

# Огляд наукових досліджень з питання можливості використання грибів роду *Ganoderma* для зменшення проявів алергічних реакцій.



**Пухлік С.М.**

Доктор медичних наук, професор, зав.кафедри оториноларингології Одеського національного медичного університету, Голова обласного товариства оториноларингологів і Голова Одеської асоціації алергологів.



До препаратів, що впливають на симптоми запалення і контролюють перебіг захворювань алергічного і неалергічного генезу, відносяться антигістамінні засоби. Аналогічними властивостями володіють і речовини природного походження, чия ефективність і безпека доведена століттями.

Найбільший масив дослідження речовин, виділених з макроміцетів роду *Ganoderma*, спрямований на вивчення їх протипухлинної активності. У зв'язку з цим, досліджень протиалергічної активності мало, і, в більшості, вони проведені *in vitro* або на модельних тваринах. У даних дослідженнях вивчали або багатокomпонентні екстракти, або суміш сполук однієї природи: полісахаридів, тритерпеноїдів. У статті проаналізовані дані доступної наукової літератури та дискусійні моменти, що стосуються досвіду застосування макроміцетів у клінічній практиці, а також деякі основні характеристики **нового препарату Астмаган**, на основі макроміцетів роду *Ganoderma*. Вважаю, що це дозволить більш диференційовано підходити до вибору оптимальної схеми комплексної терапії при алергічному риніті.

Гриби є головним невикористаним джерелом біологічно активних речовин для створення фармацевтичної продукції. Використання грибів роду *Ganoderma* в лікарських цілях сходить до народної медицини Китаю і Японії і налічує понад 2000 років.

**Трутовик лакований** або **Ганодерма лакована** (також можливі назви Линчжи або Рейша) (лат. *Ganoderma lucidum*) - гриб роду Ганодерма (*Ganoderma*), в даний час включається в сімейство *Polyporaceae*<sup>[1]</sup>.

У Китаї і Кореї гриб відомий як «лин-чжи» (Гриб / трава безсмертя), в Японії цей гриб найбільш відомий під іменами «Рейс» (гриб духовної сили) і «маннентаке» (десятитисячорічний гриб)<sup>[2]</sup>. В інших країнах препарати з цього гриба (настоянки, екстракти, сухі екстракти в капсулах) зустрічаються і продаються під назвою «Лінчжі», «Лінч» і «рейши».

**Трутовик лакований** – сапрофіт, руйнівник деревини (викликає білу гниль). Зустрічається майже у всіх країнах світу біля основи ослаблених і тих, хто гине дерев, а також на мертвій деревині листяних порід, дуже рідко на деревині хвойних.



Зростання культури *Ganoderma lucidum*

**Гриб *Ganoderma lucidum*** один з відомих базидіальних грибів, який використовується в лікувальних цілях більше двох тисяч років народами Південно-Східної Азії. Лінчжі згадується в багатьох стародавніх китайських медичних книгах: «Травник Шень Нуна» (Шень Нунь Бень Цао Цинь), «Компендіум лікарських речовин» та інш.<sup>[3,4]</sup>

Монографія (Бень Цао Гань Му) описує Лінчжі, як «верхні» ліки, що означає – найдорожчий, подарований небесами засіб від хвороб. Також в книгах детально описувалися характеристики, методи застосування і лікувальні дії Лінчжі: "... запах не різкий, смак злегка гіркий, призначений для усунення переповнення в грудях, збільшення ци (енергії) серця, харчування середньої частини тіла, зміцнення пам'яті"<sup>[5]</sup>. Ліки на основі Лінчжі розширюють коронарну артерію серця, збагачують кров киснем, усувають ішемічну хворобу серця (ІХС), запобігають інфаркту міокарда, нормалізують серцеву діяльність<sup>[6]</sup>. Його застосовували при різноманітних захворюваннях, в тому числі бронхіальній астмі, неврастенії, гастриті, хворобах печінки<sup>[7,8,9,10]</sup>. У Китаї цей гриб активно використовують при лікуванні всіх видів алергії<sup>[11,12,13]</sup>.

Інтенсивні дослідження *Ganoderma lucidum* протягом останніх десятиліть показали, що біологічно активні речовини, що виділяються з цього гриба, надають імуномодулюючу, протипухлинну, протівірусну, антибіотичну, гіполіпідемічну, гіпоглікемічну, гепатопротекторну, генопротекторну, протизапальну, протиалергенну, антиоксидантну дію, здатні регулювати роботу серцево-судинної, дихальної та нервової систем<sup>[2,7,14,15,16]</sup>.

Найбільш важливими біологічно активними сполуками, виділеними з цього гриба, є полісахариди і трітерпени. Практично всі профілактичні і терапевтичні ефекти, відомі у трутовика лакованого, виявлені саме у цих двох груп з'єднань. Численні сучасні наукові дослідження підтвердили широкий спектр фармакологічних властивостей даних грибів<sup>[17]</sup>. Плодові тіла *G. lucidum* традиційно використовувалися в якості протизапальних засобів для лікування астми або алергії<sup>[18]</sup>.

### Клінічні дослідження.

- У подвійному сліпому дослідженні 91 пацієнт з помірно-тяжкою персистою астмою, протягом 4 тижнів отримували терапію преднізоном або препаратом, який містив *Ganoderma lucidum*, в порівнянні з терапією преднізоном. У цьому дослідженні автори прийшли до висновку, що протиастматичне лікування *Ganoderma lucidum* виявилось безпечним і ефективними альтернативними ліками для лікування астми. На відміну від преднізону, ASHMI не чинив шкідливого впливу на функцію надниркових залоз і справляв позитивний вплив на баланс лімфоцитів Th1 і Th2 (про систему Th1 і Th2 написано нижче).<sup>[19]</sup>
- У дослідженнях з вивчення безпеки, переносимості та імунологічних ефектів додаткового введення препарату, що містить *Ganoderma lucidum* до стандартної терапії кортикостероїдами у дітей 5-14 років з персистою астмою з або без алергічного риніту в Китаї. Результати показали, що препарат, що містить *Ganoderma lucidum*, був безпечним і добре переносився дітьми. Як і очікувалося, як в контрольній групі (тільки кортикостероїди), так і в групу з додатковим препаратом, який містить *Ganoderma lucidum*, значно покращилися клінічні симптоми. Проте, поліпшення показників симптомів було вище в групі, що приймала додатково препарат із вмісткістю *Ganoderma lucidum*, ніж в групі стандартної терапії, особливо що стосується симптоматики риніту. Крім того, ця група показала значно більше зниження загального IgE в сироватці ( $p < 0,05$ ) і еозинофільного катіонного білка в сироватці ( $p < 0,05$ ), а також більш високий рівень IFN- $\gamma$  в сироватці ( $p < 0,001$ ) після 3 місяців лікування в порівнянні зі стандартною терапією.<sup>[20]</sup>

### Вплив на тучні клітини.

#### *Роль тучних клітин в алергічних процесах:*

Вивільнення гістаміну з тучних клітин викликається підвищеною концентрацією іонізованого кальцію в цитоплазмі. Цей кальцій може бути отриманий з внутрішньо- або позаклітинних джерел в залежності від умов. При наявності екзогенного кальцію імунологічний подразник підвищує проникність клітинної мембрани до катіонів, відкриваючи в мембрані кальцієві канали. Потім приплив іонів кальцію із зовнішнього середовища ініціює процес вивільнення гістаміну. При відсутності зовнішнього джерела кальцію подразник (в даному випадку антиген зв'язався з IgE на поверхні гладкої клітини) мобілізує пов'язані з клітинною мембраною запаси іонів кальцію. З огляду на центральну роль іона кальцію в механізмі вивільнення, фактори, які модулюють гомеостаз кальцію, можуть чітко регулювати процеси вивільнення гістаміну тучними клітинами. Було припущено, що ряд антиалергічних препаратів може пригнічувати вивільнення гістаміну, впливаючи безпосередньо на механізм переміщення кальцію з позаклітинного середовища в цитозоль.

Активізація мембрани тучних клітин може включати відкриття неактивного каналу, який зазвичай містить помітну кількість пов'язаного кальцію. Позаклітинний кальцій (якщо він є) потім потрапляє в канал, витісняє пов'язаний іон в цитозоль і, таким чином, викликає секрецію. За відсутності екзогенного кальцію імунологічний стимул змщує іон безпосередньо шляхом локального обурення клітинних мембран. Таким чином, інгібуючі сполуки повинні запобігати відтоку кальцію з каналу в цитозоль, а не контролювати приплив в канал з позаклітинного середовища<sup>[21]</sup>.

#### *Вплив екстрактів та окремих сполучень, які виділені з *G. lucidum* на тучні клітини:*

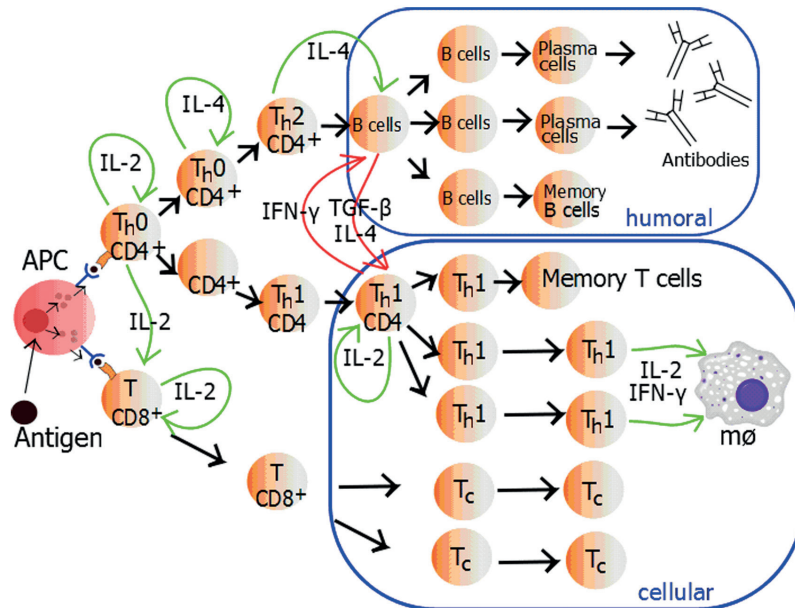
- Деякі речовини з *G. lucidum* можуть впливати на тучні клітини<sup>[22]</sup> Так водний екстракт плодового тіла мав інгібуючу активність щодо вивільнення гістаміну з тучних клітин очередини щура, індукованого поєднанням 48/80<sup>[23]</sup> або реакцією антиген (яєчний альбумін) – антитіло. Дане дослідження проводилося з використанням модельних ліній морських свинок і щурів.
- Хлороформний екстракт з культуральної рідини *G. lucidum* значно пригнічував вивільнення гістаміну з тучних клітин очередини щура, індукованих A-23187 і поєднанням 48/80<sup>[24]</sup>. В даному дослідженні було додатково вивчено і механізм пригнічуючої активності щодо вивільнення гістаміну з тучних клітин.

#### *Вплив екстрактів і окремих з'єднань, виділених з *G. lucidum* на систему Th1 / Th2:*

Алергія є прикладом опосередкованої гістаміном імунної відповіді, пов'язаної з активністю стовбурових клітин. При дослідженні протиалергічних лікарських засобів слід враховувати природні захисні механізми організму або причинні фактори, які є зміщенням цитокінів групи Th1 в бік цитокінів групи Th2, що лежить в основі алергічних реакцій, що викликаються гістаміном<sup>[25]</sup>.

Цитокіни є гормональними месенджерами, відповідальними за більшість біологічних ефектів в імунній системі, таких як клітинний імунітет і реакції алергічного типу. Хоча їх багато, цитокіни можна функціонально розділити на дві групи<sup>[26]</sup>:

- Th1-клітини в основному беруть участь в клітинно-опосередкованих імунних реакціях і зазвичай експропріують інтерферон-3 (IFN- $\gamma$ ) і інтерлейкін-2 (IL-2).
- Th2-клітини беруть участь в гуморальних імунних реакціях і зазвичай продукують GM-CSF, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13 і хемокіни, що відбуваються з макрофагів. Взаєморегуляція між імунними станами Th1 і Th2 відбувається за рахунок цитокінінів, в першу чергу за рахунок IL-2 і IL-4.



Мал 1. Роль цитокінів у регуляції клітинної (Th1) і гуморальної (Th2) імунних відповідей.

Вважається, що організм перебуває в «збалансованому» імунному стані, коли протягом 24 годин відбувається постійний рух між імунними станами Th1 і Th2. **Ці дві ланки імунної системи взаємно інгібують одна одну.** Таким чином, оптимальний сценарій полягає в тому, що люди повинні виробляти добре збалансовану відповідь Th1 (протівірусна, антибактеріальна і антипаразитарна активність) і Th2 (про-запальна активність), що підходить для імунної системи. Такі фактори, як стрес і хімічний вплив, послаблюють здатність нашого організму захищатись не через послаблення клітинної імунної відповіді (Th1 – здатність організму розпізнавати і знищувати чужорідні тіла), а через хронічне підвищення гуморальної імунної відповіді (Th2), прозапальний стан, який зазвичай повторюється в випадках локального загоєння ран або опосередкованого гістаміном алергічної відповіді [27].

Коли хронічне підвищення гуморальної імунної відповіді продовжується, це називається «зрушення Th1 до Th2». При зрушенні Th1 до Th2 паттерн цитокінів переходить від антивірусного, антибактеріального і антипаразитарного паттерна (Th1) до паттерну запального відновлення (Th2), але не повертається до стану Th1 протягом 12 годин. Ця хронічно підвищена прозапальна імунна відповідь називається імунним станом Th2. Опосередковані гістаміном алергічні реакції - це тривалі зрушення Th1-Th2. З цієї причини алергії вважаються «станом Th2». До тих пір, поки зрушення триває, симптоми, викликані такими «станами Th2», мало полегшуються. Недавні клінічні дослідження показали, що широке використання грибів в щоденному раціоні харчування здатне збалансувати імунний стан Th1 і Th2, таким чином звертаючи «зрушення Th1 до Th2» [27].

Попередньо, в численних дослідженнях було переконливо показано, що полісахариди виділені з грибів роду *Ganoderma* неспецифічно активують імунну відповідь типу Th1.

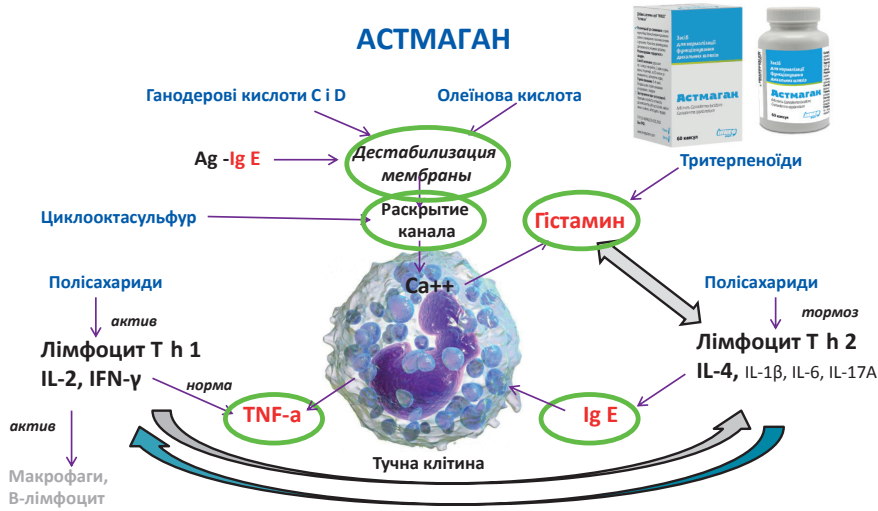
• Вивчення полісахаридів *G. lucidum* на синтез різних цитокінів колективом авторів зі Словенії [28]. Результати показали, що полісахариди з *G. lucidum* індукували помірну або високу кількість запальних цитокінів (Th1). Полісахариди клітинної стінки були сильнішими індукторами запальних цитокінів, в той час як полісахариди виділені з культуральної рідини продемонстрували більш високу здатність модулювати цитокінову відповідь на індуковану IONO + PMA продукцію IL-17. Результати показують, що полісахариди *G. lucidum* підсилюють відповідь Th1 при високих рівнях IFN-γ і IL-2 і демонструють низький або

нульовий вплив на вироблення IL-4. Аналогічна картина спостерігалася у регуляторного цитокіну IL-10. Всі випробувані фракції полісахаридів індукували вироблення IL-17 при різних рівнях концентрації.

- Клінічне дослідження препарату Ganopoly®, заснованого на полісахаридах *G. lucidum*, було проведено на пацієнтах з різною стадією раку. Хоча метою цього дослідження було вивчення імуностимулюючого ефекту полісахаридів *G. lucidum* і ефективності використання Ganopoly® як препарату підтримки, були виявлені загальні ефекти, які вказують на перемикання систем Th1 / Th2. Так було показано, що використання полісахаридів *G. lucidum* підвищує вміст в плазмі крові IL-2, IL-6 і IFN-γ і знижує концентрацію IL-1 і TNF-α [29].
- Так само було показано, що трітерпеноїди *Ganoderma tsugae* придушували секрецію IL-4 і IL-5, але не впливали на Th1 цитокіни IL-2 і інтерферон (IFN) -γ. А полісахариди цього гриба не впливали на секрецію IL-4 і IL-5, значно пригнічували секрецію IFNγ, але при цьому посилювали IL-2 при цих високих дозах [30].
- Про зміцнення Th1 імунітету у модельних мишей під впливом полісахаридів *G. lucidum* так само повідомляє і Z. Liu [31].
- Про значне зниження секреції TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-17A і IL-4 під впливом полісахаридів *G. lucidum* так само повідомляється в публікації [32].

В цілому, деякі автори вказують на те, що активація Th1 в ряді випадків пов'язана з активацією членів суперсемеїства рецепторів інтерлейкіну-1 / Toll (Toll-подібних рецепторів) різними патоген-асоційованими молекулярними паттернами (ПАМП) [33]. Відомо, що вони роблять сильний ад'ювантний ефект на імунні відповіді. До таких ПАМП відносяться олігодезоксінуклеотиди, що містять неметильовані мотиви CpG [34], бактеріальні та грибіні ліпополісахариди [35] і невеликі інтерферуючі РНК [36]. У цьому більш пізньому випадку цей ефект, очевидно, опосередкований як індукцією IFN через активацію дцРНК-залежної протеїнкінази PKR, так і незалежно від відповіді IFN шляхом активації фактора транскрипції інтерферону-регуляторного фактора 3 (IRF3) [37].

Всі вище перераховані ПАМП містяться в різних препаратах, заснованих на біомасі *G. lucidum*, здатні не специфічно активувати імунну відповідь системи Th1, що призводить відповідно до зниження активності Th2 системи, пов'язаної з алергічними реакціями.



Мал 2. Механізм дії *Ganoderma*.

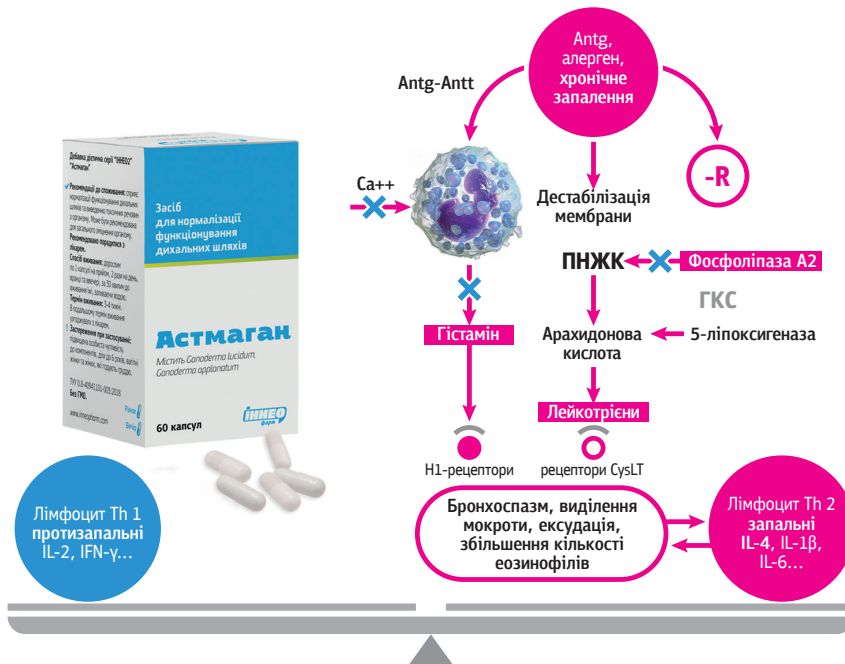
Місцеві та системні протизапальні препарати, які використовувались в даний час, мають серйозні недоліки, так вони можуть пригнічувати гіпофізарно-наднирковозалозну функцію, небезпечно порушувати баланс рідини / електролітів і викликати небажані зміни в структурі шкіри, а інгібітори простагландіну, отримані з саліцилової кислоти, можуть викликати сильне подразнення шлунку<sup>[38]</sup>.

Таким чином, *Ganoderma lucidum*, як імунно-нутрицевтичний продукт, може відігравати важливу роль в лікуванні алергічних реакцій, опосередкованих гістаміном. *Ganoderma lucidum* є ефективним засобом для відновлення нормального балансу між

імунними станами цитокінів TH1 і TH2 у пацієнтів з гістамін-опосередкованими алергічними реакціями.

Той факт, що кількість хворих на алергічні захворювання дихальної системи подвоюється кожні 10 років і сьогодні становить до 25-30% населення розвинених країн світу, ставить перед вченими-медиками і фармакологами завдання з пошуку ефективних засобів профілактики і лікування цієї патології.

Вважаю, що наведена інформація про механізми дії *Ganoderma lucidum* у формі препарату Астмаган є досить переконливою для можливого використання при лікуванні алергічного риніту.



Мал 3. Схема дії Астмагану.

### Література

- Wasser S. P., Coates P., Blackman M., Cragg G., Levine M., Moss J., White J. Encyclopedia of Dietary Supplements. New York: Marcel Dekker; 2005. Reshi or Lingzhi (*Ganoderma lucidum*) pp. 680–90.
- McMeekin D. The perception of *Ganoderma lucidum* in Chinese and Western culture. Mycologist. 2005;18:165–9.
- Zhu Y. P. Chinese Materia Medica. Singapore: Harwood Academic Publishers; 1998.
- Zhu X. L., Chen A. F., Lin Z. B. *Ganoderma lucidum* polysaccharides enhance the function of immunological effector cells in immunosuppressed mice. J Ethnopharmacol. 2007;111:219–26. [PubMed]
- The State Pharmacopoeia Commission of P. R. China. State Pharmacopoeia Commission of the People's Republic of China. Beijing, China: Chemical Industry Press; 2000.
- Wachter-Galor S., Buswell J. A., Tomlinson B., Berzie I. F. F. Lingzhi polyporphous fungus. In: Herbal and Traditional Medicine: Molecular Aspects of Health. New York: Marcel Dekker Inc; 2004. pp. 179–228.
- Chang S. T., Buswell J. A. Safety, quality control and regulatory aspects relating to mushroom nutraceuticals. Proc. 6th Intl. Conf. Mushroom Biology and Mushroom Products. 2008:188–95. GAMU GmbH, Krefeld, Germany.
- Du M., Wang C., Hu X. C., Zhao G. Positive effect of selenium on the immune regulation activity of lingzhi or reshi medicinal mushroom, *Ganoderma lucidum* (W. Curt.: Fr.) P. Karst. (Aphyllophoromycetidae), proteins in vitro. Int J Med Mushrooms. 2008;10:337–44.
- 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;13:985–7. [PubMed]
- Bao X., Liu C., Fang J., Li X. Structural and immunological studies of a major polysaccharide from spores of *Ganoderma lucidum* (Fr.) Karst. Carbohydr Res. 2001;332:67–74. [PubMed]
- Gao Y., Zhou S. Cancer prevention and treatment by *Ganoderma*, a mushroom with medicinal properties. Food Rev Int. 2009;19:275–325.
- Lin S. C. Beijing, China: Chinese Agricultural Press; Medicinal Fungi of China-Production and Products Development; 2000.
- Zhang W., Tang Y. J. A novel three-stage light irradiation strategy in the submerged fermentation of medicinal mushroom *Ganoderma lucidum* for the efficient production of ganoderic acid and *Ganoderma* polysaccharides. Biotechnol Prog. 2008;24:1249–61. [PubMed]
- Zhao J. D., Zhang X. Q. Importance, distribution and taxonomy of *Ganodemataceae* in China. Proceedings of Contributed Symposium, 8th International Mycological Congress, Vancouver, 1994 August 14–21.
- Wen H., Kang S., Song Y., Song Y., Sang S. H., Park S. Differentiation of cultivation sources of *Ganoderma lucidum* by a NMR-based metabolomics approach. Phytochem Anal. 2010;21:73–9. [PubMed]
- Bara P. 2013. Int J Med Mush 2013; 15.
- Martin P. The Use of *Ganoderma lucidum*. In: The Management of Histamine-Mediated Allergic Responses. Townsend Letter for Doctors and Patients Consolidated Press; Seattle, Washington, 2006; 26–30.
- Wen, M.C., Journal of Allergy and Clinical Immunology 116 (3):517-524.
- Li, X.M. 2009. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 9(2): 161–167.
- White JR, Pearce FL. 1982. Immunology. 46
- Zhou, Sh. Int. J. Med. Mushrooms 2002; 4
- Gao, Y. 2005. Immunological investigations. 32(5). 201-215.
- Tasaka, K. 1988. Agents and Actions. 25
- Berker, M. 2017. Allergies-AT cells perspective in the era beyond the TH1/TH2 paradigm. Clinical Immunology. 174. 73-85
- Osagawa et al., 2005 - Romagnani, 2000
- Prasad AS. 2009. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 12: 646-52
- Habjancic, J., (2015). New biotechnology. 32 (1), 85-95.
- Gao, Y. 2005. Immunological investigations. 32(5). 201-215.
- Chen, M. L. 2015. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine
- Liu, Z., 2016. Carbohydrate polymers. 142, 141-148.
- Wei, B., 2018. Journal of immunology research, 2018
- Degols, G., 2007. Biochimie. 89(6-7), 831-835
- A. Kato. BMC Immunol. 4 (2003) 8.
- S.I. Hashimoto. Blood 96 (2000) 2206e2214.; Y.L. Lin. Mol. Pharmacol. 70 (2006) 637- 644.
- S.P. Persinger. RNA 10 (2004) 12-18.27
- C.A. Sledz. Biochem. Soc. Trans. 32 (2004) 952-956
- Calder P. Immunonutrition. BMJ 2003; 327:117-8.