020; Mar 3;135(1): 45-47. [in Ukrainian]. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.135.171851.
 8. Al-Rashed S, Baker A, Ahmad SS, Syed A, Bahkali AH, Elgorban AM, et al. Vincamine, a safe natural alkaloid, represents a novel anticancer agent. *Bioorganic Chemistry*. 2021 Feb;107:104626. DOI: 10.1016/j.bioorg.2021.104626.
 9. Valverde ME, Hernández-Pérez T, Paredes-López O. Edible Mushrooms: Improving Human Health and Promoting Quality Life. *International Journal of Microbiology* [Internet]. 2015;2015:1–14. DOI: 10.1155/2015/376387.
 10. Patel S, Goyal A. Recent developments in mushrooms as anti-cancer therapeutics: a review. *3 Biotech* [Internet]. 2011 Nov 25 [cited 2019 Nov 16];2(1):1–15. DOI: 10.1007/s13205-011-0036-2.
 11. Wasser SP. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2002 Nov 1;60(3):258–74. DOI: 10.1007/s00253-002-1076-7.
 12. Müller CI, Kumagai T, O’Kelly J, Seeram NP, Heber D, Koeffler HP. *Ganoderma lucidum* causes apoptosis in leukemia, lymphoma and multiple myeloma cells. *Leukemia Research*. 2006 Jul;30(7):841–8. DOI: 10.1016/j.leukres.2005.12.004.
 13. Jiang J, Slivova V, Valachovicova T, Harvey K, Sliva D. *Ganoderma lucidum* inhibits proliferation and induces apoptosis in human prostate cancer cells PC-Intertational Journal of Oncology. 2004;24(5):1093-1099. Available on: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15067330/>
 14. Jiao C, Chen W, Tan X, Liang H, Li J, Yun H, et al. *Ganoderma lucidum* spore oil induces apoptosis of breast cancer cells in vitro and in vivo by activating caspase-3 and caspase-9. *Journal of Ethnopharmacology*. 2020 Jan;247:112256. DOI: 10.1016/j.jep.2019.112256.
 15. Pan H, Wang Y, Na K, Wang Y, Wang L, Li Z, et al. Autophagic flux disruption contributes to *Ganoderma lucidum* polysaccharide-induced apoptosis in human colorectal cancer cells via MAPK/ERK activation. *Cell Death & Disease* [Internet]. 2019 Jun 11 [cited 2023 May 10];10(6):1–18. DOI: 10.1038/s41419-019-1653-7.
 16. Gill BS, Navgeet, Kumar S. *Ganoderma lucidum* targeting lung cancer signaling: A review. *Tumor Biology*. 2017 Jun;39(6):101042831770743. DOI: 10.1177/1010428317707437.
 17. Gao Y, Zhou S, Jiang W, Huang M, Dai X. Effects of Ganopoly (a *Ganoderma lucidum* Polysaccharide Extract) on the Immune Functions in Advanced-Stage Cancer Patients. *Immunological Investigations*. 2003 Jan;32(3):201–15. DOI: 10.1081/imm-120022979.
 18. Chen YY, Chen SY, Li TJ, Lin TW, Chen CC, Yen GC. 4 Acetylanthroquinonol B enhances cell death and inhibits autophagy by downregulating the PI3K/Akt/MDR1 pathway in gemcitabine resistant pancreatic cancer cells. *Oncology Letters*. 2022 Feb 18;23(4). DOI: 10.3892/ol.2022.13248.
 19. Chen W, Hau D, Lee SS. Effects of *Ganoderma Lucidum* and Krestin on Cellular Immunocompetence in γ -Ray-irradiated Mice. *The American Journal of Chinese Medicine*. 1995 Jan 1;23(01):71–80. DOI: 10.1142/S0192415X95000109.
 20. Wu HT, Lu FH, Su YC, Ou HY, Hung HC, Wu JS, et al. In Vivo and In Vitro Anti-Tumor Effects of Fungal Extracts. *Molecules*. 2014 Feb 21;19(2):2546–56. DOI: 10.3390/molecules19022546
 21. Kumari M, Taritla S, Sharma A, Jayabaskaran C. Antiproliferative and Antioxidative Bioactive Compounds in Extracts of Marine-Derived Endophytic Fungus *Talaromyces purpureogenus*.

- Frontiers in Microbiology. 2018 Aug 3;9:1777. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01777
22. Jia Y, Li Y, Shang H, Luo Y, Tian Y. Ganoderic Acid A and Its Amide Derivatives as Potential Anti-Cancer Agents by Regulating the p53-MDM2 Pathway: Synthesis and Biological Evaluation. *Molecules* (Basel, Switzerland) [Internet]. 2023 Mar 4 [cited 2023 Oct 20];28(5):2374. DOI: 10.3390/molecules28052374
 23. Hong K, Dunn DM, Shen C, Pence BC. Effects of ganoderma lucidum on apoptotic and anti-inflammatory function in HT-29 human colonic carcinoma cells. *Phytotherapy Research*. 2004 Sep 1;18(9):768–70. DOI: 10.1002/ptr.1495
 24. Guo C, Guo D, Fang L, Sang T, Wu J, Guo C, et al. Ganoderma lucidum polysaccharide modulates gut microbiota and immune cell function to inhibit inflammation and tumorigenesis in colon. *Carbohydrate Polymers*. 2021 Sep;267:118231. DOI: 10.1016/j.carbpol.2021.118231
 25. Chan GCF, Chan WK, Sze DMY. The effects of β -glucan on human immune and cancer cells. *Journal of Hematology & Oncology* [Internet]. 2009 Jun 10 [cited 2020 Jan 24];2(1). DOI: 10.1186/1756-8722-2-25
 26. Головна сторінка [Internet]. Wikipedia. 2018. Available on: <https://uk.wikipedia.org/wiki/Апоптоз>.
 27. Wikipedia Contributors. Apoptosis [Internet]. Wikipedia. Wikimedia Foundation; 2019. Available on: <https://en.wikipedia.org/wiki/Apoptosis>
 28. Adler EM. Making Life or Death Choices with CBP. *Science's STKE*. 2007 Apr 17;2007(382). DOI: 10.1126/stke.3822007tw132
 29. Talaromyces [Internet]. Wikipedia. 2022 [cited 2023 Nov 13]. Available on: <https://uk.wikipedia.org/wiki/Talaromyces>
 30. Lin W, Gu L, Zhu LY, Zhou S, Lian D, Xu Y, et al. Extract of Ganoderma sinensis spores induces cell cycle arrest of hepatoma cell via endoplasmic reticulum stress. *Pharmaceutical Biology*. 2021 Jan 1;59(1):702–12. DOI: 10.1080/13880209.2021.1931354
 31. Kuang Y, Li B, Wang Z, Qiao X, Ye M. Terpenoids from the medicinal mushroom Antrodia camphorata: chemistry and medicinal potential. *Natural Product Reports*. 2021;38(1):83–102. DOI: 10.1039/d0np00023j
 32. Taiwanofungus camphoratus [Internet]. Wikipedia. 2023 [cited 2023 Nov 13]. Available on: https://en.wikipedia.org/wiki/Taiwanofungus_camphoratus
 33. Hseu YC, Chen SC, Chen HC, Liao JW, Yang HL. Antrodia camphorata inhibits proliferation of human breast cancer cells in vitro and in vivo. *Food and Chemical Toxicology*. 2008 Aug 1;46(8):2680–88. DOI: 10.1016/j.fct.2008.04.036
 34. Yang H, Chang YH, Pandey S, Bhat AA, Vadivalagan C, Lin KY, et al. Antrodia camphorata and coenzyme Q 0, a novel quinone derivative of Antrodia camphorata, impede HIF-1 α and epithelial-mesenchymal transition/metastasis in human glioblastoma cells. *Environmental Toxicology*. 2023 Mar 22;38(7):1548–64. DOI: 10.1002/tox.23785
 35. Yang HL, Tsai CH, Shrestha S, Lee CC, Liao JW, Hseu YC. Coenzyme Q0, a novel quinone derivative of Antrodia camphorata, induces ROS-mediated cytotoxic autophagy and apoptosis against human glioblastoma cells in vitro and in vivo. *Food and Chemical Toxicology*. 2021 Sep;155:112384. DOI: 10.1016/j.fct.2021.112384.
 36. Hardwick JM, Soane L. Multiple Functions of BCL-2 Family Proteins. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2013 Feb 1;5(2):a008722–2. DOI: 10.1101/cshperspect.a008722.
 37. Hemmings BA, Restuccia DF. PI3K-PKB/Akt Pathway. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2012 Sep 1;4(9):a011189–9. DOI: 10.1101/cshperspect.a011189.

Article history:**Received:** 17.11.2023**Revision requested:** 20.11.2023**Revision received:** 17.02.2024**Accepted:** 25.03.2024**Published:** 30.03.2024

THE INFLUENCE OF SOME MEDICINAL MUSHROOMS USED IN ETHNIC MEDICINE ON MALIGNANT CELLS

Strokina I.G., Klymenko L.O.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

irene-strokina@ukr.net

Background. In recent years, studies have noted a decrease in the probability of the occurrence of malignant tumors and metastasis due to the antitumor properties of medicinal mushrooms, antiproliferative effect, apoptosis of malignant cells, immunostimulating effect. Medicinal mushrooms can increase the effectiveness of traditional chemotherapy due to the radioprotective effect, reduce toxicity and reduce resistance to traditional chemotherapy when used in combination.

Aim: To analyze the influence of *Ganoderma Lcidum*, *Fomitopsis pinicola*, *Ganoderma sinense*, *Fomitopsis officinalis*, *Polyporus melanopus*, *Taiwanofungus camphorates* and *Talaromyces purpureogenus* on malignant neoplasms and the mechanisms of such an influence.

Materials and methods. Search for sources of Ukrainian and foreign literature for an analytical review by key words *Ganoderma Lcidum*, *Fomitopsis pinicola*, *Ganoderma sinense*, *Fomitopsis officinalis*, *Polyporus melanopus*, *Taiwanofungus camphorate* and *Talaromyces purpureogenus* with the help of the Pubmed medical scientific database for the period 1995-2023.

Results. *Ganoderma Lcidum* and *Taiwanofungus camphorate* exerted cytotoxic, antiproliferative effects and sometimes induced apoptosis of some malignant cell lines. Stimulation of the immune response is the most proven mechanism of antitumor action of medicinal mushrooms, the mechanisms of antiproliferative action, cell cycle arrest and apoptosis of malignant cells under the influence of medicinal mushrooms have not been sufficiently studied. *Ganoderma acid* contained in *Ganoderma Lcidum* and *Ganoderma sinense*, ubiquinone 4 Acetylanthroquinonol B (4 AAQB) and Q0 in *Taiwanofungus camphorate* are considered as the basis for new anticancer drugs.

Conclusion. Preparations from *Ganoderma Lcidum* and *Taiwanofungus camphorates* (*Antrodia*) are promising for combined use together with traditional antitumor therapy and separately as a prophylactic agent, however, the problem needs further study.

Key words: *Ganoderma*, *Taiwanofungus*, *Antrodia*, neoplasms, apoptosis.