

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ГРИБОВ – ИСТОЧНИК ИННОВАЦИЙ В МЕДИЦИНЕ

Семёнова Е.В.¹, Тюменцева В.Р.¹, Козубенко А.А.¹, Чеботок В.В.¹, Борисовская И.В.²

¹ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, e-mail: maluzhenko@gmail.com;

² ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород

Грибы являются перспективным источником биологически активных веществ, используемых в медицине. Поиск и обнаружение метаболитов грибов является на сегодняшний день проблемой медицинской биотехнологии. Наиболее важным эффектом этих соединений является их способность снижать побочные эффекты при радио- или химиотерапии. Онкология является одной из прогрессирующих угроз человеческой жизни, в связи с чем поиск соединений с противоопухолевой активностью приобретает актуальность, тем не менее необходимы фундаментальные исследования, чтобы использовать их ценное терапевтическое действие. Полисахариды грибов являются основным источником противоопухолевого действия, и все парентеральные формы успешно используются в клинической терапии, наряду с тем что некоторые из них могут быть также эффективны и при пероральном приёме. Значительными фармакологическими эффектами и физиологическими свойствами грибов являются поддержание гомеостаза и регуляция биоритмов, повышение иммунитета, также их используют как источник гиполипидемических, противовирусных, антибактериальных, противовоспалительных, противогрибковых, гепатопротекторных, антидиабетических, антитромботических и гипотензивных субстратов. Основными исследуемыми представителями являются *Paecilomyces tenuipes*, *Ganoderma lucidum*, *Coriolus versicolor*, *Lentinula edodes*, *Agaricus brasiliensis*, *Cordyceps sinensis*, *Grifola frondosa*, *Hericium erinaceus*, *Podaxis pistillaris*.

Ключевые слова: маитаке, грибы, антибиотики, фармация, тритерпены, противоопухолевые грибы.

BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS OF MUSHROOMS - A SOURCE OF INNOVATIONS IN MEDICINE

Semenova E.V.¹, Tumentseva V.R.¹, Kozubenko A.A.¹, Chebotok V.V.¹, Borisovskaya I.V.²

¹ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko Ministry of Health of Russian Federation, Voronezh, e-mail: maluzhenko@gmail.com;

² Belgorod National Research University, Belgorod

Mushrooms are a promising source of biologically active substances used in medicine. Search and detection of mushroom metabolites is today a problem of medical biotechnology. The most important effect of these compounds is their ability to reduce side effects during radiotherapy or chemotherapy. Oncology is one of the progressive threats to human life, and therefore the search for compounds with antitumor activity is gaining relevance, nevertheless, fundamental research is needed to use their valuable therapeutic effect. Mushroom polysaccharides are the main source of antitumor activity and all parenteral forms have been successfully used in clinical therapy, along with the fact that some of them can also be effective when taken orally. Significant pharmacological effects and physiological properties of fungi are the maintenance of homeostasis and the regulation of biorhythms, increased immunity, they are also used as a source of lipid-lowering, antiviral, antibacterial, anti-inflammatory, antifungal, hepatoprotective, antidiabetic, antithrombotic and hypotensive substrates. The main representatives studied are *Paecilomyces tenuipes*, *Ganoderma lucidum*, *Coriolus versicolor*, *Lentinula edodes*, *Agaricus brasiliensis*, *Cordyceps sinensis*, *Grifola frondosa*, *Hericium erinaceus*, *Podaxis pistillaris*.

Keywords: maitake, fungi, antibiotics, pharmacy, triterpenes, anti-tumor mushrooms.

Растения традиционно использовались в качестве источника большинства биологически активных веществ, и поэтому такие растительные лекарственные средства составляют важную часть традиционной и доказательной медицины во всем мире. Широкое использование грибов в качестве лекарств было очень долгое время ограничено азиатскими странами. В настоящее время лекарственные грибы в основном используются в качестве

пищевых добавок или функциональных продуктов питания. Тем не менее они могут стать настоящими представителями традиционной или доказательной медицины [1].

В клинической практике широко применяются гризеофульвин, пенициллины, циклоспорины, производные эрголина, которые являются представителями грибов, несмотря на то что высшие базидиомицеты являются обширным ресурсом для получения биологически активных соединений, полезных с терапевтической точки зрения. Современные научные исследования лекарственных грибов расширились в геометрической прогрессии в течение последних двух десятилетий, и научные исследования показывают, что соединения, производные грибов, функционируют в системе человека [1; 2]. Даже среди известных видов доля хорошо изученных грибов очень мала. Опыт этномедицинского использования грибов, экологическая потребность грибов в производстве биоактивных вторичных метаболитов и улучшенные возможности для генетического, фармакологического и химического анализа позволяют нам предположить, что грибы имеют большой потенциал для успешного внедрения их в клиническую практику [3].

Наиболее важными видами грибов являются *Paecilomyces tenuipes*, *Ganoderma lucidum*, *Coriolus versicolor*, *Lentinula edodes*, *Agaricus brasiliensis*, *Cordyceps sinensis*, *Grifola frondosa*, *Hericium erinaceus* и некоторые другие. Благодаря широкому традиционному использованию данных представителей доступна обширная информация о деятельности *in vitro*, способах действия и эффектах в анализах на животных. Однако также не хватает исследований, изучающих взаимосвязь «структура-активность», возможные токсикологические риски при использовании грибов и их метаболитов, клинических испытаний, критериев качества, установленных методов их контроля [4].

Глюкан и полисахариды, полученные из грибов, проявляют иммуномодулирующую активность. Способность этих соединений усиливать или подавлять иммунный ответ зависит от ряда факторов, таких как дозировка, путь введения, время и частота введения, механизм действия. Исследование показало, что некоторые метаболиты грибов усиливают врожденный и приобретенный иммунитет. В частности, активируют многие виды иммунных клеток: цитотоксические макрофаги, моноциты, нейтрофилы, природные клетки-киллеры, дендритные клетки и химические мессенджеры, интерлейкины, интерферон, колониестимулирующие факторы, которые запускают реакции комплемента. Их также можно рассматривать как мультицитокиновые индукторы, способные индуцировать экспрессию генов различных иммуномодулирующих цитокинов и рецепторов цитокинов. Лимфоциты, регулирующие выработку антител (β -клетки) и опосредованную клетками цитотоксичность (Т-клетки), также стимулируются [5; 6].

Основными преимуществами использования биологически активных соединений грибов являются:

- большинство грибов искусственно выращены, что гарантирует правильную идентификацию. Способность выращивать грибы в виде мицелия в ферментерах, в контролируемых условиях с последующим улучшением чистоты продукта - это важный критерий в тенденции развития лекарственных грибов;
- грибы имеют вегетативное размножение, таким образом, мицелий может храниться в течение длительного времени, а генетическая и биохимическая последовательность может быть проверена с течением времени.

В связи с вышеизложенным целью нашей работы является обобщение литературных данных о перспективах использования различных видов грибов в фармации и биотехнологии.

Материал и методы исследования

Объектами настоящего исследования являются грибы, в частности: виды *Ganoderma*, *Polyporaceae*, *Maitake*, *Podaxis pistillaris* грибы родов, *Lentinula* (шиитакэ), *Cordyceps*. Исследование проводилось с помощью поисково-информационных (eLibrary, PubMed, CyberLeninka, ResearchGate) и библиотечных баз данных.

Результаты исследования и их обсуждение

Грибы нуждаются в антибактериальных и противогрибковых соединениях, чтобы выжить в их естественной среде. Поэтому неудивительно, что антимикробные соединения с более или менее сильной активностью могут быть выделены из многих грибов и что они могут быть полезны для человека [7]. Но до сих пор на рынке в качестве антибиотиков присутствуют только соединения из микроскопических грибов.

Грибы обладают антимикробной активностью благодаря входящим в их состав биологически активным веществам. Аппланоксидная кислота А (2а), выделенная из *Ganoderma annulare* (Fr.) Gilbn., проявляет слабую противогрибковую активность против трихофитоновых ментагрофитов [8]. Стероиды, такие как 5а-эргоста-7,22-диен-3b-ол (3) или 5,8-эпидиокси-5а, 8а-эргоста-6,22-диен-3b-ол (4), выделенные из *Ganoderma applanatum* (Pers.), оказались слабо активными в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [9; 10]. Щавелевая кислота является одним из агентов, ответственных за антимикробный эффект *Lentinula edodes* (Berk.) Pegler против *S. aureus* и других бактерий [11]. Этанольные мицеллы из *L. Edodes* проявляют антипротозойную активность против *Paramecium caudatum* [12]. Антимикробная активность *Podaxis pistillaris* (L.: Pers.) Morse, используемого в некоторых частях Йемена для лечения пелёночного дерматита у детей и в Южной Африке против солнечного ожога [13], вызвана эпикоразинами

[14]. Эти факторы относятся к группе эпилитиопиперазин-2,5-дионов, важного класса биологически активных грибковых метаболитов [13].

Особый интерес представляют соединения, проявляющие активность в отношении мультирезистентных бактериальных штаммов. Европейской *Ganoderma species Ganoderma pfeifferi* Bres. произведены новые сесквитерпеноидные гидрохиноны, названные ганомицины [15], они ингибируют рост метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* и других бактерий. Кроме того, мы обнаружили, что метаболиты этого гриба ингибируют рост микроорганизмов, ответственных за проблемы с кожей (*Pityrosporum ovale*, *Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium acnes*).

Противоопухолевая активность грибов. Онкология занимает одну из лидирующих позиций смертности в связи с заболеваниями. Опыт стран Азии и Восточной Европы показывает, что шляпные грибы могут играть важную роль в профилактике и лечении рака. Грибы содержат огромный источник новых мощных биофармацевтических соединений. Противоопухолевая активность достигается за счёт полисахаридных и полисахаридно-белковых метаболитов грибов посредством стимулирования защитных механизмов организма [16; 17]. В составе плодовых тел грибов содержатся различные биоактивные соединения, в частности бета-глюканы; они имеют бета-связи (от 1 до > 3) в главной цепи глюкана и дополнительные точки бета-ветвления (от 1 до > 6), которые необходимы для их биологического действия [18]. Глюканы с высокой молекулярной массой оказываются более эффективными, чем глюканы с низкой молекулярной массой. Препараты активируют эффекторные клетки, такие как макрофаги, Т-лимфоциты и НК-клетки, чтобы секретировать цитокины TNF- α , IFN- γ , IL-1 β и т.д., являющиеся антипролиферативными. Они индуцируют апоптоз и дифференцировку в опухолевых клетках. Существуют доказательства того, что b-d-глюканы индуцируют биологический ответ, связываясь с рецептором мембранного комплемента типа 3 (CR3, альфа-Mb2 интегрин или CD11b / CD18) на иммунных эффекторных клетках [19].

Ганодерные кислоты - это класс тритерпенов, обнаруженных в грибах *Ganoderma (reishi)*. Было обнаружено, что ганодерная А и В кислоты обладают биологической активностью, включая гепатопротекцию, противоопухолевые эффекты и ингибирование 5-альфа-редуктазы [20]. В химическом составе гриба майтаке преобладают щелочные металлы калий, магний, кальций, рибофлавин, эргокальциферол, никотиновая кислота, клетчатка и аминокислоты. Бета-глюкан, преобладающий в грибах семейства *Polyporaceae*, был выделен в качестве белок-связывающего полисахаридного соединения для усиления иммунитета. Профилактика рака является одним из предполагаемых применений метаболита гриба майтаке. Считается, что майтаке оказывает свое влияние благодаря своей способности

активировать различные эффекторные клетки, такие как макрофаги, природные клетки-киллеры, Т-клетки, интерлейкин-1 и супероксидные анионы, которые обладают противораковой активностью [21]. Недавние исследования в Новой Зеландии показывают, что комбинация метаболитов *Reishi* и *Cordyceps* оказала благотворное влияние на качество жизни у некоторых пациентов с онкологией на последних стадиях. Исследователи полагают, что смесь активных ингредиентов из разных грибов усиливает иммунный ответ, предоставляя множественные стимулы для естественной защиты организма [22]. *Cordyceps sinensis* повышает клеточный иммунитет, обладает способностью бескислородной очистки от радикалов и поддерживает клеточные биоэнергетические системы.

Химическая модификация производится для улучшения биологической селективности и активности полисахаридов и их клинических свойств, делая их водорастворимыми. Основными процедурами, используемыми для модификации, являются окислительно-восстановительный гидролиз, формолиз и карбоксиметилирование. Большинство клинических данных об иммуностимулирующей активности получены в отношении полисахаридов лентинана, крестина и шизофиллана, но полисахариды некоторых других перспективных лекарственных грибов также показывают хорошие результаты. Полисахариды грибов предотвращают онкогенез, проявляют прямую противоопухолевую активность против различных аллогенных и сингенных опухолей и, как полагают, предотвращают метастазирование опухолей. Полисахариды грибов не воздействуют непосредственно на раковые клетки, но оказывают противоопухолевое действие, активируя различные иммунные реакции у пациентов. Противоопухолевое действие полисахаридов требует интактного компонента Т-клеток; их активность опосредована тимус-зависимым иммунным механизмом. Практическое применение грибов зависит не только от биологических свойств, но и от биотехнологической доступности. *Piptoporus betulinus* традиционно использовался в Богемии для лечения рака прямой кишки и заболеваний желудка [23]. Он также известен как грибок «ледяного человека», который был обнаружен в 1991 году при археологических раскопках, в останках человека, проживавшего в бронзовом веке, который носил плодоносящие тела *P. betulinus*, прикрепленные к его одежде во время своего путешествия по Альпам. В Восточной Европе использовались плодовые тела *I. obliquus* как народное лекарство от рака и болезней желудка с XVI или XVII века. Тритерпены и пероксиды эргостерола также способствуют противораковой активности. Меланиновый комплекс *I. obliquus* обладает высоким антиоксидантным и генозащитным действием на катализируемое пероксидазой окисление аминодифенилов.

Лентинан из *L. edodes*, шизофиллан из *S. commune*, MD-фракция из *Grifola frondosa*, полисахарид-пептид и полисахарид-К, полученные из мицелия *Trametes versicolor*, успешно

прошли I, II, III стадию клинических испытаний при исследовании лечения рака желудка, пищевода, носоглотки, толстой кишки, прямой кишки и легких. Полисахарид-К подавляет иммуносупрессию, связанную с хирургическим вмешательством и длительной химиотерапией. Данные метаболиты используются в качестве дополнения к стандартным методам лечения, таким как хирургическое вмешательство, лучевая терапия и химиотерапия. Применение лентинана (парентерально 0,5–1,0 мг лентинана в день, внутривенно) в дополнение к химиотерапии привело к увеличению времени выживания, восстановлению иммунологических показателей и улучшению качества жизни у пациентов с раком желудка, раком толстой кишки и другими карциномами в сравнении с пациентами, которым проводили только химиотерапию. В рандомизированном многоцентровом исследовании с участием 89 больных раком желудка среднее время выживания в группе иммунохимиотерапии (химиотерапия и лентинан 2 мг в неделю внутривенно) было 189 дней, а в контрольной группе (только химиотерапия) 109 дней [24]. В другом исследовании пациентов с запущенным колоректальным раком средняя продолжительность жизни составляла 200 дней в группе, получавшей лентинан (2 мг в неделю, 23 пациента), и 94 дня в контрольной группе. В контролируемом рандомизированном исследовании 130 пациентов получали шизофиллан внутримышечно 40 мг в неделю с 14-го дня, всего 1134 мг в дополнение к применению митомицина, после хирургического удаления всей опухоли. Медиана выживаемости через 5 лет составила 72,2% в группе шизофиллана и 61,9% в контрольной группе (134 пациента, только химиотерапия). Шизофиллан не влиял на время выживания, когда опухолевая ткань не могла быть удалена полностью. В рандомизированном контролируемом исследовании с 462 пациентами с колоректальным раком с лечебной резекцией ПСК давали перорально в течение менее 3 лет после митомицина С (внутривенно в день операции и 1 день после) и 5-фторурацила (перорально в течение 5 месяцев). В сравнении с контрольной группой было обнаружено увеличение кривой выживаемости без рецидивов в группе ПСК. Было проведено контролируемое клиническое исследование полисахарид-пептида у 485 больных раком, контрольная группа из 211 пациентов с раком желудочно-кишечного тракта и лёгких. При применении 3 г полисахарид-пептида в день перорально в течение 30 дней побочные эффекты от обычной терапии (рак пищевода: лучевая терапия Со 60-гамма-лучом, ДТ 65–70 Гр в течение 6–7 месяцев) значительно уменьшились. PSP повысила выживаемость пациентов с раком пищевода на 11%. Иммуностимулирующий эффект лентинана был также исследован у пациентов со СПИДом. В исследовании II фазы 107 ВИЧ-положительных пациентов лечились диданозином (400 мг в день, каждые 6 недель). После этого 88 пациентов получали дополнительно 2 мг лентинана в неделю внутривенно в течение 24–80 недель, пациенты

контрольной группы получали только диданозин. В отличие от контрольной группы наблюдалось значительное увеличение числа клеток CD4⁺ через 38 недель. Производилось исследование эффективности комбинаций MD-фракции и целого порошка *G. frondosa* для лечения пациентов в возрастном диапазоне от 22 до 57 лет на II–IV стадиях рака. Регресс рака или значительное улучшение симптомов наблюдалось у 58,3% пациентов с раком печени, у 68,8% пациентов с раком молочной железы и у 62,5% пациентов с раком легких. Исследование показало, что у пациентов с лейкемией, раком желудка и раком головного мозга наблюдается улучшение на 10–20%. Фракция MD, по-видимому, подавляет прогрессирование рака и, в первую очередь, оказывает свое влияние посредством стимуляции активности NK-клеток. Ни одно из этих соединений не проявляет каких-либо значительных побочных эффектов [25].

Заключение

Результаты анализа, полученные в ходе структурированного исследования библиографических баз данных рецензируемой исследовательской литературы, позволили прийти к выводу, что благодаря стратегическому совершенствованию методов скрининга и идентификации грибов по-прежнему являются потенциальным ресурсом для новых лекарственных средств. Метаболиты грибов продемонстрировали широкий спектр биологической активности, что позволяет удовлетворять многие важные потребности в медицине. Были также изучены данные клинических испытаний фармацевтических компаний, которые приобрели либо лицензировали биологически активные соединения грибов для клинических исследований или испытаний. Данные результаты важны ввиду отсутствия химиотерапевтических агентов некоторых форм злокачественного рака, а именно: отрицательный к эстрогену рецептор рака молочной железы человека, мезотелиома, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, лимфома Ходжкина, безнадежная астроцитомы. Таким образом, данное исследование показало перспективы использования биологически активных соединений грибов в медицине.

Список литературы

1. Вишневецкий М.В. Лекарственные грибы. Большая энциклопедия. М.: Эксмо, 2014. 400 с.
2. Харкевич Д.А. Фармакология с общей рецептурой: учебник. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 464 с.
3. Ganeshpurkar A., Rai G., Jain A.P. Medicinal mushrooms: towards a new horizon. *Pharmacogn Rev.* 2010. V.4. no. 8. P. 127-135.

4. Lindequist U., Niedermeyer T.H., Jülich W.D. The pharmacological potential of mushrooms. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* 2005. V. 2. no. 3. P. 285-299.
5. Аляутдин Р.Н. Фармакология. Ultra light: учебное пособие. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 592 с.
6. Ли Юй, Бао Хайин, Широких А., Широких И., Егошина Т., Кириллов Д. Лекарственные грибы в традиционной китайской медицине и современных биотехнологиях / Под ред. Сысуев В.А. Киров: изд. О-Краткое, 2009. 320 с.
7. Debasmita Chatterjee, Satadal Das, Dipankar Halder. Therapeutic applications of mushrooms and its compositional analysis by high throughput screening techniques. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.* 2019. V. 10. no. 8. P. 3508-3518.
8. Chen Zhao, Chunchen Zhang, Zheng Xing, Zeeshan Ahmad, Jing-Song Li, Ming-Wei Chang. Pharmacological effects of natural ganoderma and its extracts on neurological diseases: a comprehensive review. *International Journal of Biological Macromolecules.* 2019. V. 121. no. 9. P. 1160-1178.
9. Переведенцева Л.Г., Егошина Т.Л., Стороженко В.Г. Противоопухолевое действие и химический состав погруженной биомассы *Hericium erinaceus* // Изучение грибов в биогеоценозах: сб. материалов V Междунар. конференции (Пермь, 7-13 сентября 2009 г.). Пермь: Перм. гос. пед. ун-т, 2009. С. 7–10.
10. Jaya Singh, Saurabh Gupta, Sonam Malviya, and Bharti Ahrwar. In-vitro evaluation of antimicrobial activity of ganoderma lucidum. *International Journal of Advanced Research.* 2014. V. 2. no. 6. P. 460-466.
11. Kwak A.M., Lee I.K., Lee S.Y., Yun B.S., Kang H.W. Oxalic acid from lentinula edodes culture filtrate: antimicrobial activity on phytopathogenic bacteria and qualitative and quantitative analyses. *Mycobiology.* 2016. V. 44. no. 4. P. 338-342.
12. Sanjay Mishra, Singh R.B. Biotechnological significance of mushroom: an overview. *Science International.* 2015. V. 3. no. 1. P. 1-6.
13. Wang X., Li Y., Zhang X., Lai D., Zhou L. Structural diversity and biological activities of the cyclodipeptides from fungi. *Molecules.* 2017. V. 22. no. 12. P. 2026.
14. Jang S.H., Cho S.W., Yoon H.M., Jang K.J., Song C.H., Kim C.H. Hepatoprotective evaluation of ganoderma lucidum pharmacopuncture: in vivo studies of ethanol-induced acute liver injury. *J. Pharmacopuncture.* 2014. V. 17. no. 3. P. 16-24.
15. Martínez-Montemayor M.M., Ling T., Suárez-Arroyo I.J., Ortiz-Soto G., Santiago-Negrón C.L., Lacourt-Ventura M.Y., Valentín-Acevedo A., Lang W.H., Rivas F. Identification of biologically active ganoderma lucidum compounds and synthesis of improved derivatives that confer anti-cancer activities in vitro. *Front Pharmacol.* 2019. V. 10. no. 10. P.115.

16. Вышковский Г.Л. Регистр лекарственных средств России РЛС Энциклопедия Лекарств. 25-й вып. М.: ВЕДАНТА, 2017. 1288 с.
17. Balandaykin M.E., Zmitrovich I.V. Review on chaga medicinal mushroom, *inonotus obliquus* (higher basidiomycetes): realm of medicinal applications and approaches on estimating its resource potential. *International journal of medicinal mushrooms*. 2015. V. 17. no. 2. P. 95-104.
18. Phillips F.C., Jensen G.S., Showman L., Tonda R., Horst G., Levine R. Particulate and solubilized β -glucan and non- β -glucan fractions of *Euglena gracilis* induce pro-and anti-inflammatory innate immune cell responses and exhibit antioxidant properties. *Journal of inflammation research*. 2019. V.12. no. 10. P. 49-64.
19. Delattre Cedric, Fenoradosoa Taratra Andrée, Michaud Philippe. Galactans: an overview of their most important sourcing and applications as natural polysaccharides. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 2011. V.54. no. 6. P. 1075-1092.
20. Bryant J.M., Bouchard M., Haque A. Anticancer activity of ganoderic acid dm: current status and future perspective. *Journal of clinical & cellular immunology*. 2017. V.8. no. 6. P. 535.
21. Roldan-Deamicis A., Alonso E., Brie B., Braico DA., Balogh GA. Maitake Pro4X has anti-cancer activity and prevents oncogenesis in BALBc mice. *Cancer medicine*. 2016. V.5. no. 9. P. 2427-2441.
22. Vetvicka V., Vannucci L., Sima P., Richter J. Beta Glucan: Supplement or Drug? From Laboratory to Clinical Trials. *Molecules*. 2019. V.24. no. 7. P. 1251.
23. Thi Nhu Ngoc L., Oh Y.K., Lee Y.J., Lee Y.C. Effects of *sparassis crispa* in medical therapeutics: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of molecular sciences*. 2018. V.19. no. 5. P. 1487.
24. Rathee Sushila, Rathee Dharmender, Rathee Deepti, Kumar Vikash, Rathee Permender. Mushrooms as therapeutic agents. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2012. V.22. no. 2. P. 459-474.
25. Mitomi T., Tsuchiya S., Iijima N., Aso K., Suzuki K., Nishiyama K. Randomized, controlled study on adjuvant immune chemotherapy with PSK in curatively resected colorectal cancer. *Diseases of the colon and rectum*. 1992. V.35. no. 2. P. 123–130.