

# LEKOVITA SVOJSTVA SUBSTANCI KOJE SE NALAZE U VIŠIM

## BASIDIOMYCETES PEČURKAMA: TRENUTNE PERSPEKTIVE (PREGLED)

Solomon P. Wasser i Alexander L. Weis

Medjunarodni Centar za Kriptogamske biljke i gljive, Institut Evolucije, Univerzitet Haifa, Haifa, 31905, Israel; Medjunarodni Myko Biologije, Inc., 14785 Omicron Dr. Suite 104, San Antonio, TX, 78245, USA; M.G. Kholodny Institute Botanike, Nationalna Akademija Nauka Ukrajine, Tereshchenkivska 2, Kiev, 252001, Ukrajina

**REZIME:** Ova studija objašnjava neke od skoro izolovanim i identifikovanih substanci kod Viših Basidiomycetes pečuraka koje pokazuju obećavajuća antitumorno, imunomodulativno, kardiovaskularno i antihiperholesterolemijsko, antivirusno, antibakterijsko, antiparazitsko, hepatoprotektivno, i antidijabetsko dejstva. Lekovite pečurke imaju dugu istoriju u narodnoj medicini. Pečurke koje se koriste protiv raka stomaka, jednjaka, pluća i dr. Poznate su u Kini, Rusiji, Japanu i Koreji, kao i SAD i Kanadi. Postoje oko 200 vrsti pečuraka za koje je utvrđeno da poseduju sposobnost sprečavanja rasta različitih vrsta tumora. Međutim, većina antitumornih substanci kod pečuraka nije jasno definisana. Kod lekovitih pečuraka je izolovano nekoliko antitumornih polisaharida, kao što su hetero- $\beta$ -glukani i njihovi Proteinski kompleksi (na pr. Xyloglukani, i asidni  $\beta$ -glukan koji sadrži uronsku Kiselinu), kao i dijetetska vlakna, lektini i terpenoidi. U Japanu, Rusiji, Kini i SAD, razvijeno je nekoliko različitih polisaharidskih antitumornih agenata iz plodova, myceliuma i medijuma kulture raznih lekovitih pečuraka. (LENTINUS EDODES, GANODERMA LUCIDUM, SCHIZOPHYLLUM COMMUNE, TRAMETES VERSICOLOR, INONOTUS OBLIQUUS, i FLAMINULINA VELUTIPES) Čelijske komponente kao i sekundarni metaboliti velikog broja pečurki pokazali su određena dejstva na imunosistem domaćina i stoga mogu biti korisni u lečenju raznih nivoa i oblika bolesti. Prezentovane informacije u ovoj studiji korisne su za proučavanje i razumevanje bogatih tradicija upotrebe lekovitih pečuraka u kulturama i medicini Istoka i Zapada.

**KLJUČNE REČI:** dijetetska vlakna, viši Basidiomyceti, imunomodulativni efekat, imunopotencijatori, lektini, Lekovite pečurke, polisaharidi, terpenoidi, antitumorne substance.

**SKRAĆENICE:** BRM: biološki rispons modifikator; BSC: holesterol seruma krvi; HMGCoA reduktaza: 3-Hidroxy-3-metil-glutaril-koenzim A reduktaza; i.p.: intraperitonealni metod; p.o.: oralni Metod; VLDL: vrlo niski lipoproteini gustine

### UVOD

Više Basidiomycetne pečurke se u narodnoj medicini koriste u celom svetu još iz prastarih vremena. (Lukas i dr. 1957; V. Wasson i R. Wasson, 1957, R. Wasson, 1968; Ying i dr. 1987; Yang i Jong, 1989; Mizuno, 1993, 1995a, 1996, 1997, 1998a, b; Mizuno, Sakai i Chihara, 1995; Hobbs, 1995; Miles i Chang, 1997; Wasser 1997, Wasser i Weis 1997a, b, 1999). Više Basidiomyceti (pečurke i zlateče) nisu taksonomska grupa. One uključuju vrste iz klase Basidiomycetes koje imaju makroskopske plodove (basidioma ili basidiocarp) koji mogu biti ili hipogezni ili epigeozni, dovoljno veliki da se vide golim okom i obično uberu rukom. Viši Basidiomyceti obuhvataju oko 10 000 vrsta iz 550 rodova i 80 porodica (Dudka i Wasser, 1987; Hawksworth i dr. 1995). Dijagnostički karakter Basidiomycetesa je prisustvo basidiuma koji sadrži basidiospore. Tipični

basidium viših Basidiomyceta je asepatat i ima 4 jednoćelijske hijaline ili obojene haploidske basidiospore (balisto- ili statismospore) koji se uglavnom prenose vazduhom. Tipični životni ciklus uključuje germinaciju basidiospore radi dobijanja septatnog primarnog (haploidnog) myceliuma. Kasnije, tokom diploidizacijem homo- ili heterotalični primarni mycelium postaje sekundarni (dicariotski), koji često ima sponske veze. U mladom basidiju se dešava nuklearna fuzija i mejoza pre razvoja basidiospore. Karakteristična makroskopska basidioma je generalno mesasta i uzima različite oblike forme. Karakteristična svojstva viših Basidiomyceta bi mogla da se podele na terasuralne ili hipogezne, lignikolozne ili saprobijске, mizorhizalne ili patogene, i jestive, lekovite, halicinogene i otrovne pečurke (Dudka i Wasser, 1987; Hawksworth i dr. 1995; Miles i Chang, 1997)

Lekovite pečurke koje se koriste u borbi protiv raka poznate su u Kini, Rusiji, Japanu i Koreji, kao i SAD i Kanadi. U Ruskoj medicini, koristi se ekstrakt iz Chaga (*Inonotus obliquus* (pers:fx.) Bond. i Sing) kao antitumorni lek i diuretik. A. Solzhenitsyn, je izjavio u članku pod naslovom «Rak Bele Breze» da je kancerозна lezija bila izlečena upotrebom Chaga, pečurke koja raste na stablu bele breze (*Betula alba* L.) Pored toga, u «Shen Norg Ben Cao Jin» («Sažet pregled Matirje Medike» božanskog Farmera) iz dinastije Istočni Han u Kini (100-200AD), pominju se lekovite pečurke kao što su *Ganoderma lucidum* (curt:fx) P. Karst. (Reishi), *Dendropolyporus umbrellatus* (Pers:fr) Jul, *Trumella fuciformis* Berk (Ying i dr. 1987; Yang i Yong, 1989; Hobbs 1995; Chang 1996; Miles i Chang, 1997; Wasser i Weis 1997a,b, 1999).

Za neke vrste jestivih viših Basidiomyceta je utvrđeno da značajno usporavaju rast raznih vrsta tumora. Postoje oko 200 vrsti viših Basidiomyceta za koje je utvrđeno da poseduju ovo dejstvo (Lukas i dr. 1957, Gregory i dr. 1966; Ying i dr. 1987; Yang i Jong, 1989; Mizuno, 1993, 1995a,b, 1996). Potraga za novim antitumornim i drugim lekovitim substancama iz viših Basidiomyceta i proučavanje lekovitih vrednosti ovih jestivih pečuraka su postali predmet velikog interesovanja. Stoga su neki autori kombinovali upotrebu pečurakai za nutricionalne (hrana) i medicinske svrhe (Ying i dr. 1987; Pai, Jong, i Lo, 1990; Mizuno, 1993; Mizuno, Sakai i Chihara 1995; Wasser i Weis, 1997a,b; Miles i Chang, 1997).

Pečurke se obično koriste kao adaptogeni i imunostimulanti. Prvi je definisao Brekhman (1980), adaptogen je supstanca koja zadovoljava specifične kriterijume za kategoriju prirodno biljno-razvijenih «biološki respons modifikatora» (BRM) ili imunopotencijatora. BRM su definisani kao oni agenti ili pristupi koji modifikuju biološku reakciju domaćina stimulacijom imuno sistema što može da rezultira raznim terapeutskim efektima.

Kriterijumi za BRM su: # Ne izaziva bol niti dodatni stres na telu

# Pomaže telu da se prilagodi raznim psihološkim stresovima

# Mora da ima nespecifično dejstvo na telo, podržavajući sve

glavne sisteme, uključujući nervni, hormonalni, i imune sisteme, kao i regulisanje funkcija.

Veliki broj pečurki je svorio nove kompaunde, ćelijske komponente kao i sekundarne metabolite, koji su pokazali dejstvo na imuni sistem i mogu biti korišćen u lečenju raznih oblika bolesti. (na pr. Chihara, Maeda, i Hamuro, 1982; Jong, Birmingham, i Pai, 1991; Chihara, 1993; -sakagami i Takeda, 1993; Različita hrana od gljiva i lekovita dejstva, T. Mizuno, ed, Food –rev. Intern, 11, 1, 1995) One koje su pokazale da pojačavaju ili potenciraju rezistenciju domaćina tražese radi lečenja kancera, imunoodbrambenih bolesti (uključujući i AIDS), ili generalizovane imunosupresije nakon lečenja lekovima.

Jestive više Basidiomycet pečurke se procenjuju zbog svoje nutricionalne vrednosti i prihvatljivosti, kao ifarmakoloških karakteristika. Pečurke su nutricionarno funkcionalna hrana

I izvor fiziološki beneficianih i neinvektivnih lekova. Zabeleženo je da pečurke imaju značajno farmakološka dejstva ili fiziološke karakteristike ,kao što su bioregulacija (imunološki podsticaj),održavanje homeostaze,regulacija bioritma ,lečenje raznih bolesti i prevencija i poboljšanje života koji su ugroženi bolestima kao što su rak, moždani udar,i bolesti srca. Takodje je potvrđeno da pečurke imaju efektivne substance koje utiču na smanjenje holesterola u krvi i koje bi mogle da imaju i hipolipidemska, antitrombosku ,hipotenzivnu i druge aplikacije.(tabela 1) Metoda za in vivo testiranje fiziološki aktivnih komponenti kod pečuraka su razvijeni korišćenjem eksperimentalnih životinja (Bobek i dr.1991a,b;Bobek,Ozdin,i Kuniak,1993;Chihara,1993;Gunde-Cimerman i dr.1993a,b;Mizuno 1993,1996,1997,1998a,b;Sakagami i Takeda,1993; Gunde-Cimerman i Cimerman,1995;Miles i Chang,1997;Wasser i Weis,1997a,b,1999).

Ova studija objašnjava neke od skoro izolovanih i identifikovanih substanci pečuraka koje su obećavajući imunomodulatori i koji su pokazale značajno antitumorno,kardiovaskularno,antivirusno,antibakterijsko,antiparazitsko,hepatoprotektivno i antidiabetičko dejstvo.

## **ANTITUMORNE SUBSTANCE IZ PEČURAKA**

Kancer je drugi najveći uzročnik smrti kod dece i odraslih,i uzima više od 6 miliona života svake godine u celom svetu.Hemoprevencija,(tj.prevencija kancera uzimanjem hemijskih agenata koji smanjuju rizik karcinogeneze) je jedan od najdirektnijih načina smanjenja smrtnosti .Kancerne hemopreventivni agenti uključuju nestroidne antiinflamatorne lekove(NSAIDS),kao što su aspirin,ibuprofen, piroxicam,sulindac,i indometacin. Kroz mehanizam dejstvovanja NSAIDS,cicloxygenasa (COX,PGHS ili PGH,postaglandin-endoperoksidna sintaza, EC1.14.99.1) je ustanovljena kao ključni enzim odgovoran za prostanooidnu produkciju (Vane,1994).Konverzija arahidonične kiseline u prostaglandin G2 zatim uprostagladin H2 je katalizovana putem dva enzima-COX-1 i COX-2. COX-1 je izoforma COX,ključni enzim u prostaglandinskoj biosintezi.U inflamatornim ćelijama se odvija druga isoforma kao što su monociti i makrofagesi pod stimulacijom citokina, mitogena, seruma i endotoksina (Kelloff i dr., 1994a,b,c).

Konvencionalni NSAIDS,kao što su sulindac ili indometacin,usporavaju obe forme enzima COX-1 i COX-2, ali novi NSAIDS se rigorozno usmeravaju na selektivno dejstvo na COX-2. Novi podaci pokazuju da COX-2 igra ključnu ulogu u tumorigenezi i indicira da COX-2-selektivni inhibitori mogu da budu nova klasa terapeutskih lekova odgovarajuće hemopreventivne agente kod mnogih vrsta kancerara (Kelloff i dr.1994a,b,c, Elder i dr.1997;Jang i dr.1997;Kalgutkar i dr.1998.)

Danas,na početku trećeg milenijuma, razvijeni su preventivni i specifični lekovi protiv kancera u obliku vakcina i antibiotika.Zbog toga što kancerne ćelije se nalaze u normalnim ćelijama koje sprečavaju kontrolu rasta i postaju maligne, bilo bi izvodljivo imati neke nive lekove koji ne oštećuju normalne ćelije domaćina, već sprečavaju karcinogenezu i samo usporavaju rast kancerne ćelije.Naročita pažnja je posvećena na unapredjenju imunoterapije radi eliminisanja kancerne ćelije,kao i substanci,kao što su imunopotencijatori,imunoinicijatori, i BMR, koji služi za prevenciju karcinogeneze i inducira karcinostazu.

U potrazi za novim kancer hemopreventivnim agentima tokom polednjih nekoliko godina, ispitivano je na stotine biljnih ekstrakata zbog njihovog potencijala inhibicije COX.Na pr.ekstrakt iz Cassia quinquangulata Rich(Leguminoze), nadjene u Peruu,je bio identifikovan

kao jedan potencijalni inhibitor,,i na osnovu bioasejskih frakcija, resveratrol je identifikovan kao aktivna supstanca (3,5,4-trihidroxy-transilben).Resveratrol, fitoaleksin pronadjen u grozdju i drugim proizvodima, je bio pročišćen i pokazao je aktivno kancero-hemopreventivno dejstvo u oglecima koji predstavljaju 3 glavne faze karcinogeneze.

**Tabela1. Kros index medicinski aktivnih Viših Basidiomyceta pečurki i njihova lekovita svojstva  
Terapeutska dejstva**

taxa	Antifungalni	Antiinflamatorni	antitumorni	antivirusni	Antibakterijski I antiparazitski	Regulacija krvi Nog pritiska	Kardiovaskular: Na oboljenja	Hiperholesteroli Emija hipertipic	antidijabetski	Imunomodulatori vna	Bubrežni tonik	hiperprotektiv	Nervni tonik potencijator	Seksualni potencijator	Hronični bronhitis
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Auricaliares															
Auricularia auricula-judae(Bull) Wetts.			*			*	*	*							*
Tremelates															
Trremelia fuciformis Berk.		*	*					*	*	*		*			*
Tramelia mesenterica Ritz						*									*
Polyporales															
Schizophyllum commune Fr.Fr		*	*		*					*		*			
Dendropolyropus umbrellatus(Pers;Fr) Jul					*					*	*	*			*
Grifola frondosa(Dicks.Fr)Gray	*		*	*	*	*			*	*		*			*
Fomes fomentarius (L.Fr)FR.			*		*										
Fomitopsis pemicola(Schw.Fr)P.Karst		*	*		*							*			
Trametes versicolor(L.Fr)Lloyd			*	*	*						*	*			
Piptopurus betulinus (Bull:Fr)P.Karst	*		*		*										
Hericium erinaceus (Bull:Fr)Pers			*							*			*		*
Inonotus obliquus(Pers:Fr)Bond i Sing		*	*							*		*			
Lenzites betulina(L.Fr)Fr.			*				*								
Laetiporussulphureus(Bull:Fr)Murr.	*		*												
Ganodermatales															
Ganoderma lucidum		*	*	*	*	*	*			*	*	*	*	*	*
Ganoderma aplanatum(Pers.)Pat			*	*	*					*					
Agaricomycetideae															
Agaricales s.l.															
Pleurotaceae															
Lentinus edodes(Berk)Sing		*	*	*	*	*		*	*	*	*	*		*	
Pleurotus ostreatus(Jacq:Fr) Kumm			*	*	*			*					*		
Pleurotus pulmonarius (Fr:Fr) Quel		*	*					*							
Tricholomataceae															
Flammuna velutipes(Curt:Fr) P.Karst	*	*	*	*					*						
Oudemansiella mucida(Schrad:Fr)v.Hohn	*														
Armillariella mellea(Vahl:Fr)P.Karst		*				*	*						*		
Hypsizygus marmoreus(Peck)Bigel			*												
Marasmius androsaceus(L:Fr)Fr.		*											*		
Agaricaceae															
Agaricus blazei Murr			*												
Agaricus bisporus(J.Lge) Imbach			*							*	*				
Pluteaceae															
Volvariella volvacea			*	*	*			*							
Bolbitiaceae															
Agrocybe aegerita (Brit.)Sirig.	*		*					*					*		

Za resveratrol je utvrđeno da deluje kao antioksidant i antimutagen, i da inducira fazu II lekovima-metaboliziranih enzima (aktivnost antiinicijacije). Sprovodio je svoje antiinflamatorne efekte i sprečio COX i hidroperoxidasne funkcije (antipromotivna aktivnost) i indukovao je diferencijaciju ljudskih promielocitskih leukemijskih ćelija (antiprogresivna aktivnost). Pored toga, sprečio je razvoj preneoplastičnih lezija u karcinogeni-tretiranim mlečnim žlezdama miševa i sprečio je tumorogenezu kod raka kože miševa. Ovi podaci sugerišu da resveratrol, česti sastojak dijeta kod ljudi, podržava ispitivanje kao potencijalni kancer hemopreventivni agent kod ljudi (Jang i dr., 1997)

Mnogo godina je bilo poznato da pojedine pečurke Viših Basidiomycetes imaju dejstvo na rak stomaka, jednjaka, pluća, itd. (Yung i dr. 1987; Yang i Jong, 1989; Hobbs, 1995) Medjutim, još uvek nisu potpuno identifikovane komponente odgovorne za ovu aktivnost.

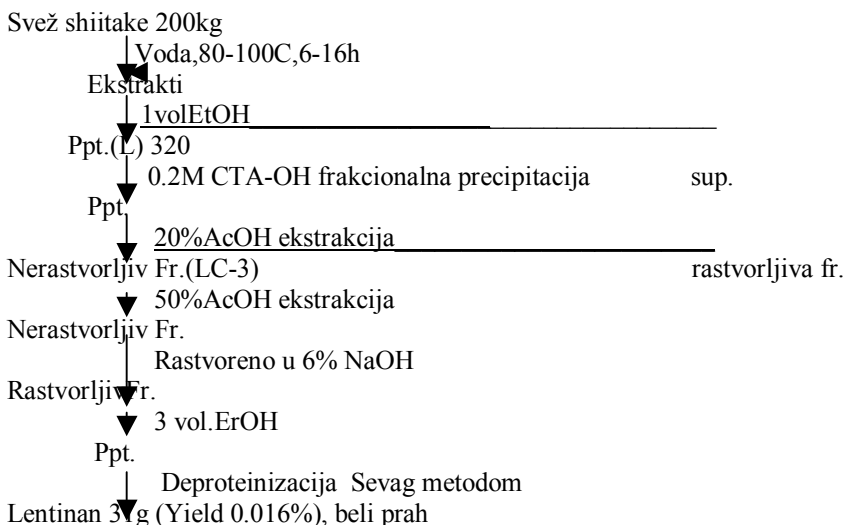
Antitumorna aktivnost viših Basidiomycetes je prvi put demonstrirana od strane Lucasa i njegovih saradnika (1957), koji su koristili ekstrakte iz plodova *Boletus edulis* Bull:Fr i druge Homobasidiomycetes u testovima protiv Sarcoma 180 kod miševa. Kalvacin je 1960-tih je bio najčešće citiran prirodni proizvod izolovan iz lekovitih pečuraka i često korišćen u mnogim laboratorijama kao antitumorni agent. Kalvacin je bio izolovan iz ogromne puflote (*Calvatia* (= *Largenmannia*) *gigantea* (Batsch:Pers) Lloyd) –Lucas i njegovi saradnici (1957, 1959). Interesantno je napomenuti da je kalvacin indirektno izdvojen iz zabeležene stare upotrebe i verifikovan u narodnoj medicini. (Lukas i dr, 1957). Kalvacin je bio testiran na mnoge eksperimentalne tumore, uključujući Sarcoma 180, mlečni adenokarcinom 755, leukemij L-1210, i HeLa ćelijske linije.

Yohida i njegovi saradnici su 1962 izolovali iz *Lampteromyces japonicus* (Kawamura) Sing., Jedan agent koji je delovao na Ehrlich karcinom miša. Gregory i saradnici (1966) su proučavali više od 7000 kultura viših Basidiomyceta i njihovo antitumorno dejstvo na tri tumorna sistema glodara. Pedeset kultura proizvedenih iz 22 vrste pokazalo je u medijama fermentacije, materijale koji pokazuju inhibitorne efekte protiv Sarcoma 180, mlečnih adenokarcinoma 755, i leukemije L-1210.

Ikekawa i saradnici (1968, 1969) su izvestili da su ekstrakti tople vode dobijeni iz plodova sedam jestivih divlje rastućih viših Basidiomyceta (*Auricularia auricula-judae* (Bull) Wettst., *Flammulina valutipes* (Curt:Fr) Sing, *Lentinus edodes* (Berk) Sing, *Pholiota nameko* (T. Ito) S. Ito i Imai, *Pleurotus* (Jaques:Fr.) Quel, *P. spodoleucus* (Fr) Quel, *Tricholoma matsutake* (S. Ito o Omai) Sing) pokazali (osim *A. Auricula-judae*) izvesnu antitumornu aktivnost protiv Sarcoma 180 kod Švajcarskih albino miševa. Oni su takodje došli do podataka koji se odnose na jednu komponentu *L. edodes* (Shiitake pečurka) vodoelutivna frakcija koja je pokazala 94,8% stopu sprečavanja tumora pri dozi od 200mg/kg/dnevno. Interesantno, alkalno elutivna komponenta je dala samo 62.5% stopu sprečavanja tumora pri istoj dozi. Takodje je dobijen beli prašak acetonskom precipitacijom vodoelutivnom frakcijom. Kod šest od devet miševa tumor se potpuno povukao pri istoj dozi. Nije praćen gubitak telesne težine kod posmatranih miševa.

Korišćenjem standardnih metoda frakcionacije i purifikacije polisaharida (Sl. 1), Chihara i saradnici (1969, 1970a, b) su izolovali vodorastvorljiv antitumorni polisaharid iz plodova *Lentinus edodes*, nazvan «Lentinan» po generičkom imenu ove pečurke. Chihara je izvestio o antitumornim svojstvima *L. edodes*, i izjavio da je lentinan pokazao svojstvo da skoro potpuno smanji čvrsti tip tumora u sinergetskom tumorskom sistemu domaćina A. Antitumorni efekat lentinana je originalno potvrđen korišćenjem Sarcoma 180 transplantovan kod CD-1/CS miševa (Chihara i dr. 1969).

Slika 1. Frakcionacija antitumornih  $\beta$ -D-glukan Lentinana iz *Lentinus edodes* (Chihara i dr. 1970a,b; Mizuno, 1995)



Od tada, brojni istraživači su izolovali esencijalne polisaharidske substance (na pr. Whister i dr. 1976; Zakany, Chihara u Facht, 1980a,b). Svaka od njih je bila jedan  $\beta$ -glukan, polisaharid proizašao iz D-glukoze acidnom hidralizom. Uz  $\beta$ -D-glukane, jedan broj višemolekularnih entitumornih komponenti je bilo izolovano iz lekovitih pečurki, uključujući heteroglikane, hitinozne substance, peptidoglikane, proteoglikane lektine, RNA komponente, dijetetska vlakna, i/ili nevarljive polisaharide. Dalje, kao rezultat praćenja porasta inhibicije kultura kancernih ćelija, kao kod onih u karcinomima vratnog kanala (HeLa ćelije) i jetre (Hepatoma ćelije), iz pečuraka je izolovan i identifikovan određeni broj niskomolekulano teških organskih substanci, kao što su terpenoidi, steroidi, gama pironi, i fenoli. (Jong, Birminham, i Pai, 1991; Mizuno, 1995a,b,c, 1996, 1997, 1998a,b; Kawagishi, 1995).

Polisaharidi koji demonstriraju značajnu antitumornu aktivnost in vivo su bili izolovani iz raznih vrsta pečuraka koje pripadaju Auriculariales, Tremellales Polyporales, i Gasteromycetideae i Agaricomycetideae (Sl.2) kroz praćenje na Sarcoma 180 kod miševa, i intraperitonealne metode (i.p.) administracije (Ikekawa i dr 1969, Mizuno i dr. 1995, Wasser i Weis, 1997a,b). Ove antitumorne substance se smatraju BRM koji svoju aktivnost baziraju na aktivaciji imunološke funkcije domaćina. Glavna komponenta ovih substanci su (1-3)- $\beta$ -D glukani. Ove komponente karakteriše slaba antigenicidnost i odsustvo sporednih efekata.

U Japanu, Rusiji, Kini, i SAD, nekoliko polisaharidnih karcinostatičnih agenata je proizvedeno i komercijalizovano uz upotrebu proizvedenih kultura micelijalnih biomasa *Trametes versicolor* (PSK, Krestin; Japan), plodova *Lentinus edodes* (Lentinan; Japan); *Inonotus obliquus* (Befungin; Rusija), *Agaricus blazei* (SAD), tečnost proizvoda kulture *Schizophyllum commune* (Sonifilan, SPG, Schizophyllan; Japan) (Mizuno, 1996; Miles i Chang, 1997)

Tabela 2- Antitumorni Aktivni Polisaharidi izolovani iz Lekovitih Viših Basidiomycet Pečuraka

Taxa	Plod	Proizvedena mycel.	Tečnost	Izvor
------	------	--------------------	---------	-------

1	2	Biomasa 3	kulture 4	5
Pharobasidiomycetes				
Auriculariales				
Auriculariaceae				
Auricularia auricula-judae (Bull.)Wettst	(1-3)- $\beta$ -D glukani	-	-	Ukai 1983 Misaki &Kakuta 1995
Tremellaales				
Tremellaceae				
Tremalia fuciformis Berk	Glucuronoxylomannan T-7 T-19 (exopolysaharidi),manoz, xylosa,glucuromska kiselina $\beta$ -D-glucuronosyl (epitop)	Glucuronoxylomannan	Xylosa,glukor. kiselina,manoz	Ukai 1972.1978 Misaki &Kakuta 1995
T.Mesenterica Flitz.:Fr		-	-	Misaki &Kakuta
Homobasidiomycetes				
Aphyllphoromycetideae				
Ganodermatales				
Ganodermataceae				
Ganoderma Lucidum (Curt;Fr)P.Karst	FI-1a ( $\beta$ -glukan),FIII-2b hetero $\beta$ -glukan,acidni heteroglukan chitin xyloglukan	-	$\beta$ -glukan	Mizuno 1984 Willard1990 Wasser & Weis
G.applanatum (Pers.)Pat.	FI-1-b-1( $\beta$ -glukan)	F-1-a-1b ( $\beta$ -glukan) Heteroglukani, Peptidoglukani	-	Usui i dr.1981
G. tsugae Murr.	Heteroglukan,Hetrogalactan B-glukan, glukan	Heteroglukan, $\alpha$ -glukan		Wang 1993 Zhang 1994
Poliporaies				
Schizophyllaceae				
Schizophyllum commune Fr;Fr	-	-	Sonillian,Spg Schizophyllan ( $\beta$ -glukan)	Tabata 1981 Yamamoto1961
Polyporaceae				
Dendropolyporus umbellatus (Pers;Fr)Jul	GU-2,GU-3,GU-4,AP ( $\beta$ -glukan)	-	( $\beta$ -glukan)	Ito 1973;Zhu 1967
Grifola frondosa (Dick;Fr)S.F.Gray	Grifolan( $\beta$ -glukan,Fa-1-a- $\beta$ (asidični $\beta$ -glukan)FIII-2c(hetero- $\beta$ -glukan) xyloglukan,manoglukan, fukomanoglukan	Heteroglukanski protein manogalactofukan, galaktomanoglukan heteroxylan,fukoxilan	-	Mizuno 1997 Zhuang 1994a,b
Fomes fomentarius Fr.	B-glukan	$\beta$ -glukan	-	Ito,Suglura & Mizuno,1996
Fomitopsis pinicola (Schw;Fr.) P.Karst	F-1a-2- $\beta$ ( $\beta$ -glukan) $\alpha$ -(1-6) D-galactosil	$\alpha$ - i $\beta$ -glukani	-	
Albatrellus confluens (Alb.i Schw;Fr)Koll Pouz	(1-3)- $\beta$ -D-glukan	(1-3)- $\beta$ -D-glukan	-	Mizuno 1992a
Trametes versicolor (L.;Fr)Lloyd	$\beta$ -glukan	Corlelan,PSK,Krestin ( $\beta$ -glukan-protein)	-	Taukagoshi1984 Hirose 1985 Hiroshi takeda Yang&Jong 1989 Ikekawa 1968 Fujimoto 1994 Narul 1980 Kanayama 1983 Kawagishi,Ando Mizuno 1990,92 Mizuno 1998b Grzybek,Ochol. Kohimunzer,1983
Lenzites betulinus(L;Fr)Fr	$\beta$ -glukan	-	-	
Wolliporia cocos (Schw.)Ryv i Gillbn	Pachymaran( $\beta$ -glukan)	-	-	
Hericium erinaceus (Bull;Fr) Pers.	$\beta$ -glukoxilan,glukoxilan protein, Galacoxylglukan protein	-	-	
Inonotus obliquus (Pers;Fr)Boud i Sing	Polisaharidska frakcija u Alium-testu	-	-	
Gasteromycetideae,Phallaceae				
Dictyophora Indusiata Flsch	T-2HN(O-acetilisani(1-3)- $\beta$ -D-Manan),T-3-M( $\alpha$ .(1-3)linkovan D-manan),T-3-G,T-4 Ad (neutral Heterogalaktan)	-	-	Ukai 1983;Hara & Ukai,1995
Phallus impudicus L;Pers	PI-2 (glukomanan)	PI-2(glukomanan)	-	Kuznetsova &Jegina

Agaricomycetideae  
Agaricales s.l.

1993

Pleurotaceae

Lentinus edodes(Berk)Sing	Lentinan ( $\beta$ -D-glukani)	KS-2-a-manan-peptid LEM,LAP(heteroglukanski Protein),EP3	LEM,LAP (hetero- glukan-protein)	Chihara 1970a,b Fujii 1976;Chihara Aoki,Suzuki Wasser i Weis1997
Pleurotus ostreatus (Jacq;Fr)Kumm	Acidična polisaharidna frakcija,HA( $\beta$ -glukan)	-	$\beta$ -glukan heteroglukan	Yoshioka 1972 Solomko 1992
P.citrinoplleatus Sing	heteroglukan, $\beta$ -glukan-protein Glikoprotein(FI,FII,FIII)	-	-	Zhuang 1994a
P.pulmonarius(Fr;Fr)Quel (=P.sajor-caju Fr;Fr)	xyloglukanmxyylanprotein	-	-	Zhuang 1993

Tricholomataceae

Panellus serotimus (Pers;Fr)Kuhn	heteroglukan,(1-6)- $\beta$ -Dglukožil (1(1-3)- $\beta$ -D-glukani)	-	-	Ma,Mizuno&Ito
Omphalina epichyslum (Pers;Fr)Quel.	OL-2 ( $\beta$ -glukan)	-	-	Mizuno 1995a
Flammulina velutipes (Curt;Fr)P.Karsl.	EA6 EA6-PII ( $\beta$ -D-glukani)	Proflamin(glikoprotein)	-	Yoshioka 1973 Zeng1990,Ikekaw
Leucopaxillus giganteus (Fr.)Sing	Manoxiloglukan,heteroglukan, glukanmxyloglukan xylogalacetoglukan,galactoxyloglukan	-	-	Zhuang&Mizuno Mizun 1995,1995a
Hypsizygus marmoreus (Peck)Bigel.	$\beta$ -(1-3)-D-glukan	-	-	Ikekawa 1995

Agaricaceae

Agaricus blazei Murr.	FII-a- $\beta$ ( $\beta$ -glukan),FIII-2- $\beta$ ( $\beta$ -glukan-protein),FA-1-a- $\beta$ (hetero- $\beta$ -glukan),FA-2b- $\beta$ (RNA), FV-1 (nerastvorljiv $\beta$ -glukan)	ATOM (glukomanan- protein)	AB:FP(manan- protein)	Kawagishi Mizuno 1990,95c
A.Bisporus(J.Lgi)Imbach	$\beta$ -glukan	-	-	Mizuno 1995a

Pluteaceae

Volvariella volvacea (Dull;Fr.)Sing.	VVG ( $\beta$ -1-3)-D-glukani, A-mano- $\beta$ -glukan	-	-	Misaki Kishida 1995
---	---	---	---	------------------------

Strophariaceae

Phollota nameko (T.Ito)S.Ito i Imai	Galacto- $\beta$ -glukan	-	-	Mizuno,1995a
--	--------------------------	---	---	--------------

Crepidotaceae

Crepidotus mollis (Schaeff.Fr) Kumm.	CPS ( $\beta$ -glukan)	-	-	Mizuno,1995a
---	------------------------	---	---	--------------

Bolbitiaceae

Agrocybe aegerila (Brit.)Sing	$\alpha$ -(1-3)- $\beta$ -glukani	-	-	Mizuno 1995a
-------------------------------	-----------------------------------	---	---	--------------

## $\beta$ -D-GLUKANI

Antitumorni polisaharidi izolovani iz pečuraka(ploda, micelijalne biomase proizvedene kulture i tečnosti kulture) prikazani su u Tabeli 2. Kao rezultat ove studije (Marchessault i dr.,1977), jasno je istaknuto da aktivni  $\beta$ -D-glukan poseduje trostruku udesno okrećuću helikodnu strukturu. B-D-glukani pečuraka ne pokazuju uvek antitumornu aktivnost. Razlike u aktivnosti bi mogle da se povežu sa rastvorljivošću u vodi, veličinom molekula, stopom račvanja, i oblikom, $\beta$ -(1-6) vezivnim sistemom u  $\beta$ -(1-3) glavnom lancu. Treba naglasiti da optimalna doza (i.p. ili p.o) tek treba da bude ustanovljena. Relativno velika količina  $\beta$ -glukana može se dobiti sa dilutivnim alkalima koji se ne rastvaraju u vodi. Napravljeno je nekoliko pokušaja hemijske modifikacije zbog pojačavanja ove aktivnosti. B-glukani dobijeni iz *Auricularia auricula-judae* (Misaki i Kakuta,1995) i *Dendropolyporus umbrellatus* (Ito i dr.1973; Zhu,1987) načinjeni su više vodorastvorljivim putem nekoliko modifikacija :

- # carboximetilacija;
- # hidroxietilacija;
- # polialkoholi formirani BH<sub>4</sub>-redukcijom nakon IO<sub>4</sub>- oksidacije;
- #  $\beta$ -(1-6) račvajuća eliminacija blagom Smith degraadacijom;
- # glukopuranosil sastojak u glavnom lancu  $\beta$ -(1-3)-D-glukana koji je delimično convertovan u 3,6-anhidroglukopiranosilni sastojak,manoporanosilni sastojak,i manosamino piranosilni rezident (Mizuno i dr.,1995a,b).

B-D-glukan iz pečurke *Lentius edodes*, lentinan, je proučavan mnogo detaljnije nego druge slične substance. Lentinan je pokazao značajno antitumorno dejstvo ne samo na alogene tumore Kao što je Sacoma 180, već i na razne sinergetske i viralne onkogeneze (Zakany i dr.1980a; Suga i dr. 1984,1895,1986,1989). Molekularna formula Lentanina je (C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>)<sub>n</sub>,srednja molekularna težina oko milion -5 x 10 na5Da( $\alpha$ )d+20o-22(NaOH). To je  $\beta$ -D-glukan,kao što je prikazano elektroforezom i ultracentrifugacijom,kao i drugim hemijskim tehnikama i instrumentalnim analizama (Sasaki i Takatsuka,1976). Lentinan nije toksičan na rast ćelija tumora, već usporava rast tumora stimulišući imuni sistem (Chihara,1978).To jest, $\beta$ - D-glukan se vezuje za limfocitne površi ili serumski specifične proteine, koji aktiviraju makrofag,T-pomoćnik,NK,i druge efektorne ćelije.Sve ovo povećava proizvodnju antitela kao i interleukina (IL-1.II-2) i interferona (IFN- $\gamma$ ),koji se oslobadjaju tokom aktivacije efektornih ćelija (Dennert i Tucker, 1973; Hamuro i dr.,1976,1978a,b;Mizuno, 1995a,b) Stoga, karcinostatički efekat lentanina rezultira iz aktivacije imunog sistema domaćina. Kod testiranja karcinostatičke aktivnosti na životinjama, koristi se i.p.administracija,ali p.o. je povremeno efektivan. U poredjenju sa drugim cancer hemoterapeutskim agentima, toksičnost i adversivne reakcije lentanina se retko primećuju. Sa čistim  $\beta$ -D-glukanom ne postoji antigen-antitela reakcija niti bilo koji drugi poremećaji,kao što su alergija, šok i sl.(Jiang i dr.,1986; Cao i dr.,1989;Hobbs,1995).

Antitumorna aktivnost lentanina je bila značajno jača od aktivnosti polilsahaarida iz mnogih drugih gljiva (uključujući lihene) ili iz viših biljaka. Aktivan je kod određenih ,ali ne svih vrsta tumora kod životinja (Arai i dr.1971; Maeda i dr.1974a,b,Hobbs,1995).U Tabeli 3 sumirani su podaci o antitumornoj aktivnosti,prevenciji metastaze, i usporavanju hemijske i virusne onkogeneze lentanina.

Nota:Svi tumori su čvrsti,transplantovani 2.c. Route lentinana inekcija je bila i.p.,osim i.v. za P-815,L-5178Y, i MM-46.Odnos inhibicije tumora =(C-T)x 100 ,gde je C=prosečna težina tumora kod kontrolisanih miševa a T =ona kod lentaninom tretiranih miševa.  
IZVORI:Chihara i dr. 1969,1970a,b.,Ikekawa i dr.,1969; Hamuro i dr.,1971,1976; ----maeda i Chihara,1971,1973; Maeda i dr.,1974a,b,1975,1984,1988;Suga i dr.,1984,1985,1986,1989;Mori i dr.1987;Mizuno i dr.1995a,b;Mizuno 1995a,b; Jones,1995.

### TABELA 3- Antitumorna trenutna aktivnost indukovanog Lentanina

Tumori	Domaćini	Doza lentanina (mg/kg x dani)	Odnos inhibicije (%)	Potpuna regresija tumora	Pojava smanjenog tumora	
1	2	3	4	5	6	
<b><u>Alogenski</u></b>						
Sarcoma 180	CG-1/ICR	0.2 x 10	78.1	6/10		
		1 x 10	100.0	10/10		
		25 x 10	88.2	0/8		
		80 x 5	-8.5	0/8		
	SWM/Ms	1 x 10	100.0	10/10		
		A/J	4 x 5	96.5	9/10	
		C3H/He	4 x 5	36.2	0/6	
	C57Bl/6	4 x 5	51.8	0/6		
<b><u>Singenski</u></b>						
A/Ph.MC.S1	A/Ph(A/J)	1 x 10	100.0	18/18		
DBA/2.MC.CS1	DBA/2	1 x 10	76.5	2/7		
P-815	DBA/2	5 x 4	89.0	2/8		
L-5178Y	DBA/2	10 x 3	84.0	3/9		
MM-46	C3H/He	5 x 2	100.0	9/9		
<b><u>Autohitonski</u></b>						
MC-primarno indukovan	DBA/2	1 x 10	80.5	2/5		
<b><u>Inhibicija metastaze</u></b>						
DBA/2 MC.CS-T	DBA/2	1 x 10	94.2			
MH-134	C3H/He	1 x 14	100.0			
Madison- 109	BALB/c	25 x 2		10/14		
<b><u>Prevenicija onkogeneze</u></b>						
MC-indukovan	SWM/Ms	1 x 10			83-31%	
MC-indukovan	DBA/2	1 x 10			78-37%	
Adenovirus 12	C3H/He	10 x 3			79-40%	

## HETEROPOLISAHARIDI I GLIKOPROTEINI

Pored vodorastvorljivih  $\beta$ -D-glukana, pečurke također sadrže  $\beta$ -D-glukane sa heterosaharidnim lancima xiloze, manoze, galaktoze, i uronske kiseline ekstrakovane pomoću soli i alkala, i  $\beta$ -D-glukan-proteinske komplekse koji su prisutni u 10% do 50% suve materije. Neki od njih su pokazali znatne karcinostatičke efekte ne samo putem intraperitonealne injekcije, već i oralnom dozom. (Tabela 2)

Pored  $\beta$ -D-glukana, ekstrahovani su iz *Ganoderma lucidum* i glukoronoglukan, unanoglukan, Xyloglukan, xylomanoglukan i drugi aktivni heteroglukani i njihovi proteinski kompleksi, i to u lekovite svrhe ipročišćeni pomoću soli, alkala i DMSO (Mizuno i dr., 1984; Willard, 1990; Wasser i Weis, 1997a).

Iz ekstrakta miceliuma kulture *Lentius edodes*, izolovan je  $\alpha$ -manan peptid (KS-2). Dobijen je polisaharid KS-2 (MW 6-9.5 x 10 na 4( $\alpha$ )d=620 C; C= 0,5, voda) ekstrakcijom miceliuma kulture *L.edodes* (KSLE 007) toplom vodom, praćeno precipitacijom etanola (Fujii i dr, 1978). Proizod je jedan  $\alpha$ -manan peptid koji sadrži amino kiseline, serin, treonin, alanin, i prolin (kao i rezidualne količine drugih amino kiselina). KS-2 se pokazao efektivan na Sarcoma 180 i Ehrlich

carcinomu, ili i.p. ili p.o., i delotvoran preko interferon-induktivne aktivnosti. Akutni LD50 KS-2 je pronađen u velikim količinama kod miševa, više od 12,500 mg/kg kada je dat oralno.

Mehanizam delovanja KS-2 nije jasan, mada rezultati ne pokazuju nikakav direktan KS-2 citotoksičan efekat na ćelije tumora. Primećeno je da je njegova antitumorna aktivnost veća kod niže inoculumne veličine tumorskih ćelija, bez obzira na puteve KS-2 administracije (60% stope opstanka kod 5 x 10 na 6 ćelija tumora/miševa, 10% opstanka kod 1 x 10 na 6 ćelija tumora/miševa). Rezultati takođe pokazuju da antitumorna aktivnost KS-2 kod miševa nije uvek praćena indukcijom interferona u serumima. Dalje, preliminarna saznanja su ukazala da dobijeni makrofagi iz KS-2 kod tretiranih miševa su pokazali tumoricidalnu aktivnost. (C. Suzuki i dr. 1978). Schultz i dr. (1977) su izvestili da makrofag postaje tumoricidalni kada je direktno inkubovan sa interferonom. Imajući u vidu sva ova saznanja, antitumorna aktivnost KS-2 se može opisati makrofag aktivacijom sa ili bez interferon indukcijom KS-2.

LEM i LAP ekstrakti iz *L. edodes miceliuma* pečurke i medija kulture su glikoproteini koji sadrže glukozu, galaktozu, ksilozu, arabinozu, manozu i fruktozu (Iizuka i dr. 1990). LEM takođe sadrži razne derivate nukleinske kiseline, komponente vitamina B, naročito B1 (tiamin), B2 (riboflavin) i ergosterol (Breene, 1990).

Lem je bio pripremljen iz ekstrakta praškastog miceliuma *L. edodes*. Nakon inkubacije micelija u čvrstom medijumu na 20 do 22 stepeni C u roku od 80 do 120 dana i pre sazrevanja, medij je bio praškast i dalje inkubiran u prisustvu enzima prirodno prisutnih u miceliumu za 50-60 sati na 40-50 stepeni C (koji je delimično hidrolizovan tokom procesa). Nakon završetka reakcije, ekstrahovan je ostatak sa vodom (60 stepeni C), a filtrat je zaledjen i osušen. Taj dobijeni svetlo braon prah je bio LEM. Dobijeni LEM je oko 6-7g/kg medijuma. Dobijeni talog iz rastvora vode LEMa dodavanjem 4 voluma etanola je nazvan LAP i talog LAPa je =0,3g/g LEMa.

I LEM i LAP su demonstrirali jako antitumorno dejstvo, oralno kako i putem injekcije, i kod životinja i kod ljudi. Oba su pokazala da aktiviraju imuni sistem domaćina (Lin i dr. 1987; Mizuno, 1995a, b)

God. 1990, dobijena je frakcionacijom jedna imunoaktivna supstanca, EP3 od LEM. (M. Suzuki i dr. 1990). EP3 je jedan lignin kompleks koji se sastojao od oko 80% lignina, 10% ugljenih hidrata, i 10% proteina. Nakon odstranjivanja ugljenih hidrata i proteina, biološka aktivnost nije bila afektovana, ali kada je otklonjan lignin, aktivnost se smanjila. Stoga, za ovu aktivnu supstancu se veruje da je vodorastvorljiv lignin koji sadrži brojne karboksilne grupe (M. Suzuki i dr. 1990).

Iz micelija kulture *Agaricus blazei* izolovan je jedan glukomanan-proteinski kompleks (ATOM), a i filtrata kulture, manan-proteinski kompleks (AB-FP) (Kawagishi i dr. 1990; Mizuno i dr. 1990; Mizuno 1995c). Oba, ATOM i AB-FP, su pokazala značajnu antitumornu aktivnost (Mizuno, 1995c). Iz zrelih plodova *A. blazei* je izolovan vodorastvorljiv  $\beta$ -(1-6)-D glukon proteinski kompleks (polisaharidi:protein = 50:43 w/w), uz dodatak vodorastvorljivog  $\beta$ -(1-3)glukana. To je bilo prvi put da je zapažena značajna anticancerna aktivnost na  $\beta$ -(1-6)-D –glukonu. (Mizuno i dr. 1990; Mizuno, 1995c).

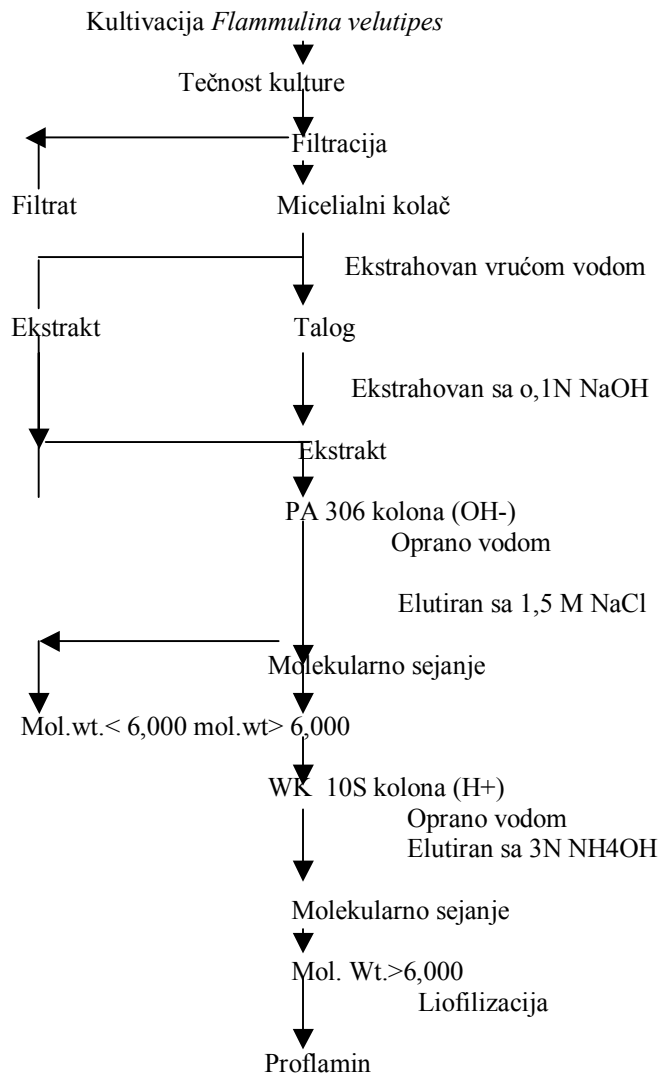
Iz ploda *Flammulina velutipes*, izolovan je  $\beta$ -glukon-protein (EA6) - EA6 sadrži C 41,39%, H 6,92%, N 3,82%, saharidi 70%, protein 30%, ( $\alpha$ -D-14,2o (c=0.5, h2o) i glukozu, galaktozu, manozu, ksilozu, arabinozu i 16 aminokiselina (Ikekawa, 1995a). EA6 je pokazao jako antitumorno dejstvo na sarcoma 180, Lewis rak pluća i B-16 melanom (Zeng i dr., 1990; Ikekawa, 1995a).

Pored studija o plodu *F. velutipes*, otkriven je jedan novi antitumorni glikoprotein u miceliumu kulture. Ovaj glikoprotein je nazvan «Proflamin» (Ikekawa i dr. 1985). Proflamin je vodorastvorljiv glikoprotein molekularne težine  $13,000 \pm 4,000$  ( $\alpha$ -D-52-57o (c=

o.1,0,1N NaOH), i sastoji se od 90% proteina i 10% saharida. Proflamin je izolovan metodom ilustrovanom na Slici 2.

Proflamin je efektivan na alogenske i sinogenske tumore oralnim uzimanjem. Stoga je bio efektivan protiv čvrste Sarcoma 180, B-16 melanoma, adenokarcinoma 755, i Gardner limfoma. Takođe je koristan u kombinacijskoj terapiji sa drugim antitumornim agensima. Proflamin je iskazao antibody formaciju i aktivirao limfocitnu blastogenezu (Ikekawa 1995a).

Slika 2. Izolacija proflamina (Ikekawa i dr., 1985)



Proučavane su i antitumorne aktivnosti *Dictyophora indusiata* (T-2-HN, T-4-N, i T-5-N) na Sarcoma 180 čvrsti tumor. (Hara i Ukai, 1995). Potencija antitumornih aktivnosti granskih (1-3) $\beta$ -D-glukana (T-4-N i T-5-N), a oba su bila ekstrahovana uz alkalne solucije i rastvorljive u vodi, je bila nekako slabija od onih vodoekstrahovanih (1-3)- $\beta$ -Dglukana izoliranih iz drugih pečuraka. (*Lentinus edodes*, *Ganoderma lucidum*, *Hericium erinaceus*). Pojedinačno, T-4-N ima mnogo veću molekularnu težinu (MW:  $5,5 \times 10^5$  u 0,25 M NaOH), koja ukazuje da antitumorna aktivnost granskih (1-3) $\beta$ -D-glukana zavisi od njihove molekularne težine. Sa

druge strane, delimično O-acetilisani (1-3)- $\alpha$ -D-glukani (T-2-HN) su pokazali značajnu antitumornu aktivnost samo kod doze od 25mg/kg/dnevno x 10 , mada nije primećena potpuna regresija tumora kod miševa.

## **DIJETETSKA VLAKNA**

Materijali velike molekularne težine izlučeni bez varenja i konzumirani od strane ljudskih bića zovu se dijetetska vlakna- (Vahoumy i Kristchevsky,1986). Pečurke sadrže dijetetska vlakna koja pripadaju  $\beta$ -glukanima, chitinu, i heteropolisaharidima (Pektinske substance ,hemiceluloze, poliuronidi, itd)- sve od 10% do 50% u suvoj materiji. Većina aktivnih polisaharida, vodorastvorljivih i nerastvorljivih, izolovanih iz pečurki mogu se klasifikovati kao dijetetska vlakna ( t.j. $\beta$ -glukani,xylogllukan, heteroglukan, chitinske substance i njihovi proteinski kompleksi). Zato što se  $\beta$ -glukani i chitinske substance sa karcinostatičnom aktivnošću prvenstveno nalaze u dijetetskim vlaknima pečuraka i kod fizikohemijskim reakcija, one absorbuju tako opasne materijale kao što su karcinogene substance, i na taj način sprečavaju njihovu absorpciju u intestin ,a istovremeno ubrzavaju njegovo lučenje ( laksativno dejstvo ). Stoga, ona mogu da efektivno deluju na prevenciju kancera debelog i zadnjeg creva (Mizuno, 1996).

## **LEKTINI**

Pojam «lektin» je definisan kao karbohidrat-protein , neimunskog porekla koji spaja ćelije ili precipitira polisahaaride ili glukokonjugate.( Liener, Sharon i Goldstein, 1986; Bog-Hansen i Freed,1988) . Nedavno su izolovana i pročišćena nekoliko lektina kod viših Basidiomycet pečurki. ( Liener, -sharon i Goldstei, 1986; Mirelman, 1986; Bog-Hansen i Freed, 1988). Lektini se pojavljuju kao proteini ili glikoproteini sa vrlo specifičnim ugljenohidratskim polovinama. One identifikuju vitalne ćelije, kao što su eritrociti, i vezani polisaharidi, kokompleksni karbohidrati i proteini. Gljivični lektini su korisni za proučavanje polisaharida i glikoproteina, kao i enzimskih modifikacija i ćelijskih membrana. Zbog svojih karakterističnih sekvenci, ovi se materijali mogu upotrebljavati za afivitet homeografije, za dijagnozu ćelija raka ili kao specifično vezane polovine za ciljnu terapiju tretmana raka. Na pr., jedan N-acetilgalaktozamin specifični lektin bio je izolovan iz ploda Grifola frondosa GFL (Kawagishi, 1995). Iolovani lektin je podjednako spajao sve vrste eritrocita. Molekularna težina procenjena gel filtracijom ispod raznih bufera i matrica varirala je od 30 do 52 kDa. GFL je citotoksič protiv HeLa ćelija. Rezultati koje je Kawagishi dobio (1995) su pokazali da je citotoksičnost lektina istih poliporalnih pečuraka na HeLa ćelije rezultat vezivanja lektina za karbohidratne domene ćelija, i nezavisna je od spajanja ćelija lektinom.

## **TERPENOIDI**

Neki terpenoidi i njihovi derivati, izolovani od poliporala i Ganodermatales pečurki, su citotoksični. Ove komponente su kandidati za antitumorne agente..Ustvari, oko 100 različitih terpenoida se mogu naći u plodovima i micelijumima Ganoderma lucidum i G. Applanatum. Oni uključuju visoko oksidizirane lasotaninske triterpenoide, kao što su ganodermne kiseline A,B,C1,C2,D1,D2,E1,E2,F,G,H,I,J,K1,K2,L, Ma, Mb, Mc, Md, Me, Mf, Mg, Mi, Mj, Mk, Mn, N, O, P,

Q,S,T,U,V,W,X,Y, i Z,7-0-metil ganoderska kisenina O, tridecetil ganoderska kiselina T, ganoderske kiseline A,B,C,D,E,F,G,H, I,,ganulucidne koseline A,B,C,D i E, luciderne kiseline A,B,C,D1,D2,E1,E2,F,G,H,I,J,K,L,M, ganodeariolni tip 1 (A,B,F) i tip 2 (C, D, E,F, G,H,i 1), ganoderal A i B,epoksiganoderiol A,B,C, lucidon A,B,C,furanoganoderična kiselina i druge terpenoidne komponente (cela literatura citirana iz Wasser i Weis, 1997a,1999).

Strukture terpenoida vrste *Ganoderma* imaju jedan lanostanski skelet, i svrstane su u nekoliko grupa baziranih na njihovom broju karbona i stanju oksidacije. (Komoda i dr., 1985). Neki triperpernoidi (t.j. Ganoderične kiseline R,T U-Z) izolovani iz proizvedene micelijumske biomase kulture,pokazali su da usporavaju rast ćelija hepatoma (Toth i dr., 1983; Lindequist, 1995).

*Omphalotus olearius* (DC;Fr) Fay. I *Lampteromyces japonicus* (Kawamura) Sing. Proizvode citotoksičan triciklični seskviterpen, illudin S= lamterol (McMorris i Anchel, 1963,1965; Nakanishi i dr. 1965;McMorris i dr, 1992; Konno, 1995) ,koji demonstrira antikancerne karakteristike i sprečava rast ćelija kancera jedinstvenim mehanizmom.Veruje se da pomoću glutaciona illudin S pojačava aktivnost. Aktivirana forma je zatim sposobna da kovalentno spaja DNA. Ovo sprečava replikaciju DNA i dovodi do smrti ćelija. Sam illudin je previše toksičan da bi se koristio kao klinički lek.Analogni semisintetički illudin,6-hidroksi-metilacilfulven (HMAF), je demonstrirao superiorni terapijski profil i nižu toksičnost. Dobija se iz fermentisano-izvedenog illudina-S pomoću modifikovane Prins reakcije.HMAF pokazuje izvanredan profil inhibicije rasta tumora,evaluirajući u oba ksenograft modela. Naročito je obećavajući kod sprovođenja regresije tumora u refraktornim linijama ćelija tumora kao što su MV-522 i HT-29 raka pluća i debelog creva.HMAF takodje usporava rast brojnih linija kancernih ćelija koje su otporne na više lekova.. Zbog svog izvanrednog terapijskog profila, HMAF trenutno prolazi kroz fazu I ljudskih kliničkih ispitivanja i zauzima obećavajuće mesto jednog budućeg novog anticancernog leka. (Weis,1996).

Tokom proučavanja toksičnih principaa, pronadjen je ekstrakt *I.japonicus* koji pokazuje antitumornu aktivnost kod glodara sa tumorom. (Yoshida i dr. 1962). Illudin S se pokazao kao aktivni princip.Skoro, antitumornu aktivnost illudina S i M je ponovo proučavana koristeći ljudske ćelije tumora, i demonstrirano je da oni pokazuju selektivnu toksičnost na određene ćelije tumora ,i bili su efektivni na one otporne na konvencionalne hemoterapijske agente; posledično, zaključeno je da oni mogu biti od potencijalne terapijske koristi. McMorris i saradnici su 1992 otkrili da se illudini ponašaju kao bifunkcionalni alkilativni agent, a jedan analogni, dehidroilludin M,je pokazao jedan napredan terapijski indeks. Reispitivanje ekstraktakulture *Omphalotus olearius* je vodilo do izolacije nekoliko prirodnih kongenera, kao što su illudin A i B.

*Leaianafulven*, skoro izolovan iz *Mycena leaiana* (Berk) Sacc., takodje pripada ciklohumulanoidima (Hartting i dr.,1990; Konno,1995). Verovatno je izveden iz skeleta illudana pomoću 1.2-migracije bilo kog metila gemdimetil grupe. *Leaianafulven* je jedan pigment *M.Leaiana* pečurke i citotoksičan je. Citotoksične aktivnosti *leaianafulvina* su česta tema razgovora. 50% lisa ćelija Ehrlich ascetnih ćelija tumora (ECA) je posmatrano na 2,5 (µg ml<sup>-1</sup>). Kod ECA ćelija inkorporiranih iz C-timidina i C-uridina u trihaloroacetilski kiseliniski perceptivni materijal (DNA,RNA) koji je usporio 50% na 10 (µg ml<sup>-1</sup>, dok inkorporacija C-leucina u protein nije bila delotvorna. U pristupu mutagenskoj aktivnosti (spot test bez mikrosomaa jetre miševa) ,*leaianafulven* je značajno povećao broj revertanta iz *Salmonella typhimurium* TA 100 indicirajući mutagenu aktivnost ovog jedinjanja. (Hartting i dr., 1990).

## IMUNOMODULATIVNI EFEKTI

Polisaharidi kod pečuraka ne napadaju direktno ćelije raka, već proizvode svoje antitumorne efekte aktiviranjem raznih imuno responsa kod domaćina. Imunomodulatori uglavnom deluju tako što povećavaju makrofag aktivnost. Makrofage su bele krvne ćelije koje «jedu» i uništavaju patogene, kao što su bakterije, kvasne ćelije, virusno-inficirane ćelije, i td. Oni žive u velikom broju mukoznih membrana tela-naročito u digestivnom,urinarnom i respiratornom traktu. Oni takodje igraju ulogu u reticuloendotelijalnom sistemu, koji je sistem imuno ćelija koncentrisanih oko slezine, jetre, i limfoidnih tkiva koja sakupljaju vodu i toksične hemikalije. Makrofage i ostali fagociti mogu sse smatrati zaštitnim štitom tela. Stimulišući ovaj aspekt imuno sistema, pomaže telu u borni protiv prehlada, gripa, infekcija raznih vrsta.

Dobro je poznato da mnogi polisaharidi pečuraka kao Tremella fuciformis, Schizophyllum commune, Dendropolyporus umbrellatus, Grifola frondosa, Hericium erinaceus, Inonotus obliquus, Ganoderma lucidum, G. Applanatum, Lentius edodes, i Flammulina velutipes, idr. (Tabela 1 i 2) pokazuju aktivnost u stimulaciji makrofaga i pojačavanju imuno sistema.

Od svih proučavanih imunomodulatora pečuraka, najefektivniji je lentinan, iz Lentinus edodes. Lentinan deluje kao domaćinov odbrambeni potencijator (HDP), koji je sposoban da obnovi ili uveća osetljivost ćelija domaćina na limfocitokine (interleukine), hormone, i dr. Biološki aktivne substance, stimulišući sazrevanje, diferencijaciju, ili proliferaciju ćelija koje se nalaze u odbrambenim mehanizmima domaćina (Chihara i dr.,1987). HDP se funkcionalno razlikuje od biološkihrespons modifikatora. Stoga, na pr., lentinan može da pojača odbranu domaćina od raznih vrsta raka i infektivnih bolesti, uključujući i Aids.

Inicijalne interakcije lentinana u ljudskom ili životinjskom telu sa sada nisu poznate. Medjutim, postoji prolazni ali приметljiv porast nekoliko searumsko proteinskih komponenti u Regionu  $\alpha$ - i  $\beta$ -globulina, odnosno komplement C3, hemopexin, i ceruloplasmin (Maeda i dr. 1974a,b).

Lentinan stimuliše razne vrste prirodnih ubica ćelija (NK-ćelije)-, T-ćelije, B-ćelije i makrofag-zavisne imuno systemske response. Antitumorni efekat lentinana se poništava neonetalnom timektomijom i smanjuje administracijom antilimfocitnim serumom, koji podržava koncept da lentinan zahteva imunokompetentne T-ćelijske delove. Efekat lentinana je takodje bio smanjen antimakrofag agentima, kao što je carrageenan. Za razliku od drugih dobro poznatih imunostimulansa, lentinan je jedinstvena klasa DT-ćelijski-orijentisanog asistenta, u kome makrofage igraju odredjenu ulogu. (Maeda i Chihara, 1973; Hamuno i Chihara, 1985; Chihara i dr., 1987; Maeda i dr., 1988)

Na primer, lentinan može da aktivira NK-ćelije in vitro u istim koncentracijama koje su u krvnoj plazmi pacijenata klinički tretiranih lentinanom (Sendo i dr., 1981; Tani i dr., 1992). NK-ćelijska aktivnost je uključena u supresiju tumora i dok ove ćelije ne podstiču T-ubica ćelijsku aktivnost, ili to rade samo pod specijalnim uslovima, oni su jaki T-helper ćelijski stimulant (Herberman i Nunn-Hargrove, 1981; Aoki, 1984a,b; Z.Liu i dr, 1988). Koristeći krv zdravih donatora i kanceranih pacijenata, neki autori (Arinaga i dr., 1992a; Tani i dr., 1993) su pokazali da je lentinan sposoban da stimuliše periferalne krvne limfocite in vitro radi povećanja interleukin 2-medijisane LAK-ćelije (limfokin.aktivirane ćelije ubice) i NK-ćelijske aktivnosti na nivoima dostignutim administracijom kliničkih doza lentinana. Za lentinan je

utvrđeno da sprečava supresorske T-ćelijske aktivnosti in vivo i da povećava odnos aktiviranih T-ćelija i citotoksičnih T-ćelija u slezini kada je primenjen kod gastro kancernih pacijenata podvrgnutih hemoterapiji. (Miyakoshi i Aoki, 1984; Takahashi i dr., 1992)

Izveštavano je o mnogim interesantnim biološkim aktivnostima lentinana, uključujući i (a) pojačavanje aktivnosti nespecifičnih inflamatornih responsa kao što je APP produkcija (akutna faza proteina) (Maeda i dr., 1974b), (b) vaskularnu dilataciju i makrofag (Maeda i dr., 1984), (c) aktivacija i generacija helpera i citotoksičnih T-ćelija (Dresser i Phillips, 1974; Hamuro, Wagner, i Rollinghoff, 1978), (d) augmentaciju imunomedijatora kao što su interleukini I i 3, stimulativni faktor(i) kolonije, i migracija inhibitornog faktora (Zakany i dr., 1980b; Fruehauf i dr., 1982; Izawa i dr., 1983) i (e) pojačavanje kapaciteta PBM (periferni krvni mononuklear) ćelija pacijenata sa gastro kancerom, i proizvođači IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , i faktor neuroze tumora (TNF $\alpha$ ) (Arinaga i dr., 1992b). Tabela 4 sadrži listu raznih bioloških aktivnosti lentinana kao HDP.

U jednoj studiji sa pacovima sa peritonitima, kombinovani lentinan-gentamicin tretman je vodio do značajnog povećanja stope opstanka u odnosu na kontrolsanu grupu. Lentinan je aktivirao peritonealne makrofage, sekretornu aktivnost aktivnog oksigena i proizveo je citokine koji su pojačali sposobnost PMNa (=polimorfonuklearni leukociti) da proizvedu aktivni oksigen, koji ima bakteriološki efekat (Shen i dr., 1993) Lentinan takodje pojačava peritonealni makrofag citotoksičnost protiv metastatičnih ćelija tumora kod miševa, ali nije bio efektivan protiv visoko metastatičnog tipa tumora (Ladanyi i dr., 1993). Neki pacijenti tretirani lentinanom protiv karcinomatoznog pleuritisa ili karcinomatoznog peritonitisa, su popravili svoje stanje uz gubitak maligniteta (Yoshino i dr., 1989) Lentinan može da aktivira normalne i alternativne puteve komplementnog sistema i može da razdvoji C3 u C3a i C3b, pojačavajući makrofagnu aktivaciju. (Aoki, 1984b).

Mnoge biološke reakcije su ubrzane i indukovane lentinanom, uključujući i veoma važni fenomen infiltracije eozinofila, neutrofila, i granulocita oko ciljnih tkiva. Slika 3 pokazuje rane reakcije inicirane lentinanom i moguće puteve za inflamatorne reakcije. (Tabela 4). Imuno-aktivaciona sposobnost lentinana se može povezati sa njegovom modulacijom hormonalnih faktora za koje se zna da imaju određenu ulogu u rastu tumora. Aoki (1984a) je ukazao da je antitumorna aktivnost lentinana veoma smanjena upotrebom tiroksina i hidrokortisona. Lentinan takodje može da sačuva tumor-specifičnu antigen-direkovan-tip hipersensitivnu reakciju (DTHR). Lentinan nije formalno uključen među nespecifične imunostimulante (RES stimulant), ali smanjuje indukciju antigen-specifičnih citotoksičnih T-limfocita, makrofaga i dr. nespecifičnih imuno responsa. Moguće regulacione reakcije imunog sistema su sažete na Slici 4. (Chihara)

Sl.3- Rani responsi inicirani lentinanom i mogući put inflamatornih reakcija:

APPIF, akutna faza proteinskog induktivnog faktora; VDHIF, vaskularna dilatacija i krvarenja; CFS, stimulativni faktor kolonije; MIF, migracioni inhibitorni faktor; GAF, glukokortikoidni antagonistički faktor; SAA, serum amyloid A; IPA, plasminogen aktivatorni induktor; VPF, vaskularni faktor propustljivosti; CTL, citotoksični T-limfociti; NK, prirodni ubica ćelija (Mizuno i dr., 1995a)

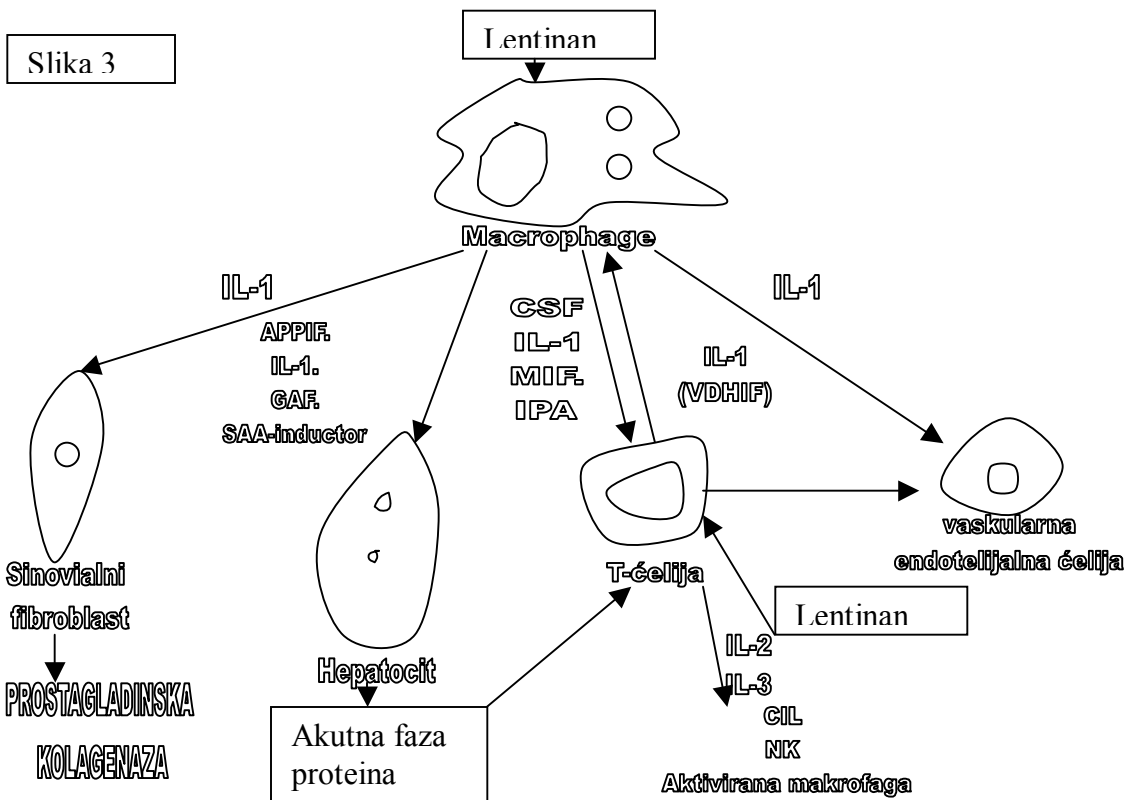


TABELA 4

Biološke Aktivnosti Lentinana kao Odbrambeni Potencijatori Domaćina (Mizuno i dr.,1995a)

Rane reakcije 3-24 sata nakon tretmana

IL-1 produkciono-induktivni faktor  
 IL-3  
 CSF (makrofag)  
 Akutna faza proteinsko-induktivnog faktora(IL-6)  
 Vaskularno-dilataciono-induktivni faktor  
 Lizozimna aktivnost  
 Eosinophil infiltracija oko kancerog tkiva

Kasnije reakcije 3-7 dana nakon tretmana

IL-1  
 CFS (T-ćelija)  
 Haptoglobin  
 Ceruloplasmin  
 Vaskularna dilatacija  
 Serum amyloid P, C3,C5, faktor B  
 Infiltracija makrofaga oko kancerog tkiva

Neonatalna timektomija  
 Antilimfocitni serum  
 Pomoćnik T-ćelija in vitro (u epriveti)  
 Pomoćnik T-ćelija in vitro  
 Citotoksična T-ćelija in vitro  
 Citotoksična T-ćelija in vitro  
 Supresor T-ćelija  
 Migracija inhibitorni faktor proizvedeći T-ćeliju  
 IL-3  
 T-ćelijski izveden CSF

*1. T-ćelijska Participacija*

Sprečen antitumorni efekat  
 Smanjen antitumorni efekat  
 Nema primećenog efekta  
 Aktivacija ili restoracija  
 Augmentacija IL-2 responsiviteta  
 Povećan responsivitet na IL-2  
 Nema indukcije  
 Aktivacija  
 Povećana produkcija  
 Povećana produkcija

	<i>2. Participacija Čelije Prirodnih ubica</i>	
NK celije in vitro		Nema efekta
NK čelije in vitro		Aktivacija C3H/He, ali nema BALB/c miševa
Augmentativna NK aktivnost poly I:C ili IL-2		Veća aktivacija kada se koristi kod Lentinanom Tretiranih miševa
	<i>3. Participacija makrofaga</i>	
Antiumakrofag agent		Smanjen tumorski supresivni efekat karageenom
Makrofag fagocitoza in vitro		Nema efekta
Makrofag fagocitoza in vivo (Uživo)		Blaga aktivacija
Makrofag citotoksik in vitro		Nema obzervacije
Makrofag citotoksik in vivo		Aktivacija
Makrofag supresivni in vivo		Smanjen prastaglandin E oslobođen iz makrofaga
IL-1		Povećana produkcija in vitro i in vivo
	<i>4. Formacija antitela</i>	
Antitela za SRBC		Povećana produkcija sa T-čelijama
Antitela-zavisna čelija prožmana citotoksičnošću		Aktivacija
	<i>5. Čelijske reakcije</i>	
Zakasnela hipersenzitivnost		Stimulacija ili restoracija
Lokalna čelijska reakcija		Uvećane oko tumora
Granuloma formacija		Uvećane oko schistozoma
	<i>6. Participacija Komplementa</i>	
Alternativni put		Aktivacija
Klasični put		Aktivacija
C-3 absolutna vrednost		Povećana produkcija
Totalna Komplementna vrednost		Povećana produkcija
C-3 aktivnost deljenja		Aktivacija

## **KARDIOVASKULARNI I HIPERHOLESTEROLEMNIJSKI EFEKTI**

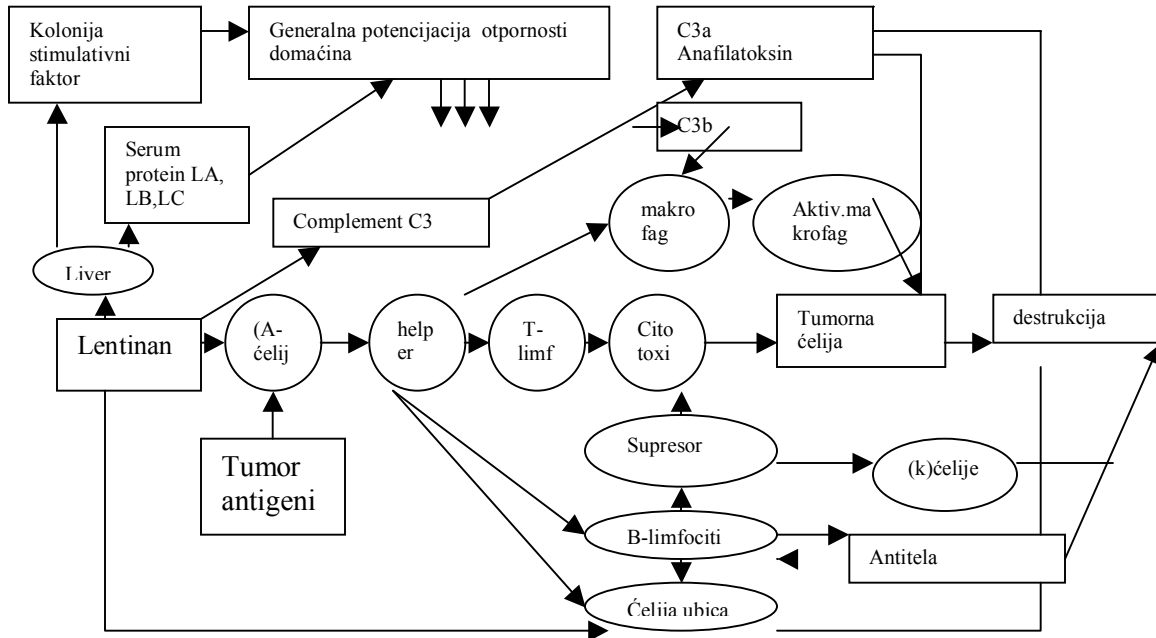
Glavni uzrok smrti u Zapadnim zemljama je koronarna arterijska bolest. Primarni faktor rizika je hiperholesterolemija, koja dovodi do očvršćavanja arterija. Kod ljudi, 50% ili više od totalnog holesterola se dobija iz de novo sintezom (Rosenfeld, 1989; Steinberg i dr., 1989). Studije o kliničkim intervencijama su demonstrirale terapijsku važnost korigovanja hiperholesterolemije. Inicijalni korak u smanjenju holesterola je specijalna dijeta sa niskim mastima i sagorelim masnim kiselinama i bogata sirovim vlaknima.

Terapija lekovima je drugi korak. Najpoznatiji farmakološki agent koji je bio odobren 1987 je lovastatin (mevinolin) i njegovi analogni (Endi, 1988). Ova supstanca niske molekularne težine je kompetitivni inhibitor HMG CoA reduktaze, ključni enzim u metabolizmu holesterola koji katalizira redukciju HMG CoA u mevalonat.

Najpoznatiji organizmi za potencijalnu proizvodnju lovostatina iz jestivih viših Basidiomyceta pečurki su vrste roda *Pleurotus* (Gunde-Cimerman i dr., 1993a,b; Gunde-Cimerman i Cimerman, 1995). Prisutnost inhibitora je otkrivena kod četiri vrste: *P. ostreatus*, *P. cornucopiae*, *P. eryngii*, i *P. sapidus*. Najveći nivo lovostatina je pronađen kod plodova *P. ostreatus*. Praćena je pojava inhibitora tokom razvoja plodova i lovastatin je pronađen u vegetativnom micelijumu, u primordiji, i u različitim delovima plodova raznih veličina.; manje

lovastatina je pronadjeno u stipovima nego u pileusu.(slika 5.) ili u prirodnim fazama lamele i basidiospora ( Gunde – Cimerman i Cimerman, 1995).

Slika 4. Mogući mod akcije lentinana kao odbrambenog potencijatora domaćina (Chihara,1981)



Pokazalo se da je lovastin na početku rasta pečuraka nažalost distribuiran u manjim plodovima dok ne postoje substancijske razlike pileusa i stipa. Tokom rasta ploda, veliki deo lovastatina je najpre transferovan u pileus a kasnije lamelu. Zreli plodovi imaju dijametar od oko 15cm i veliki broj basidiospora. One sadrže manje lovastatina u limelama u poredjenju sa manjim, 10cm dijametrom, manje zrelim plodovima. Ovi podaci su položili kao osnova za zaključak da deo lovastina kod potpuno zrelih pečurki je verovatno prenešen u basidiospore a da kod manje sazrelih ovaj transfer je još uvek nekompletan. (Gunde-Cimerman i Cimerman,1995).

Tokom serije eksperimenata koje je sproveo Bobek i dr. (1992a,b, 1993), ustanovljeno je da dodavanjem 2% do 4% *P.ostreatus* hiperlipidemičkoj dijeti efikasno se vrši prevencija akumulacije C i trijaki-glicerola u slezinama i jetrama životinja sa eksogenoznim, endogenoznim, ili genetički izazvanom hiperlipemijom. VLDL holesterol je imao dominantnu ulogu u redukciji seruma C do 80% indukovanim u celoj pečurki ili njenoj vodi i 30% etanolskih ekstrakata. Autori su pripisali ovaj efekat fiber pulp kompleksu brestovače, koji ograničava C i gastrointestinalni trakt, i jednoj nedefinisanoj substanci koja takofje utiče na metabolizam van faze rezorpcije. (Bobek i dr.,1991a,b,1993) Ryong i dr. (1989) su testirali alkoholne i vodene ekstrakte 20 različitih jestivih pečurki u tkivu ćelija primarne kulture izolovanih iz aterosklerotične akcije. Četiri pečurke, uključujući i *P.cornucopiae*, su imale značajne efekte in vitro. Konzumacija ovih pečuraka je takodje smanjila ateroskenske efekte za 20% do 40% u serumima skupljenim iz koronarnog srca obolelih pacijenata.. U ovim eksperimentima,efekat dijetetskih vlakana je bio isključena efikasnost je bila pripisana nepoznatoj aktivnoj komponenti (Ryong i dr, 1989). Autori sugerišu da je ova nepoznata supstanca levastatin koji se može naći u većim količinama u plodovima raznih kultura

Pleurotus vrsta. Zbog toga, zreli plodovi *P. ostreatus* se mogu preporučiti za konzumiranje kao jedan prirodni holesterolski umanjujući agent. Lovastatin se javlja rano u životnom ciklusu pečuraka, u miceliumu iz koga se formira primordia.

Poznato je da je *Lentinus edodes* sposoban da smanji BSC putem faktora poznatog kao eritadenin (takodje nazvan «Lentinacin» ili «Lentysine»). Eritadenin je bio izolovan iz jednog 80% etanol ekstrakta Shiitake ploda pečurke absorpcijom na Amberlit IR-120 (H\*), praćeno eluzijom sa 4% NH<sub>4</sub>OH (Chibata i dr., 1969). Kristalni proizvod je imao sledeće karakteristika: mp 261-263°C, MW 253, γ 261.5nm (ε= 14,508), Na mp 266-268°C (dekompozicija) (α)<sub>D</sub> + 45,5 (C= I, H<sub>2</sub>O). Hidroliza u 6N HCl na 110°C za 72 sata razdvoji glicin i aminokiseline. Eritadrnin očigledno smanjuje serum holesterol kod miševa. Njegovo dejstvo nije inhibicija holesterol biosinteze, već akseleracija izlučenja ingestiranog holesterola i njegova metabolska dekompozicija. (Makita i dr., 1972, citirano kod Mizuno, 1995a,b).

Očiglednom eritadenin smanjuje BSC kod miševa, ne inhibicijom holesterol biosinteze, već akseleracijom izlučenja ingestiranog holesterola i njegove metaboličke dekompozicije (S. Suzuki i Oshima, 1974, 1976; Higushi i dr. 1978; Yagashita i dr. 1977, 1978). Eritadenin je pokazao da smanjuje nivoe holesterola u krvi i lipidima kod životinja (Yamamura i Cochran, 1976). Dodat u dijetu kod miševa, eritadenin (0.005%) je izazvao 25% smanjenje totalnog holesterola za manje od jedne nedelje. (Chibata i dr., 1969). Aktivnost smanjivanja holesterola ove substance se više odražava kod miševa hranjenih visoko masnom dijetom nego kod onih koji su bili na dijeti sa niskim mastima (Rokujo i dr., 1969).

Mada su istraživanja o ishrani na ljudima uklazala na sličan efekat, dalje sistematsko praćenje je neophodno. S. Suzuki i Oshima (1974, 1976) su pokazale da su dijetetske shiitake pečurke smanjile BSC nivoe. Razne studije su potvrdile da shiitake pečurke mogu da smanje i krvni pritisak i slobodni holesterol u plazmi, kao i da ubrzaju akumulaciju lipida u jetri, odstranjujući ih iz cirkulacije.

Jedinjenja nuklearnih kiselina u *L. edodes* ekstraktu su pokazali jednu jaku aglutinaciju krvnih pločica i njihov inhibitivni efekat (antitrombonska aktivnost). Jedan ekstrakt *L. edodesa* sa antitrombonskom aktivnošću je bio proučavan hromatografijom tečnosti visoke performanse (HPLC). ATP, ADP, UDPG, 5-GMP, 5-UMP, -CMP, 5-AMP, uridin, eritadenin, i deoksilentinacin bili su identifikovani. Veća antitrombonska aktivnost je bila pokazana od strane 5-AMP, 5-GMP, eritadenina i deoksilentinacina (Hokama i Hokama, 1981; Kabir i Kimura, 1989).

*Auricularia auricula-judae* je pokazala sledeće efekte i aktivnosti u studijama na miševima i pacovima: antikoagulacija, smanjeni ukupni holesterol, triglicerid, i lipidni nivoi (Chen, 1989; Sheng i Chen, 1990); i i antiagregatorna aktivnost na krvne pločice, koje mogu da je učine beneficijalnim za koronarne srčane bolesti (Agarwal i dr., 1982). Ova pečurka se tradicionalno koristi kao jedan imuno tonik.

Slika 5. -sadržaj Lovastatina u različitim delovima *P. Ostreatus* različitih veličina.

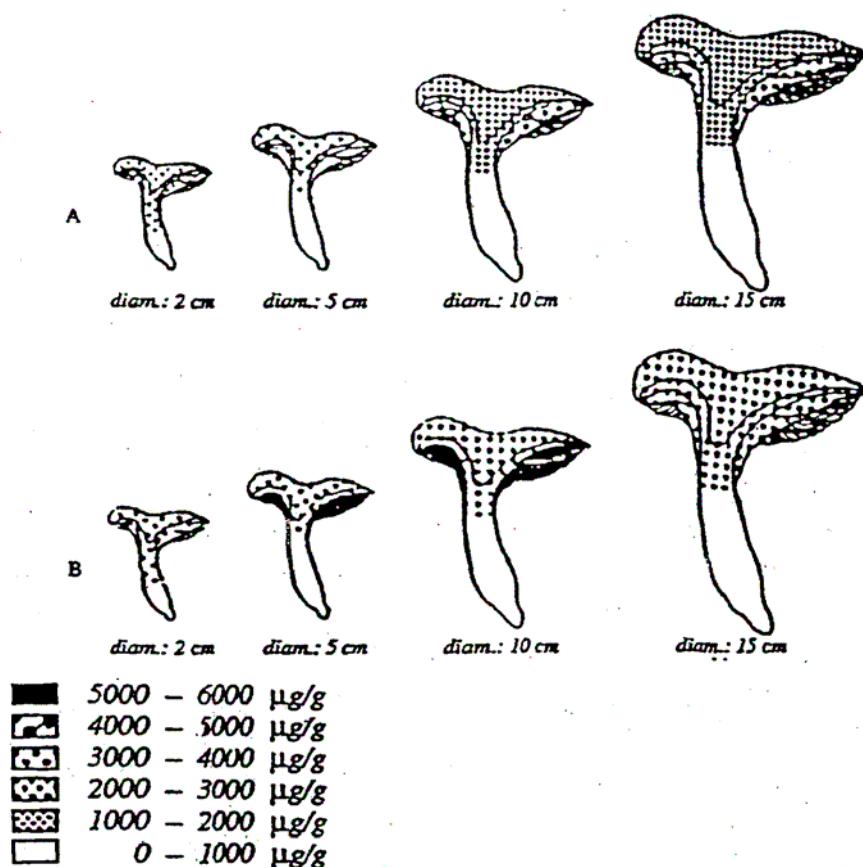


FIGURE 5. Lovastatin content in different parts of *P. ostreatus* sporocarps of different sizes. The extraction was performed with methanol:water (A) and with  $N_2$  + methanol:water (B) (Gunde-Cimerman and Cimerman, 1995).

*Tremella fuciformis* polisaharidi i ekstrakti spora su demonstrirali antilipemijsku aktivnost. *T. fuciformis* je smanjila LDL-holesterol kod pacova hranjenim ovom preparacijom, koja je takodje sadržala puter, šećer, žumance, za 30% tokom kontrole (Nakajima, i dr. 1989). *T. fuciformis* polisaharidi su produžili formaciju tromba, smanjili veličinu tromba, smanjili adherenciju krvnih pločica, krvnog viskoziteta, i pozitivno uticali na druge parametre krvne koagulacije preživljavanja kod miševa (Sheng i Chen, 1990).

Istraživanja na životinjama o *Armillariella mellea* su pokazali da ona smanjuje stopu srčanih bolesti, smanjuje periferalnu i koronarnu vaskularnu resistenciju, i pojačava cerebralni protok krvi (Chang i But, 1986). AMG-1 jedinjenje izolovano iz ove pečurke pokazuje cerebralno-protektivni efekat (Watanabe i dr., 1990), i povećava koronarnu oksigen eficienciju bez menjanja krvnog pritiska (Y. Zhang i dr., 1985).

*Grifola frondosa* je smanjila krvni pritisak kod pacova bez promene plazme HDL nivoa (Kyoto i dr., 1988). Adachi i saradnici (1988) su otkrili efekat smanjenja krvnog pritiska praškom *G. frondose* kojim su hranjeni pacovi uz svoju redovnu ishranu. Efekat je bio veoma brz, kratkog veka i zavistan od doze. Jedan vodeni ekstrakt *G. frondose* je takodje smanjio serumo holesterolske nivoe kod pacova (Mizuno, 1977).

Jedan glikoprotein dobijen iz proizvedenog micelijuma biomase kulture *Trametes* so. Je pokazao aktivnost (kod životinja i laboratorijskih testova) protiv eksperimentalne hipertenzije i tromboze. Protein inhibira agregaciju krvnih pločica i antihiperlipemični je i antiaritmični

(Ikuzawa,1985). *Trametes versicolor* je dokazao da smanjuje serum holesterola kod životinja (Yagishita i dr.,1977). PKS ( $\beta$ -glukan-protein) iz *T.versicolor* je korišćen u kliničkim studijama. Tsukagoshi i dr.(1984) su izvestili da PSK dovodi do značajnog smanjenja LDL holesterola kod liperlipidemskih pacijenata (faza IIa).

Za *Volvariella volvacea* kardioaktivne proteine se takodje zna da smanjuju krvni pritisak (Cocham,1978;Yao i dr.,1998).

## ANTIVIRUSNI, ANTIBAKTERIJSKI, I ANTIPARAZITSKI EFEKTI

Različite substance koje se nalaze u višim Basidiomicitetima su efikasne protiv raznih vrsta virusnih,bakterijskih i parazitskih infekcija, uključujući i AIDS (Bose,1946,1955; Hervey,1947;Brain,1950;Benz, 1959; Broadbent,1964;Benedict i Brady,1972; Cochran,1978; K.Chang,1981;Akiyama i dr.,1981;Aoki,1984; Kanai i akondo,1981; Toshikura i dr.,1987a,b,1988; H.Suzuki i dr.,1986,1989,1990;Dudka i Wasser,1987;Ying i dr,1987;Sorimachi i dr.,1990;Jong,Birmingham i Pai,1991;Koga i dr.,1991; Irinoda i dr,1993; Sarkar i dr,1993; Hobbs,1995; Wasser i Weis,1997a,b,1999).

TABELA 5. –Spekrtum Mikoza i Miceta koji su povezani sa AIDS-om

Mikoze	Kozativni organizmi/saprofiti	Glavni ciljni delovi	Delovanje %
Dermatofitoze	Antropofilični dermatofiti:	koža i dodaci	80-90
	Trihofiton rubum,Epidermofiton Floccosum, i dr.Candida albicani, C.tropicalis,C.parapsilosis, C.guiliermondii,C.krusci,i dr.vrste	Oralna šupljina,koža vagina;jednjak	70-90 25-30 20-25
Kandidoze			10-15
Torulopsidoze	Torulopsis glabrata,T.candida	Intestinalni trakt;	
Trichosporoze	Trichosporon cutaneum	Parazitski;	1-2
		Saprobični	70-90
Kriptokokoze	Cryptococcus neoformans	Sistemski	<1
		Uglavnom mozak	
Histoplazmoze	Histoplasma capsulatum	Mozak (pluća,koža)	5-7
«American»	Histoplasma duborsii	Pluća;limfatički sistem	1(-2)
«American»	Coccidioides immitis	Koža,pluća,limf.sistem	1(-5)
Coccidioidomikoze	Aspergillus fumigatus,A.flavus	pluća, mozak	sporadično
Aspergilloze	A.nidulans,A.glaucus,A.terreus	Respiratorni trakt	sporadično
	I druge vrste	Sinusi,intestijalni trakt; mozak, jetra, bubrezi	
Blastomikoze	Blastomyces dermatitidis	Pluća, koža, kosti	sporadično
(«N.American Blastomycosis»)			
Paracoccidioidomikoze	Paracoccidioides brasiliensis	Pluća;oralna/nazalna šupljina;gastrointestinalna mukoza;limfni sudovi;koža	sporadično
(«S.American Blastomycosis»)			
Sporotrihoze	Sporothrix brasiliensis	Koža;limfni sudovi	sporadično
Mikoze prouzrokovane Oportunističkim oblicima	razne vrste Fusarium, Paecilomyces,Alternaria, Drechslera,Mucor,Phizopus	Mozak	
		razne:pluća,mozak; kosti,sinusi,koža i dr.tkiva organi	sporadičen

Jedna važna oblast istraživanja različitih substanci koje se nalaze kod viših Basidiomyceteta govori o njihovoj sposobnosti da mobilisu humoralni imunitet tela kako bi se zaštitilo od virusnih, bakterioloških, ili parazitskih infekcija (uključujući mikroglijive) otpornih na antibiotike. Mnogi pacijenti sa kancerom i AIDS-om umiru od oportunističkih infekcija zbog imunodisfunkcije. U Tabeli 5. je sažeti spektrom mikoza i Miceta vidjenim kod AIDS-a. Veoma je važno zaštititi pacijente sa AIDS-om od ovih oportunističkih infekcija. Prema Tochikura i dr. (1987a,b), lentinan, iz *Lentinus edodes*, kada se koristi u kombinaciji sa azidotimidinom (AZT) potiskuje površinsku ekspresiju HIV virusa na T-ćelije, više nego što je AZT to činio sam. Lentinan i sulfatiran lentinan su pokazali anti-HIV aktivnost, rezultirajući inhibicijom virusne replikacije i ćelijske fuzije. AIDS terapija mora da uključi strategiju pojačavanja imuno sistema. Među različitim terapijskim pristupima koji se koriste kod HIV pacijenata, prevencija razvoja AIDS simptoma kod nosioca treba biti naglašena. To može biti realizovano upotrebom HPDa kao što je lentinan, ili nekom sličnom substancijom. Na primer, LEM je takodje koristan u lečenju AIDSa. On je pokazao da usporava HIV infekcije ljudskih T-ćelija (Tizuka, 1990), i potencira efekte AZT kod virusnih replikacija in vitro. Mehanizam njegovog delovanja nije poznat, ali je za ekstrakt utvrđeno da aktivira makrofage i stimuliše proizvodnju interleukina 1 (Tochikura i de 1988).

Vodorastvorljivi lignani iz EP3 i EP4 iz *L. edodes* micelijuma pečurki je pokazao antivirusne i imunomodulativne efekte (Hanafusa i dr., 1990). Jedan vodorastvorljiv ekstrakt micelijuma poznat kao JLS i JLS-18, koji se sastoje od 65% do 75% lignina; 15% do 30% polisaharida, i 10% do 20% proteina, je stopirao herpesni virus i in vitro i in vivo (Koga i dr., 1991)

Uz to, lentinan je pokazao (a) antivirusnu aktivnost kod miševa protiv VSV (vesikularni stomatitis virus), encephalitis virus, Abelson virus, i adenovirus tip 12; (b) stimulisanu nespecifičnu rezistenciju protiv respiratornih virusnih infekcija kod miševa; (c) potpune protekcije protiv LD75 doze virulentne influenze miševa A/SW15; (d) pojačane brohoalveolarne makrofagne aktivnosti; (e) pojačane rezistance na parazite *Schistosoma japonicum* i *Sch. mansoni*; (f) pokazane aktivnosti protiv *Mycobacterium tuberculosis* bacilii otpornih na antituberkulozne lekove, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus*, *Candida albicans*, i *Saccharomyces cerevisiae*; i (g) pojačanu otpornost domaćina na infekcije sa potencijalnim smrtnim *Listeria monocytogenes*. Antibakterijska poliacetilenska jedinjenja, centinamicin A i B, su takodje identifikovana kod shiitake počuraka. Tabela 6 sumira antiinfektivne aktivnosti lentanina i njegovih derivata.

Eritadenin, jedinjenje koje utiče na metabolizam holesterola, takodje procesira antivirusne karakteristike (Cochran, 1978).

Takodje treba napomenuti, da jedna proteinska frakcija plodova shiitake pečurki, nazvana FBP (Fruiting body protein), je sprečila infekciju biljaka sa tobacco mosaički virus (TMV). FBP je sprečio vezivanje virusa na ćelije biljaka (Wasser i Weis, 1997b).

TABELA 6 Antivirusni, Antibakterijski, i Antiparazitski Efekti Lentanina i njegovih derivata

Infekcije	Polisaharid	Efekti
<b>Virusi</b>		
Andenovirus Tip 12	Lentinan	Antitumorigenic
Abelson virus	Lentinan	100% izlječenje in vivo
VSV-encephalitis virus	Lentinan	100% izlječenje in vivo
Herpes simplex I i II	JLS-18	Povećana otpornost
Herpes simplex I i II	Lentinan	Povećana otpornost
Human imunodeficiency virus (HIV-I)	Lentinan	U kombinaciji sa AZT
HIV	Lentinan sulfat	Sprečeno inficiranje
HIV	LEM	U kombinaciji sa AZT
HIV	EP3	Sprečano inficiranje
HIV	EPS4	Sprečano inficiranje
<b>Bakterije</b>		
Bacillus subtilis	Lentinan	100% izlječenje in vivo
Microbacterium tuberculosis	Lentinan	Povratna prevencija
Listeria monocytogenes	Lentinan	100% izlječenje in vivo
Staphylococcus japonicum	Lentinan	100% izlječenje in vivo
<b>Paraziti</b>		
Schistosoma mansoni	Lentinan	Inhibicija in vivo
Schistosoma japonicum	Lentinan	Inhibicija in vivo
Mesecostoides corti	Lentinan	Formacija granuloma
<b>Gljive</b>		
Candida albicans	Lentinan sulfat	100% izlječenje in vivo
Trichophyton sp.	Lentinan sulfat	100% izlječenje in vivo

Izvor: Kanai i Kondo, 1981; Hamada, 1981; Chang, 19081; -aoki, 1984b; Irinoda i dr., 1992; Mizuno, 1995a,b; Hobs, 1995, uz naše dodatke

*Armillaria mellea* pokazuje antibiotsko dejstvo (in vitro) na patogene bakterije *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, i *B. Subtilis*. *Armillarska kilselina*, ne takdavno izolovana iz *A. mellea*, sprečava Gram pozitivne i kvasne bakterije. (Obuchi i dr. 1990). Kod studija sa eksperimentima na životinjama sa micelijalnim ekstraktom *A. mellea* je takodje pokazao značajnu antibakterijsku aktivnost protiv gram-pozitivnih bakterija (Donnelly i dr., 1985, 1986; Donnelly i Hutchinson, 1990).

Polisaharid schizophyllan iz *Schizophyllum commune* je demonstrirao protektivna dejstva protiv *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, i *Klebsiella pneumoniae* infekcija kod miševa (Komatsu i dr., 1973; Cochran, 1978).

Jedan alkoholni ekstrakt iz *Dendropolyporus umbellatus* je ispoljio antibiotska dejstva in vitro na *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli*. (Chang i But, 1986). Vrste iz roda *Trametes* sadrže coriolin, jedan antibiotik koji je pokazao sposobnost da uništava gram-pozitivne bakterije i *Trichomanas vaginalis* (Takeuchi i dr., 1969; Ying i dr., 1987).

Jako antibakterijsko dejstvo su ispoljile i *Sesquiterpentes vellereus* i *isovelleral*, izolovane iz *Lactarius vellereus* (protiv *Escherichia coli*), kao i antigljivično (*Candida utilis*) (Sterner i dr., 1985).

Vrste *Ganoderma* (*G. lucidum*, *G. applanatum*, *G. oregonense*) su pokazale visok stepen aktivnosti na *Staphylococcus*, *Streptococcus*, i *Bacillus pneumoniae*, verovatno zbog pojačane aktivnosti imuno sistema i njegovog antivirusnog dejstva, indukovanog interferon produkcijom. (Yoon i dr., 1994; Wasser i Weis, 1997a).

*Agaricus campestris* proizvodi *campestrin*, koji je veoma efektivan na Gram-pozitivne i Gram-negativne bakterije (Bose, 1955). *A. Bisporus* i *A. Arvensis* su otporne na Gram-pozitivne i Gram-negativne bakterije (Ying i dr., 1987). *A. xanthoderma* sadrži antibiotik *psallitin* (4-hidroksibenzenediazonium), koji je izdvojen in tečnosti kulture. To je jedan inhibitor protiv Gram-pozitivnih bakterija (Dornberger i dr., 1986).

## HEPATOPROTEKTIVNA DEJSTVA

U poslednjih 15 do 20 godina, lekovite pečurke su bile tema proučavanja mnogih laboratorijskih eksperimenata sa životinjama, kao i kliničkih studija sa ljudima. Za njih se smatralo da su blagotvorne za širok spektar hepato oboljenja, uključujući i hepatitis. Hepatitis B, na primer, se širi tiho kroz krvni kontakt, sex i rođenjem. Virus trenutno inficira 350 miliona ljudi širom sveta, prema podacima Svetske Zdravstvene Organizacije (WHO). Većina nema simptome. Ali i nekim slučajevima, te infekcije vode do otkazivanja jetre, smrtnih komplikacija koje svake godine ubiju više od milion ljudi u celom svetu. (Marshall, 1998)

Sugano i saradnici (1982) su pokazali da je injekcija LEM iz *Lentinus edodes* usporila rast kancerogenog tumora jetre kod pacova. Jedna polisaharidska frakcija iz shiitake pečurke je pokazala dejstvo protekcije jetre kod životinja, kao i aktivnost na poboljšanju funkcije jetre i proizvodnje antitela na hepatitis B. (Lin i Huang, 1987; Mioguchi i dr. (1987); Agamase, 1987; Mizuno, 1995a,b).

Lentinan je pokazao dobre rezultate u lečenju hroničnog persistentnog hepatitisa i virusnog hepatitisa B. Četrdeset pacijenata sa hroničnim hepatitisom B i seropozitivni na Hbe antigenu je bilo podvrgnuto tretmanu od 6gr LEMa dnevno (oralno) u periodu od četiri meseca. Studija se fokusirala na broj pacijenata koji su serokonvertovani iz Hbe antigena positive u anti-Hbe, koji je bio 25% nakon LEM terapije i viši kod pacijenata sa hroničnim aktivnim hepatitisom (36.8%). Pored toga, 17 pacijenata (43%) je postalo seronegativno na HBe antigen. Testovi funkcije jetre su je jednako popravili i kod pacijenata koji su ostali seropozitivni, podigli su plasma albumin, i prilagodili metabolizam (Zhu i dr., 1985; Lin i dr., 1987; Agamase, 1987).

U kombinaciji sa polisaharidima iz *Reishi* pečurke (*Ganoderma lucidum*) i *Turkey tails* (*Trametes versicolor*), lentinan je poboljšao SGPT i sve nivoe GPT u jetrama miševa sa toksičnim hepatitisom (Zhang i Luan, 1986; Wasser i Weis, 1997a). Grubi ekstrakti iz kulture Shiitake pečurke su pokazali dejstvo zaštite jetre (Y. Lin, 1987; Hobbs, 1995; Wasser i Weis, 1997b).

*Reishi* pečurka je pokazala značajne rezultate u lečenju hepatitisa, naročito u slučajevima bez velikog poremećaja funkcije jetre. U slučaju od 355 slučajeva sa hepatitisom B tretirani su pilulom *Wulingdan*, koja sadrži plod *Reishi* pečurke, 92,4% pacijenata je imalo pozitivne rezultate (Chang i But, 1986; Yan i dr., 1987). U kliničkom izveštaju sa MARA Instituta Tehnologije (Malasija), jedan liofilizirani ekstrakt *Reishi* pečurke je bio blagotvoran u poboljšanju simptoma kod pacijenata koji su bolovali od hepatitisa B značajno smanjujući SGOT i SGPT nivoe i vodeći do serokonverzije nakon tri meseca primene (Soo, 1994).

Hepatoprotektivni efekat je otkriven i u ekstraktu *Maitake* pečurke (*Grifola frondosa*), kada je bio dat pacovima (300mg/kg) u hepatitis modelu (paracetamol- indukovano) (Lee i dr., 1992; Ooi i dr., 1993)

Jedan derivat polisaharida iz alkoholnog ekstrakta *Dendropolyporus umbrellatus* je imao hepaprotektivne efekte kod miševa (Lin i Wu, 1988). Kod 39 pacijenata sa cirozom jetre sa ascitima koji nisu reagovali na tretman, za jednu modifikovanu tradicionalnu herbalnu formulu «Wu Ling San» sa 2,3g ploda *D.Umbrellatus*, je objavljeno da u 17 slučajeva je dovela do izlečenja, značajno poboljšanje kod 7, a blago kod 12 (Bensky i Barolet, 1990)..

Schizophylla, (SPG) iz *Split Gill* pečurke (*Schizophyllum commune*) je indicirala (in vitro) da pacijenti sa hroničnim hepatitisom B mogu da imaju koristi od SPG, zato što SPG može da pospeši imunološko reagovanje na virus naročito kod inetferon-g produkcije (Kakumo i dr., 1991)

Farmakološke aktivnosti koje mogu biti rezultat proteinske veze polisaharida (PSK) iz *zurkey tail* pečurke (*Trametes versicolor*) koji podržava funkcije hepatita, i indicira moguću prevenciju raka jetre (Wang, 1989). U Kini, *T.versicolor* se smatra korisnom za hepatitis B i hronične aktivne hepatite (Ying i dr., 1987). *Tramella fucifortis* polisaharidi i ekstrakti spora su demonstrirali aktivnosti protekcije jetre (p.o.) (Zhou i dr., 1989)

Hemijski modifikovana forma *pachyman* (vrsta polisaharida), *carboxymethylpachymaran* iz *Wolfiporia cocos* je pokazala sposobnost da proizvodi jedan «trenutni lek» hroničnog virusnog hepatitisa u ljudskim kliničkim studijama. Prateći dva puta *carboxymethylpachymarana* (60mg, i.m.), nema propratnih efekata i primećena je normalizacija u funkcijama imuno sistema, kao i pozitivno dejstvo u lečenju aritmije (Guo i dr., 1984; Diung, 1987)

## ANTIDIJABETSKI EFEKAT

Dijabetes je jedna od najstarijih bolesti sveta. Trenutno je oko 250 miliona ljudi sa dijabetesom. Poslednjih godina, dijabetes je postao četvrti vodeći uzrok smrti u Sjedinjenim Državama, na pr., i glavni uzročnik razvoja odgovarajućih oboljenja kao što su bolesti bubrega, bolesti krvnih sudova, slepilo, impotencija i gangrena. U zavisnosti od imena bolesti za njegovo lečenje se koristi insulin i druge sintetičke droge kao što su *sulp honylureas*, *biguanidines* i *acarbose*. (Cambell, 1977).

Medjutim, poslednjih godina, pojava slučajeva «otpornih na insulin» kao i nekih sporednih nuspojava kada se neke od konvencionalnih droga koriste duže vreme, je nametnula potrebu da se traga za sigurnim i efektivnim alternativama. Nekoliko ekstrakta biljaka i pečuraka i izolovane substance bile su proučavane zbog svog antidijabetskog dejstva, sa pogledom na identifikaciju strategija altermnativnog lečenja dijabetesa (Hobbs, 1995; Hackman, 1996; Majeed, 1998).

*Maitake* ili *Hen-of-the-Woods* pečurka (*Grifola frondosa*) ima antidijabetsko dejstvo. Testovi tolerancije glukoze su sprovedjeni na miševima, modelnim životinjama NIDDM (noninsulin dependent diabetes mellitus). Podignuti nivoi glukoze u krvi nakon 15 min i 30 min *maitake* hranjenom grupom su bili 0.64 puta i 076 puta kod svake pojedinačno kontrolisane grupe, indicirajući inhibiciju jednog značajnog povećanja krvne glukoze. Sposobnost receptora insulina ćelija jetre je bila ispitivana pomoću metoda perfuzije jetre. Kod *maitake* hranjenom grupom je primećena donja regulacija, dok je kod kontrolne grupe primećen status tolerancije. Sledeće, ispitivane su aktivnosti absorpcije glukoze na enteron i saharoze aktivnosti na mukoza tankih creva. Niti je inhibicija glukoze na mala

creva niti inhibicija aktivacija saharoze primećena sa Maitake prahom niti je X-faktor administrovan. Ovi rezultati su sugerisali da Maitake antidijabetska aktivnost nije povezana sa inhibicijom absorpcije glukoze na enteron, već sa procesom metabolizma absorbovane glukoze. (Kubo i Namba, 1996). Hranljiv maitake prah ploda (20% dijete za 21 dan pri 1g/dnevno) je genetski dijabetičkim pacovima također smanjio glukozu krvi u jedan neinsulinski dijabetički zavisan melitus model (Kubo i dr., 1994). Ovo dejstvo smanjenja nivoa glukoze krvi je rezultat jednog visoko (150 000) molekularno-teškog glikoproteina. Iz dekokcije vruće vode i iz jedinjenja jednog eter-etanolnog ekstrakta.

Gandoderan A i B, glukani ploda *Ganoderma lucidum*, značajno je smanjio nivoe plazme i šećera kod miševa (Hikino i dr., 1985). Jedan coreolan ( $\beta$ -glucak-protein) dobijen iz biomase micelijuma proizvedene kulture *Trametes versicolor* je pokazao aktivnost (kod životinja i in vitro testova) protiv eksperimentalnog dijabetesa (Ikuzawa i dr., 1985).

## ZAHVALNOST

Autori se zahvaljuju Profesoru Takashi Mizuno (Shizuka Univerzitet, Japan) i Dr. N. Gunde-Cimerman (Nacionalni Institut Hemije, Slovenija) koji su nam ljubazno dostavili kopije i informacije o lekovitim pečurkama. Također smo zahvalni Dr. P. A. Volz (US) i Dr. C. Levensohn (US) za stručne komentare i stil manuskripta. Zahvaljujemo se Gospodji Sabrini Rodriguez za pomoć prilikom pripreme ovog teksta za publikaciju.

## LITERATURA

## REFERENCES

- Adachi K. et al. 1988. Blood pressure-lowering activity present in the fruit body of *Grifola frondosa* (Maitake). *Chem Pharm Bull*, 36, 1000-1006.
- Agarwal K. C. et al. 1982. Inhibition of human and rat platelet aggregation by extracts of Mo-er (*Auricularia auricula*). *Thromb Haemostas (Stuttgart)*, 48, 162-165.
- Akiyama Y. et al. 1981. Immunological characteristics of anti-tumor polysaccharides lentinan and its analogues, an immune adjuvants. In: Manipulation of host defense mechanisms, Aoki T. et al., ed., *Excerpta Medica (International Congress Series 576)*. Amsterdam. 227-243.
- Aoki T. 1984a. Antibodies to HTLV I and HTLV III in sera from two Japanese patients, one with possible pre-AIDS. *Lancet*, Oct. 20, 936-937.
- Aoki T. 1984b. "Lentinan." In: Immune modulation agents and their mechanisms, Fenichel R. L. and Chirgis M. A., eds., *Immun Stud*, 25, 62-77.
- Amagase H. 1987. Treatment of hepatitis B patients with *Lentinus edodes* mycelium. Proceedings of the XII International Congress of Gastroenterology, Lisbon, p. 197.
- Arai Y. et al. 1971. Effect of immunosuppressive agents on antitumor action of Lentinan. *Japan J Cancer Res (Gann)*, 62, 131-134.
- Arinaga S. et al. 1992a. Enhanced induction of lymphokine-activated killer activity after Lentinan administration in patients with gastric carcinoma. *Int J Immunopharmacol*, 14, 535-539.
- Arinaga S. et al. 1992b. Enhanced production of interleukin I and tumor necrosis factor by peripheral monocytes after Lentinan administration in patients with gastric carcinoma. *Int J Immunopharmacol*, 14, 43-47.
- Benedict R. C. and Brady L. R. 1972. Antimicrobial activity of mushroom metabolites. *J Pharm Sci*, 61, 180-182.
- Bensky D. and Barolet R. 1990. Chinese herbal medicine: Formulas and strategies. East and Press, Seattle, WA.
- Benz G. 1959. Marasin, an antibiotic polycetylene isolated from culture medium of *Marasmius ramealis*. *Arkiv Kemi*, 14, 305-321.
- Bobek P. et al. 1991a. Cholesterol-lowering effect of the mushroom *Pleurotus ostreatus* in hereditary hypercholesterolemic rats. *Ann Nutr Metab*, 35, 191-195.
- Bobek P. et al. 1991b. Effect of mushroom *Pleurotus ostreatus* and isolated fungal polysaccharide on serum and liver lipids in Syrian hamsters with hyperlipoproteinemia. *Nutrition*, 7, 105-108.
- Bobek P., Ozdin L., and Kuniak L. 1993. Influence of water and ethanol extracts of the oyster mushroom (*Pleurotus ostreatus*) on serum and liver lipids of the Syrian hamster. *Nahrung*, 37(6), 571-575.
- Bog-Hansen C. T. and Freed J. L. D. 1988. Lectins: Biology, biochemistry, clinical biochemistry. Sigma, St. Louis.