

2021. – № 1 (76) – С. 313-315. – URL: <https://confntores.etu.ru/assets/files/2021/cp/papers/313-315.pdf> (дата обращения 25.08.2025).

24. Электрокардиограф ЭК1Т-03 М. Техническое описание и инструкция по эксплуатации БИ2.008.007-01 ТО. – 1984. – 31 с.

25. Электрокардиография у крыс в экспериментальных исследованиях / И. Л. Привалова, О. А. Шевелёв, Н. А. Ходорович [и др.] // Генетика и разведение животных. – 2019. – № 2. – С. 108–120.

26. Юнкеров, В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – Санкт-Петербург. – 2002. – 266 с.

27. Ярош, И. В. Нормальная ЭКГ. Регистрация ЭКГ: методическое пособие для студентов II курса лечебного факультета / И. В. Ярош. – Санкт-Петербург: Северо-западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, 2013. – 14 с.

28. WMA Declaration of Helsinki / [Электронный ресурс] // The World Medical Association (WMA): [сайт]. — URL: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/> (дата обращения: 13.03.2025).

АНТИПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ ФОМИОИДНЫХ ТРУТОВИКОВ В ОТНОШЕНИИ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ ЛЕЙКОЗА ЧЕЛОВЕКА

Горбацевич Г. И.¹, Панибрат О. В.², Ханчевский М. А.²

¹Белорусский государственный медицинский университет,

г. Минск, Республика Беларусь

²Институт биоорганической химии НАН Беларуси,

г. Минск, Республика Беларусь

hleb.harbatsevich@gmail.com

Аннотация. Изучена антипролиферативная активность сухих водно-этанольных экстрактов фомиоидных трутовиков (*Fomitopsis pinicola*, *Phellinus igniarius*, *Laetiporus sulphureus*, *Ganoderma lucidum*, *Fomes fomentarius*, *Ganoderma applanatum*) в отношении клеточных линий HL-60 и K-562. Наибольшую эффективность продемонстрировали экстракты *F. pinicola*, *Ph. igniarius*, *F. fomentarius* и *G. applanatum*, ингибировавшие рост клеток более чем на 80–90%, в ряде случаев превосходя действие 5-фторурацила.

Ключевые слова: антипролиферативная активность, фомиоидные трутовики, HL-60, K-562.

ANTIPROLIFERATIVE ACTIVITY OF POLYPORE FUNGI EXTRACTS AGAINST HUMAN LEUKEMIA CELL LINES

Harbatsevich H. I.¹, Panibrat O. V.², Khanchevski M. A.²

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

²Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus,
Minsk, Republic of Belarus

hleb.harbatsevich@gmail.com

Abstract. The antiproliferative activity of aqueous-ethanolic extracts of polypore fungi (*Fomitopsis pinicola*, *Phellinus igniarius*, *Laetiporus sulphureus*, *Ganoderma lucidum*, *Fomes fomentarius*, *Ganoderma applanatum*) was evaluated against HL-60 and K-562 human leukemia cell lines. The most potent extracts (*F. pinicola*, *Ph. igniarius*, *F. fomentarius* and *G. applanatum*) inhibited cell growth by more than 80–90%, in some cases exceeding the effect of 5-fluorouracil.

Keywords: antiproliferative activity, polypore fungi, HL-60, K-562.

Лейкозы представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований кроветворной системы, характеризующихся нарушением пролиферации и дифференцировки клеток костного мозга. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно регистрируется более 470 тыс. новых случаев лейкоза, а смертность превышает 300 тыс. случаев в год [2]. Наиболее часто встречаются острый лимфобластный и острый миелоидный лейкоз, а также хронический лимфолейкоз и хронический миелоидный лейкоз, что делает данную патологию одной из ключевых проблем современной онкогематологии [7].

Современные подходы к терапии лейкозов включают химиотерапию, трансплантацию костного мозга, таргетные препараты (ингибиторы тирозинкиназ, моноклональные антитела) и иммунотерапию [1]. Несмотря на значительные успехи последних десятилетий, лечение лейкозов по-прежнему связано с рядом ограничений: высокой токсичностью стандартных цитостатиков, развитием лекарственной резистентности, а также высоким риском рецидива заболевания [9]. В связи с этим продолжается активный поиск новых природных источников противоопухолевых соединений, обладающих избирательным действием и сравнительно низкой токсичностью.

Исторически именно природные соединения послужили основой для создания ряда эффективных противоопухолевых средств. Так, алкалоиды барвинка розового (*Catharanthus roseus*) легли в основу препаратов винбластин и винкристин, широко применяемых при лечении гемобластозов [10]. Паклитаксел, выделенный из тиса коротколистного (*Taxus brevifolia*), стал одним из значимых противоопухолевых агентов в клинической онкологии [5]. Эти примеры подтверждают целесообразность поиска новых биологически активных соединений в природных объектах.

Особое внимание в последние годы привлекают базидиомицеты, в частности фомиидные трутовики (*Fomitopsis*, *Fomes*, *Ganoderma*, *Phellinus*), обладают высокой биомассой и легко доступны для заготовки. Их плодовые тела отличаются высоким выходом экстрактивных веществ при использовании водно-этанольных растворителей [6]. Химический состав трутовиков представлен, прежде всего, фенольными соединениями и тритерпеноидными метаболитами,

многие из которых проявляют выраженную цитотоксическую и антипролиферативную активность [4].

Ранее было показано, что тритерпеноиды *Ganoderma lucidum* индуцируют апоптоз клеток хронического миелолейкоза K-562 и подавляют рост клеток острого промиелоидного лейкоза HL-60 [8]. Фенольные соединения *Phellinus* ингибируют пролиферацию клеток гепатоцеллюлярной карциномы HepG2 и клеток рака легкого A549 [3]. Экстракты *Fomes fomentarius* демонстрировали активность против клеток меланомы B16 и аденокарциномы толстой кишки HT-29 [11]. Эти данные свидетельствуют о том, что трутовики являются перспективным источником новых противоопухолевых агентов с широким спектром действия.

Таким образом, актуальной задачей современной фармацевтической науки является поиск новых биоактивных соединений в трутовиках, обладающих селективной активностью в отношении опухолевых клеток крови. Настоящее исследование направлено на изучение антипролиферативного потенциала сухих водно-этанольных экстрактов шести видов фомоидных трутовиков (*Fomitopsis*) в отношении клеточных линий острого промиелоидного лейкоза HL-60 и хронического миелогенного лейкоза K-562.

Плодовые тела трутовых грибов (*Fomes fomentarius* – FF, *Fomitopsis* – FP, *Laetiporus sulphureus* – LS, *Phellinus igniarius* – PI, *Ganoderma applanatum* – GA) были заготовлены в Минской области (Республика Беларусь) в период с июля по октябрь 2024 года, а *Ganoderma lucidum* – GL – приобретены у Vozhou Swanf Commercial And Trade Co., Ltd. (Китай). Сразу после сбора сырье очищали от посторонних примесей и загрязнений, нарезали фрагментами размером 2–3 см и подвергали сушке в сушильном шкафу марки «Витязь» при температуре 40 ± 2 °С. Высушенное сырье хранили в герметичных стеклянных контейнерах до дальнейшей переработки.

Для получения гомогенного материала грибное сырье измельчали в молотковой мельнице MOLOT с установленным ситом (диаметр отверстий – 2 мм). Полученный порошок использовали для приготовления извлечений 70 % этанолом. Мацерацию проводили в течение 7 суток, после чего шрот отделяли, а растворитель упаривали при температуре 45 °С и давлении 100 мбар на роторном испарителе.

Все манипуляции с клетками выполняли с соблюдением правил стерильности в ламинарном боксе II класса защиты (ОДО «Белаквилон», РБ). Клетки культивировали в концентрации $5 \cdot 10^3$ клеток/лунку в 96-луночном плоскодонном планшете в полной культуральной среде на основе DMEM, содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 2 mM L-глутамин, 100 Ед/мл бензилпенициллин натрия, 100 Ед/мл стрептомицин сульфата, 100 Ед/мл неомицин сульфата («Lonza», США) в присутствии или отсутствии исследуемых веществ в течение 72 ч. Оценка жизнеспособности опухолевых клеток проводилась с использованием окислительно-восстановительного индикатора

резазурина, который при восстановлении превращается в розовый флуоресцирующий резорфин.

Оценку эффективности действия соединений проводили в 96-луночном плоскодонном планшете: к 80 мкл культуры клеток в питательной среде добавляли 20 мкл раствора ингибитора в соответствующем разведении. Исходный раствор представлял собой 1% водный раствор экстракта (с добавлением 1% ДМСО), профильтрованный через мембранный фильтр 0,25 мкм. В лунки вносили по 10 мкл резазурина и инкубировали в течении 3 часов при 37°C в условиях 5% содержания CO₂. Измерения флуоресценции проводили на мультимодальном считывателе микропланшетов с абсорбцией Infinite® 200 PRO (Tecan, Швейцария). Результаты, полученные в контроле (без добавления исследуемых соединений), принимали за 100% выживаемость клеток.

Исследование антипролиферативной активности сухих водно-этанольных экстрактов фомиидных трутовиков показало, что большинство образцов проявляют выраженное ингибирующее действие в отношении клеточных линий лейкоза человека HL-60 и K-562 (таблицы 1 и 2). На клеточной линии HL-60 наибольшую активность продемонстрировали экстракты *F. pinicola* и *Ph.*: они ингибировали пролиферацию клеток более чем на 80% в широком диапазоне разведений, что сопоставимо с действием 5-фторурацила (5-FU) в высоких концентрациях (табл. 1). Экстракты *L. sulphureus*, *G. applanatum* и *F.* также проявили заметную активность, однако их эффект был менее выражен и характеризовался большей вариабельностью между разведениями.

Таблица 1

Антипролиферативная активность экстрактов фомиидных трутовиков и 5-фторурацила в отношении клеточной линии HL-60

№	%ингибирования (%)					
	1 разведение	2 разведение	3 разведение	FU		
				50 М	10 М	М
FP	94,32	19,45	6,72	95,44	59,77	14,84
PI	93,7	41,12	18,79			
LS	92,59	50,16	7,31			
GL	88,92	6,82	0			
FF	93,89	79,53	19,43			
GA	91,08	72,67	11,95			

При исследовании на клеточной линии K-562 выраженной активностью обладали все образцы (табл. 2). Наиболее высокие значения ингибирования (свыше 90 %) отмечены у экстрактов *F. pinicola* и *Ph. igniarius*, *G. applanatum*, *G. lucidum* и *F. fomentarius*, что указывает на высокую чувствительность клеток хронического миелогенного лейкоза к компонентам этих грибов.

Таблица 2

Антипролиферативная активность экстрактов фомииоидных трутовиков и 5-фторурацила в отношении клеточной линии К-562

№	% -ингибирования (%)					
	1 разведение	2 разведение	3 разведение	FU		
				50 М	10 М	М
FP	95,78	84,44	82,48	75,48	75,38	25,55
PI	94,15	73,13	82,04			
LS	86,47	48,89	26,32			
GL	92,80	82,84	76,40			
FF	92,17	95,76	90,98			
GA	90,20	86,31	89,75			

Сравнительный анализ показал, что в обеих системах (HL-60 и К-562) лидирующие позиции по активности занимают экстракты *F. pinicola*, *Ph.* и *G. applanatum*. Их действие было стабильным и выраженным во всех разведениях, что указывает на наличие в составе экстрактов биологически активных соединений с цитотоксическим потенциалом.

Выявленные различия в чувствительности клеточных линий могут объясняться как особенностями молекулярных мишеней, так и различиями в составе метаболитов экстрактов. Так, тритерпеноиды *Ganoderma* известны способностью индуцировать апоптоз через активацию каспазного каскада и подавление NF-κB, что особенно эффективно в отношении клеток хронического миелолейкоза [4, 6, 8]. В то же время фенольные соединения грибов родов и *Fomes* обладают выраженной антиоксидантной активностью и способны нарушать клеточный цикл в фазе G₀/G₁ [3, 11].

Важно отметить, что в ряде случаев действие экстрактов превышало активность эталонного цитостатика 5-FU в эквимоллярных концентрациях. Это свидетельствует о перспективности выделения и дальнейшего изучения отдельных компонентов для создания новых противоопухолевых средств.

Таким образом, результаты работы подтверждают значительный противоопухолевый потенциал экстрактов фомииоидных трутовиков. Наибольший интерес представляют *F. pinicola*, *Ph. igniarius*, *F. fomentarius* и *G.*, обладающие выраженным ингибирующим действием как в отношении HL-60, так и К-562. Полученные данные создают основу для углубленных биохимических исследований и могут быть использованы для разработки новых фитопрепаратов с противоопухолевой активностью.

Литература

1. Chauncey, T. R. Drug resistance mechanisms in acute leukemia / T. R. Chauncey // *Curr. Opin. Oncol.* – 2001. – V. 13, №.1. – P. 21–26.
2. Döhner, H. Acute Myeloid Leukemia / H. Döhner, D. J. Weisdorf, C. D. Bloomfield // *The New England Journal of Medicine.* – 2015. – V. 373, № 12. – P. 1136–1152.

3. European medicinal polypores – a modern view on traditional uses / U. Grienke, M. Zöll, U. Peintner [et al.] // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2014. – V. 154, № 3. – P. 564–583.
4. From 2000 years of *Ganoderma lucidum* to recent developments in nutraceuticals / K. S. Bishop, C. H. J. Kao, Y. Xu [et al.] // *Phytochemistry*. – 2015. – V. 114. – P. 56–65.
5. *Ganoderma lucidum* and its pharmaceutically active compounds / B. Boh, M. Berovic, J. Zhang [et al.] // *Biotechnology Annual Review*. – 2007. – V. 13. – P. 265–301.
6. *Ganoderma lucidum*: a potent pharmacological macrofungus / B. S. Sanodiya, G. S. Thakur, R. K. Baghel [et al.] // *Current Pharmaceutical Biotechnology*. – 2009. – V. 10, № 8. – P. 717–742.
7. Jabbour, E. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring / E. Jabbour, H. Kantarjian // *American Journal of Hematology*. – 2020. – V. 95, № 6. – P. 691–709.
8. Lindequist, U. The pharmacological potential of mushrooms / U. Lindequist, T. H. J. Niedermeyer, W.-D. Jülich // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. – 2005. – V. 2, № 3. – P. 285–299.
9. Noble, R. L. The discovery of the vinca alkaloids – chemotherapeutic agents against cancer / R. L. Noble // *Biochemistry and Cell Biology*. – 1990. – V. 68, № 12. – P. 1344–1351.
10. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia* / M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. – 1971. – V. 93, № 9. – P. 2325–2327.
11. Wasser, S. P. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides / S. P. Wasser // *Applied Microbiology and Biotechnology*. – 2002. – V. 60, № 3. – P. 258–274.

О ДОКЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ БОЛЕЗНЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Цыренжапов А. В., Одинец А. Д., Аргунова В. С.,

Дармаева С. А., Баиртова О. А.

Иркутский государственный медицинский университет,

г. Иркутск, Россия

nandrey_22@mail.ru

Аннотация. В работе рассмотрены особенности дыхательной системы крыс, которые используются в биомедицинских исследованиях. Используются свойства дыхательной системы при раздражении рецепторов верхних дыхательных путей и спазм гладкой мускулатуры.

Ключевые слова: тонус бронхов, адреналин, бронхиальная астма, рецепторы дыхательных путей, раздражающее действие, гладкая мускулатура, виды дыхания.