

УДК 616.33-006.615.37

*Р.В. Сенютович, О.І. Іващук, В.Ю. Бодяка, В.П. Унгурян, І.Д. Постевка,  
О.В. Чорний, І.Я. Гушул*

## БІОЛОГІЧНА ТЕРАПІЯ, ЯК ДОПОМІЖНЕ ЛІКУВАННЯ РАКУ ШЛУНКА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

**Резюме.** Представлений огляд робіт із використання препарату з гриба шиїтаке лентинану для лікування раку шлунка. Препарат дозволений для використання в Японії. Розглянуті механізми дії препарату і

поодинокі клінічні дослідження, що свідчать про доцільність його застосування з хіміотерапією при поширеному раку шлунка.

**Ключові слова:** рак, шлунок, біотерапія, лентинан.

**Вступ.** Біотерапія раку активно розвивається в останні роки і має незаперечні досягнення (імунотерапія, таргетні препарати, вакцини, цитокіни і т.д.). В Японії, Китаї та Кореї для допоміжного лікування раку застосовують препарати з грибів, відомі під фармацевтичною назвою лентинан.

**Мета роботи.** Ознайомити українських онкологів із перспективами застосування препарату лентинан при поширеному раку шлунка.

**Матеріал і методи.** У роботі проаналізовані статті і реферати статей на сайті PubMed за 2005-2012 роки. Використані дані з оглядової статті (Ina et al., 2013) [39].

Шиїтаке, також шиїтаке, лентинула їстівна, японський лісовий гриб (лат. *Lentinula edodes*) – їстівний гриб, вид роду Лентинула (*Lentinula*). Походить із Китаю і Японії, активно культивується по всьому світу.



Рис. 1. Гриби шиїтаке

Шиїтаке – сапротрофні макроміцети. Для свого розвитку цей гриб використовує органічні речовини відмерлих рослин. У природі шиїтаке ростуть у Південно-Східній Азії на мертвій деревині листяних порід. У Приморському краї трапляється на деревині дуба монгольського і липи амурської.

Останнім часом, гриби стали в центрі уваги як джерела біологічно активних сполук. Так звані “mushroom pharmaceuticals” або “грибні добавки” введені на світові ринки. Їстівні гриби включені до груп продуктів, визначених як “функціональне харчування” (Hobbs et al., 1995) [26], (Rajewska et

al., 2004) [56], (Wasser et al., 1999) [73], (Wasser et al., 1999) [72].

Одну з перших робіт, що показала протипухлинні властивості цього класу грибів, проводили Лукас і колеги, які успішно застосували екстракт, отриманий із плодових тіл білих грибів для лікування саркоми 180 мишей (Lucas et al., 1957) [55]. Лукас також виділив *calvacin* від гриба Головача гігантського. Його ефект підтверджений проти багатьох експериментальних пухлин, у тому числі саркоми – 180, аденокарциноми молочної залози – 755, лейкемії L-1210 (Wasser et al., 1999) [72].

Результати численних досліджень показали, що протипухлинні властивості біологічно активних сполук, виділених із грибів, в основному, зумовлені полісахаридами (Wasser et al., 1999) [72], (Mizuno et al., 1996) [47], (Mizuno et al., 1999) [48], (Mizuno et al., 1999) [49], (Reshetnikov et al., 2001) [58], (Wasser et al., 2002) [71]. Грибкові клітинні стінки є їх основним джерелом. Хітин і хітозан не мають протипухлинної активності (Mizuno et al., 1995) [41]. Більшість грибних полісахаридів із протираковими властивостями є похідними (1 → 3), (1 → 6) β-глюкану або (1 → 3) α-глюкану (Gorin et al., 1983) [24]. Ці сполуки складаються з лінійних або розгалужених ланцюгів із молекул глюкози і бічних ланцюгів, що містить різні комбінації інших простих цукрів, головним чином, глюкуронової кислоти, ксилози, галактози, манози, арабінози або рибози. У грибах найбільш часто трапляються глікани, що містять арабінозу, манозу, фруктозу, галактозу, ксилозу, глюкуронову кислоту (Wasser et al., 2002) [71].

Кожний вид і навіть штам гриба має дещо інший набір полісахаридів. Полісахариди відрізняються за хімічною структурою, молекулярною масою, розгалуженням, величиною і формою, які впливають на їх біологічну активність (Wasser et al., 1999) [73], (Lucas et al., 2003) [55], (Mizuno et al., 1999) [48], (Mizuno et al., 1999) [50], (Reshetnikov et al., 2001) [58], (Wasser et al., 2002) [71], (Mizuno et al., 1996) [47], (Gorin et al., 1983) [24], (Augustin et al., 1998) [11], (Bao et al., 2001) [14], (Tao et al., 2006) [62], (Zhang et al., 2002) [77].

Протипухлинні властивості полісахаридів описані в гетероатомів β-глюканів (Mizuno et al.,

1995) [47] heteroglycans, комплексу  $\beta$ -глюкану-білка,  $\alpha$ -manno-  $\beta$ -глюкан, комплексу  $\alpha$ -глюкану-білка (Mizuno et al., 1995) [41].

Глюкани з високою молекулярною масою більш ефективні, ніж із низькою молекулярною масою (Lucas et al., 2003) [55], (Mizuno et al., 1996) [47].

Показано, що руйнування третинної структури полісахаридів шляхом денатурації істотно знижує або повністю ліквідує свою біологічну активність (Maeda et al., 1988) [45], (Yanaki et al., 1983) [75], (Yanaki et al., 1986) [74].

Хімічна модифікація здійснюється для поліпшення протипухлинної активності полісахаридів і їх клінічних якостей за рахунок збільшення розчинності у воді, і здатності проникати через стінку кишечника після перорального уведення є Сміт – деградація (окиснювально-відновний гідроліз), активація карбоксиметелювання (Lucas et al., 2003) [55], (Mizuno et al., 1996) [47], (Mizuno et al., 1996) [49], (Karacsonyi et al., 1994) [36], (Kuniak et al., 1993) [7], (Paulik et al., 1996) [67], (Zhuang et al., 1994) [13].

Значною мірою джерелом протипухлинних полісахаридів є вищі базидіоміцети. Це полісахариди, які протягом майже 50 років є комерційно доступні: лентинан, PSK (Крестин) і шизофілан (Lucas et al., 2003) [55], (Miles et al., 1997) [46].

Lentinan – це високоочищений полісахарид фракції, виділеної з *Lentinus edodes* (гриба шиїтаке). Враховуючи його хімічну природу, він класифікується як  $\beta$ -глюкан. Його головний ланцюг виконаний з одиниць глюкози, з'єднаних  $\beta$ - (1  $\rightarrow$  3) з глікозидними зв'язками, у той час як бічні ланцюги пов'язані з головним ланцюгом  $\beta$ - (1  $\rightarrow$  6) глікозидних зв'язків. Це затверджені ліки в Японії. Їх, як правило, уводять у поєднанні з іншими фармацевтичними препаратами до терапії раку кишечника, печінки, шлунка, яєчників і раку легень, що підвищує ефективність терапії (Maeda et al., 1988) [45], (Chihara et al., 2005) [15], (Ikekawa et al., 2004) [9].

Крестин (PSK) є полісахарид, виділений із *Trametes* лишаю. Крім цукру,  $\beta$ -глюкану, PSK складається з основного ланцюга, створеного глюкозою, з'єднаних  $\beta$ -(1  $\rightarrow$  3) глікозидних зв'язків, у той час як бічні гілки з  $\beta$ -(1  $\rightarrow$  6) глікозидними зв'язками (Mizuno et al., 1996) [47]. Як лентинан – це дуже популярний препарат в Японії. Численні клінічні дослідження показали, що його застосування підвищує ефективність хіміотерапії в пацієнтів, які страждають від раку молочної залози, печінки, простати, шлунка, легень і раку товстої кишки. Як протираковий лікарський засіб, його використовують у ветеринарії проти аденокарциноми, фібросаркоми, мастоцитомі, плазмоцитомі, меланоми, саркоми, карциноми молочної залози, раку товстої кишки і легень.

Шизофілан одержують з гриба *Schizophyllum*. З погляду хімічної структури, тобто складу цукрів і їх способу зв'язування, він схожий на лентинан. Комерційна назва цього  $\beta$ -

глюкану Sonifilan (Mizuno et al., 1996 [47]. Цей продукт використовують у лікуванні шлунка і раку шийки матки (Hobbs et al., 1995) [26]. Крім того, призначають при радіотерапії через його радіозахисні властивості. Шизофілан відновлює мітоз клітин кісткового мозку пригнічених гамма-випромінюванням (Zhu et al., 1987) [78].

Полісахариди, отримані від інших базидіоміцетів виявляють також оздоровчі властивості. Підтверджена їх здатність запобігати канцерогенезу і метастазуванню, гальмуванню розвитку існуючих пухлинних вогнищ (Maeda et al., 1988) [45], (Chihara et al., 2005) [15], (Ikekawa et al., 2004) [9].

Є два основні механізми дії полісахаридів проти пухлинних клітин: непряма дія (імуностимуляція) і пряма дія (гальмування росту пухлинних клітин та індукція апоптозу).

Непряма дія ґрунтується на стимуляції механізмів імунного захисту, насамперед, на активації Т-і В-лімфоцитів, макрофагів і натуральних кілерів (NK-клітин) (Augustin et al., 1998) [11], (Bao et al., 2001) [14], (Zhang et al., 2002) [77], (Ooi et al., 2000) [52]. Багато грибних  $\beta$ -глюканів стимулюють виробництво інтерферонів (ІФН), інтерлейкінів (ІЛС) та інших цитокінів. Вони розглядаються як перша лінія в системі захисту організму, і самі можуть успішно трансформувати клітини до створення повноцінної гуморальної і клітинної імунної відповіді (Borchers et al., 1999) [51].

Дослідження показали, що  $\beta$ -глюкани викликали реакцію організму шляхом зв'язування з мембранними рецепторами на імунологічно компетентних клітинах (Czop et al., 1985) [13]. Одним із найбільш важливих  $\beta$ -глюканових рецепторів є CR 3 рецептор (Ross et al., 1999) [68], (Xia et al., 1999) [63]. Цей рецептор зазвичай є на поверхні імунних ефекторних клітин, таких, як макрофаги, нейтрофіли, NK-клітин і К-клітини. CR3 здатний розпізнавати опсонін і С3b, який часто представляється на поверхні ракових клітин. Полісахариди підвищують здатність імунних клітин розпізнавати клітини як чужорідні і тим самим підвищити ефективність захисних механізмів (Hamuro et al., 1985) [23]. Найбільш документально імуностимулювальні властивості підтверджені в лентинану, шизофілану і PSK.

Дослідження показали, що лентинан стимулює проліферацію мононуклеарних клітин, таких, як лімфоцити, моноцити і макрофаги (Aoki et al., 1984) [10], (Hobbs et al., 2000) [25]. Крім того, він також стимулює дозрівання і диференціювання клітин, що беруть участь в імунному захисті механізмів. Лентинан також може підвищити реактивність імунних клітин і стимулює їх до секреції цитокінів, гормонів та / або інших біологічно активних речовин. У результаті таких властивостей лентинан підвищує стійкість організму до злоякісної трансформації (Chihara G., 2005) [15]. Це зрушує баланс Th1 / 2 до Th1 значним збільшенням виробництва ІЛ-12 (Lull et al., 2005) [44] та посилює фагоцитоз макрофагів і підвищує секрецію цитокінів, зокрема фактору некрозу

пухлин (ФНП- $\alpha$ ) шляхом активації NF- $\chi$ 2. Лентинан стимулює дендритні клітини, що дуже важливо для імунomodуляції і протипухлинної активності. Дендритні клітини у співпраці з К-клітинами відіграють ключову роль в елімінації пухлинних клітин (Chihara et al. 1992) [15]. Здатність лентинану стимулювати вивільнення IL-1 продемонстрована в інших типах пухлин (Chihara G., 1992) [15]. Описано багато інших цікавих видів біологічної активності лентинану, у тому числі підвищення активності неспецифічної запальної реакції та інгібування системи комплементу (Lull et al., 2005) [44].

Показано, що крестин PSK стимулює компоненти як клітинного, так і гуморального імунітету (Tzianabos et al., 2000) [70]. Ін'єкції PSK у місці пухлини ведуть до ліквідації трансформованих клітин. Збільшення числа імунологічно компетентних клітин і ріст дендритних і Тс клітин були відзначені у хворих, які отримували PSK. Крестин впливає на фенотипічні і функціональні етапи дозрівання дендритних клітин із людського CD14 + клітин, а також стимулює фагоцитарну активність макрофагів (Zhu et al., 1987) [78]. Крім того, він стимулює експресію TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, і IL-8 (Hsieh et al., 2001) [27], (Kato et al., 1995) [34], (Sakagami et al., 1993) [59]. Ці цитокіни викликають реакції, що ведуть до стимуляції Т-клітинної цитотоксичності протипухлинних клітин, інтенсифікації продукції антитіл В-клітинами або індукції експресії рецептора для IL-2 на Т-клітини (Kato et al., 1995) [34]. Дослідження показало, що протипухлинна дія PSK залежить від його здатності стимулювати Т-клітини і антигени, які представляють клітини, що дозволяє ефективно розпізнавати руйнування пухлинних клітин (Tzianabos et al., 2000) [70], (Okazaki et al., 1995) [60].

Хімічна структура і механізм дії шизофілану дуже схожі на лентинан. Його протипухлинна дія ґрунтується на модуляції імунної відповіді. Як у лентинану, протипухлинні властивості шизофілану з'являються тільки за наявності Т-клітин (Kraus et al., 1991) [38]. Шизофілан стимулює вироблення білків гострої фази і CSF, внаслідок активації макрофагів, мононуклеарів периферичної крові клітин і проліферації лімфоцитів, а також стимуляції системи комплементу. Крім того, він збільшує продукцію Th-лімфоцитів і макрофагів (Bohn et al., 1995) [12]. Він характеризується сильною активацією фагоцитів, підвищує продукцію активних форм кисню, прозапальних цитокінів IL-6, IL-8 і TNF- $\alpha$ , а також збільшує експресію маркерів на поверхні лейкоцитів (Falch et al., 2000) [64], (Kubala et al., 2003) [65].

Крім непрямой дії, кілька полісахаридів показали прямий вплив на ракові клітини. Полісахариди пригнічують проліферацію пухлинних клітин та / або індують їх смерть шляхом апоптозу (Bao et al., 2001) [14], (Tao et al., 2006) [62], (Ooi et al., 2000) [52], (Zhang et al., 2007) [77], (Ravi et al., 2004) [57].

Один із найбільш описаних механізмів прямої протипухлинної дії полісахаридів, виділених із базидіоміцетів, є модуляція діяльності NF- $\kappa$ B. Надмірна активація NF- $\kappa$ B спостерігається при багатьох видах раку. Активний NF- $\kappa$ B сприяє росту пухлини шляхом збільшення транскрипції генів, які індують клітинну проліферацію, інгібують апоптоз або стимулюють ангиогенез і метастазування (Ravi et al., 2004) [57]. Доведено, що полісахариди пригнічують фосфорилування / або деградацію інгібітора NF- $\kappa$ B (I $\kappa$ B $\alpha$ ) (Wasser et al., 1999) [73], (Mizuno et al., 1996) [47], (Ooi et al., 2000) [52], (Ohno et al., 2000) [52], (Ohno et al., 2003) [8], (Yoshida et al., 1996) [54].

На клінічну ефективність лентинану вказують зростання хворих на неоперабельний і рецидивний рак шлунка, які отримують оральний фторпіримідин (Тетафур) (Nakano H., 1999) [6]. Проведений мета-аналіз показав, що додавання лентинану до хіміотерапії збільшило виживаність осіб із поширеним раком шлунка порівняно із застосуванням тільки хіміотерапії (Oba et al., 2007) [19]. Різниця в загальній виживаності (OS) склала 139 днів порівняно з 114 днями (P = 0,011). В Японії, схема S-1-основі на даний час широко використовується для лікування неоперабельного або рецидивного раку шлунка. З метою оцінки впливу хіміо-імунотерапії з використанням лентинану, 78 пацієнтів із неоперабельним / рецидивним раком шлунка отримували S-1 хіміотерапії. Медіана виживання значно більша в групі, що отримувала хіміо-імунотерапію з лентинаном, ніж у групі, що отримувала лише хіміотерапію 689 днів. Одно-, дво- і п'ятирічне виживання були вище в групі, що отримувала лентинан, ніж у групі, що отримувала лише хіміотерапію.

Кількість клінічних робіт, виявлених нами в інтернеті після 2010 року, дуже мала.

Опубліковано дві роботи, що аналізують протиракові властивості грибів Basidiomycetes (Lemieszek et al., 2012) [39], протеїно-полісахаридного комплексу з грибів *Coriolus versicolor* (Piotrowski et al., 2015) [53].

Багато робіт присвячено застосуванню лентинану при пухлинних захворюваннях не шлунка, а легень та органів стравоходу при системних захворюваннях, раку сечового міхура, підшлункової залози, при гепатоцилюлярній карциномі колоректальних пухлин (Li et al. 2011) [43], (Sun et al., 2015) [41], (Nishiyama et al., 2014) [4], (Isoda et al., 2009) [16], (Hazama et al., 2009) [21].

Ці роботи вказують на покращання якості життя при проведенні хіміотерапії з лентинаном при раку шлунка (Kataoka et al., 2009) [42], (Yoshino et al., 2010) [29].

Ряд робіт описує окремі випадки видужання або довготривалих ремісій при застосуванні лентинану в лікуванні раку шлунка (Nishikawa et al., 2013) [2], (Fukuchi et al., 2014) [22], (Yoshino et al., 2010) [29], (Akazawa et al., 2010) [1].

(Nakai et al., 2012) [5] застосували S-1 60 мг/м<sup>2</sup>, паклітаксел 60 мг/м<sup>2</sup> і лентинан 2 мг в/в (1, 8, 15 днів).

(Kondo et al., 2013) [3] давали хворим препарати S-1, цисплатин (18 мг/м<sup>2</sup>) і лентинан по 2 мг / 2 р.т.

(Ina et al., 2011) [40], застосували лентинан з хіміотерапією у 78 хворих. Середнє виживання склало 689 днів (контроль 565 днів).

(Higashi et al., 2012) [66] не знайшли різниці при застосуванні лентинану на виживання хворих (19 пацієнтів), але покращувалася якість життя.

Фітопрепарати і препарати на основі грибів представляють сьогодні ринок 60 млрд дол. США. В Японії випускають біля 10 препаратів на основі глюканів, одержаних з вищих базидіоміцетів.

Представлений огляд літератури свідчить про те, що клінічні докази ефективності грибів у лікуванні раку шлунка разом із хіміотерапією є недостатні.

### Література

1. A case of advanced gastric cancer responding to S-1/paclitaxel/lentinan as neoadjuvant chemoimmunotherapy / N. Akazawa, K. Taguchi, A. Imai [et al.] // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2010. – Vol. 37, № 7. – P. 1365-1367.
2. A case of advanced gastric cancer with para-aortic lymph node metastasis successfully treated with preoperative S-1/Lentinan chemotherapy followed by curative gastrectomy / K. Nishikawa, K. Iwase, T. Aono [et al.] // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2013 – Vol. 40, № 12. – P. 2200-2002.
3. A case of combined resection of multiple adjacent organs in a patient with locally advanced residual gastric cancer / J. Kondo, T. Nisimura, Y. Nagashima [et al.] // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2013 – Vol. 40, № 12. – P. 2191-2193.
4. A case of metachronous liver metastasis from gastric cancer successfully treated with hepatectomy / M. Nishiyama, S. Yoshino, H. Matsui [et al.] // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2014. – Vol. 41, № 12. – P. 2352-2354.
5. A case study of advanced gastric cancer patient treated with S-1+paclitaxel/lentinan / K. Nakai, M. Yamada, Y. Ueyama [et al.] // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2012. – Vol. 39, № 5. – P. 821-823.
6. A multi-institutional prospective study of lentinan in advanced gastric cancer patients with unresectable and recurrent diseases: Effect on prolongation of survival and improvement of quality of life / H. Nakano, K. Namatame, H. Nemoto [et al.] // *Hepato-Gastroenterol*. – 1999. – Vol. 46. – P. 2662-2668.
7. A new fungal glucan and its preparation / L. Kuniak, S. Karócsanyi, J. Augusti [et al.] // *Carbohydrate Polymers*. – 1993. – Vol. 29, № 3. – P. 8-10.
8. Anti-tumor 1,3-β-glucan from cultured fruit body of *Sparassis crispa* / N. Ohno, N.N. Miura, M. Nakajima [et al.] // *Biol Pharm Bull*. – 2003. – Vol. 23, № 7. – P. 866-872.
9. Antitumor activity of aqueous extracts of edible mushrooms / T. Ikekawa, N. Uehara, Y. Maeda [et al.] // *Cancer Res*. – 2004. – Vol. 29, № 3. – P. 734-735.
10. Aoki T. Lentinan. In: Femchel RL, Chirgis MA, editors. *Immunology Studies: Immune modulation agents and their mechanisms*. – 1984. – Vol. 25. – P. 62-77.
11. Augustin J. Glucans as modulating polysaccharides: their characteristics and isolation from microbiological sources / J. Augustin // *Biologia*. – 1998. – Vol. 53. – P. 277-282.
12. Bohn J.A. (1-3)-β-D-Glucans as biological response modifiers: a review of structure-functional activity relationships / J.A. Bohn, J.N. BeMiller // *Carbohydrate Polymers*. – 1995. – Vol. 28, № 1. – P. 3-14.
13. Chemical modification and antitumor activity of polysaccharides from the mycelium of liquid-cultured *Grifola frondosa* / C. Zhuang, T. Mizuno, H. Ito [et al.] // *Nippon Shokuhin Kogyo Gakkaishi*. – 1994. – Vol. 41, № 2. – P. 733-740.
14. Chemical modifications of the (1→3)-α-D-glucan from spores of *Ganoderma lucidum* and investigation of their physicochemical properties and immunological activity / X. Bao, J. Duan, X. Fang [et al.] // *Carbohydrate Res*. – 2001. – Vol. 336, № 6. – P. 127-140.
15. Chihara G. Immunopharmacology of Lentinan, a polysaccharide isolated from *Lentinus edodes*: its application as a host defense potentiator / G. Chihara // *International Journal Oriental Medicine*. – 2005. – Vol. 17, № 5. – P. 57-77.
16. Clinical efficacy of superfine dispersed lentinan (beta-1,3-glucan) in patients with hepatocellular carcinoma / N. Isoda, Y. Eguchi, H. Nukaya [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 2009. – Vol. 56, № 90. – P. 437-441.
17. Combination therapy with lentinan improves outcomes in patients with esophageal carcinoma / J.L. Wang, Z. Bi, J.W. Zou [et al.] // *Mol Med Rep*. – 2012. – Vol. 5, № 3. – P. 745-748.
18. Czop J.K. Properties of glycans that activate the human alternative complement pathway and interact with the human monocyte beta-glucan receptor / J.K. Czop, K.F. Austen // *J. Immunol*. – 1985. – Vol. 135, № 1. – P. 3388-3393.
19. Efficacy of adjuvant immunochemotherapy with polysaccharide K for patients with curative resection of gastric cancer / K. Oba, S. Teramaki, M. Kobayashi [et al.] // *Cancer Immunol. Immunother*. – 2007. – Vol. 56, № 7. – P. 905-911.
20. Efficacy of oral administered superfine dispersed lentinan for advanced pancreatic cancer / K. Shimizu, S. Watanabe, S. Watanabe [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 2009. – Vol. 56, № 89. – P. 240-244.
21. Efficacy of orally administered superfine dispersed lentinan (beta-1,3-glucan) for the treatment of advanced colorectal cancer / S. Hazama, S. Watanabe, M. Ohashi [et al.] // *Anticancer Res*. – 2009. – Vol. 29, № 7. – P. 2611-2617.
22. Evaluation of immunity in elderly patients with unresectable gastric cancer receiving S-1/Lentinan combination chemotherapy / M. Fukuchi, E. Mochiki, T. Ishiguro [et al.] // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2014. – Vol. 41, № 10. – P. 1264-1266.
23. Fractionation and purification of the polysaccharides with marked antitumor activity, especially lentinan, from *Lentinus edodes* / G. Chihara, J. Hamuro, Y. Maeda [et al.] // *Cancer Res*. – 1970. – Vol. 30. – P.2776-2781.
24. Gorin P.A. The chemistry of polysaccharides of fungi and lichens. In: *Aspinall GO, editor. W: The polysaccharides* / P.A. Gorin, E. Barreto-Berger // *Academic Press: Orlando*. – 1983. – Vol. 4, № 5 – P. 217-286.
25. Hobbs C. Medicinal value of *Lentinus edodes* (Berk.) Sing. (Agaricomycetidae). A literature review / C. Hobbs // *International Journal of Medicinal Mushrooms*. – 2000. – Vol. 2, № 8. – P. 287-302.
26. Hobbs CH. *Medicinal Mushrooms: An Exploration of Tradition, Healing and Culture* / CH. Hobbs // *Botanica Press: Williams*. – 1995. – Vol. 18, № 1. – P. 123-131.
27. Hsieh T.C. Cell growth and gene modulatory activities of Yunzhi (Windsor Wunxi) from mushroom *Trametes versicolor* in androgen-dependent and androgen-insensitive human prostate cancer cells / T.C. Hsieh, J.M. Wu // *Int J Oncol*. – 2001. – Vol. 18, № 1. – P. 81-88.
28. Immunomodulating activity of a β-glucan preparation, SCG, extracted from a culinary-medicinal mushroom, *Sparassis crispa* Wulf.: Fr. (Aphyllphoromycetidae), and application to cancer patients / N. Ohno, S. Nameda,

- T. Harada [et al.] // *Int J Med Mushr.* – 2003. – Vol. 5, № 4. – P. 359-368.
29. Improvement of QOL and prognosis by treatment of superfine dispersed lentinan in patients with advanced gastric cancer / S. Yoshino, S. Watanabe, M. Imano [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2010. – Vol. 57, № 97. – P. 172-177.
30. In vitro immunomodulating effect of protein-bound polysaccharide PSK on peripheral blood, regional nodes, and spleen lymphocytes in patients with gastric cancer / Y. Nio, T. Shiraishi, M. Tsubono [et al.] // *Cancer Immunol Immunother.* – 1991. – Vol. 32, № 1. – P. 335-341.
31. Ina K. The use of lentinan for treating gastric cancer / K. Ina, T. Kataoka, T. Ando // *Anticancer Agents Med Chem.* – 2013. – Vol. 13, № 5. – P. 681-688.
32. Individual patient based meta-analysis of lentinan for unresectable/recurrent gastric cancer / K. Oba, M. Kobayashi, T. Matsui [et al.] // *Anticancer Res.* – 2009. – Vol. 29, № 2. – P.2739-2746.
33. Induction in the mouse of gene expression of immunomodulating cytokines by mushroom polysaccharide-protein complexes / F. Liu, M.C. Fang, V.E. Ooi [et al.] // *Life Science.* – 1996. – Vol. 58, № 3. – P. 1795-1803.
34. Induction of gene expression for immunomodulating cytokines in peripheral blood mononuclear cells in response to orally administered PSK, an immunomodulating protein-bound polysaccharide / M. Kato, K. Hirose, M. Hakozaik [et al.] // *Cancer Immunol Immunother.* – 1995. – Vol. 40, № 1. – P. 152-156.
35. Inhibition of mouse Sarcoma 180 by polysaccharides from *Lentinus edodes* (Berk.) Sing / G. Chihara, Y. Maeda, J. Hamuro [et al.] // *Nature.* – 2005. – Vol. 222, № 9. – P. 687-688.
36. Karacsonyi S. Polysaccharides of *Pleurotus ostreatus*: isolation and structure of pleuran, an alkali-insoluble  $\beta$ -D-glucan / S. Karacsonyi // *Carbohydr Polym.* – 1994. – Vol. 24, № 4. – P. 107-111.
37. Kraus J. Immunomodulating effects of polysaccharides from medicinal plants. In: Friedman H, Klein TW, Yamaguchi H, editors. W: *Microbial Infections* / J. Kraus, G. Franz // New York: Plenum Press. – 1992. – Vol. 10, № 5. – P. 299-308.
38. Kraus J.  $\beta$ (1-3) Glucans: anti-tumour activity and immunostimulation. In: Latge JP, Boucias D, editors. W: *Fungal Wall and Immune Response* / J. Kraus, G. Franz // Berlin: NATO ASI Series H53, Springer. – 1991. – Vol. 12, № 4. – P. 39-42.
39. Lemieszek M. Anticancer properties of polysaccharides isolated from fungi of the Basidiomycetes class / M. Lemieszek, W. Rzeski // *Contemp. Oncol. (Pozn).* – 2012. – Vol. 16, № 4. – P. 285-299.
40. Lentinan prolonged survival in patients with gastric cancer receiving S-1-based chemotherapy / K. Ina, R. Furuta, T. Kataoka [et al.] // *World J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 10, № 2 (10). – P. 339-343.
41. Lentinan reduces tumor progression by enhancing gemcitabine chemotherapy in urothelial bladder cancer / M. Sun, W. Zhao, Q. Xie [et al.] // *Surg Oncol.* – 2015. – Vol. 24, № 1. – P. 28-34.
42. Lentinan with S-1 and paclitaxel for gastric cancer chemotherapy improve patient quality of life / H. Kataoka, T. Shimura, T. Mizoshita [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2009. – Vol. 56, № 90. – P. 547-550.
43. Li X.J. Clinical observation of thermotherapy combined with thoracic injection of lentinan in treatment of cancerous hydrothorax of patients with lung cancer / X.J. Li, Y.J. Jia, L. Chen // *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* – 2011. – Vol. 31, № 8. – P. 1062-1065.
44. Lull C. Antiinflammatory and immunomodulating properties of fungal metabolites / C. Lull, H.J. Wichers, H.F. Savelkoul // *Mediators of inflammation.* – 2005. – Vol. 2, № 5. – P. 63-80.
45. Maeda Y.Y. Denaturation and renaturation of a  $\beta$ -1,6; 1,3-glucan, lentinan, associated with expression of T-cell-mediated responses / Y.Y. Maeda, S.T. Watanabe, C. Chihara [et al.] // *Cancer Res.* – 1988. – Vol. 48, № 2. – P. 671-675.
46. Miles P.G. Mushroom biology / P.G. Miles, S.T. Chang // *Concise basics and current developments*; Singapore, New Jersey, London, Hong Kong: World Scientific. – 1997. – Vol. 11, № 2. – P. 194.
47. Anti-tumoractive substances from mushrooms / T. Mizuno, H. Saito, T. Nishitoba [et al.] // *Food Rev Int.* – 1996. – Vol. 11, № 7. – P. 23-61.
48. Mizuno T. Bioactive substances in *Hericium erinaceus* (Bull. Fr.) Pers. (Yamabushitake), and its medicinal utilization / T. Mizuno // *Int. J. Med. Mushrooms.* – 1999. – Vol. 1, № 8. – P. 105-119.
49. Mizuno T. Development of antitumor polysaccharides from mushroom fungi / T. Mizuno // *Foods Food Ingrid. J. Jpn.* – 1999. – Vol. 167, № 4. – P. 69-85.
50. Mizuno T. The extraction and development of antitumoractive polysaccharides from medicinal mushrooms in Japan / T. Mizuno // *Int. J. Med. Mushrooms.* – 1999. – Vol. 1, № 1. – P. 9-29.
51. Mushrooms, tumors, and immunity / A.T. Borchers, J.S. Stern, R.M. Hackman [et al.] // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1999. – Vol. 221, № 6. – P. 281-293.
52. Ooi V.E. Immunomodulation and anti-cancer activity of polysaccharide-protein complexes / V.E. Ooi, F. Liu // *Curr. Med. Chem.* – 2000. – Vol. 7. – P. 715-729.
53. Piotrowski J. Immunomodulatory and antitumor properties of polysaccharide peptide (PSP) / J. Piotrowski, T. Jędrzejewski, W. Kozak // *Postepy Hig Med Dosw (Online).* – 2015. – Vol. 21, № 69. – P. 91-97.
54. Polysaccharides in fungi. XXXVII. Immunomodulating activities of carboxymethylated derivatives of linear (1-3)- $\alpha$ -D-glucans extracted from the fruiting bodies of *Agrocybe cylindracea* and *Amanita muscaria* / I. Yoshida, T. Kiho, S. Usui [et al.] // *Biol. Pharm. Bull.* – 1996. – Vol. 19. – P. 114-121.
55. Production of oncostatic principles in vivo and in vitro by species of the genus *Calvatia* / E.H. Lucas, M. Byerrum, D.A. Clarke [et al.] // *Antibiot. Annu.* – 2003. – Vol. 6, № 5. – P. 493-496.
56. Rajewska J. Zwięzki biologicznie aktywne zawarte w grzybach jadalnych i ich korzystny wpływ na zdrowie / J. Rajewska, B. Baiasicka // *Postępy Hig. Med. Dosw.* – 2004. – Vol. 58, № 2. – P. 352-357.
57. Ravi R. NF-kappa B in cancer-a friend turned foe / R. Ravi, A. Bedi // *Drug Resist Update.* – 2004. – Vol. 7. – P. 53-67.
58. Reshetnikov S.V. Higher Basidiomycota as a source of antitumor and immunostimulating polysaccharides / S.V. Reshetnikov, S.P. Wasser, K.K. Tan // *Int. J. Med. Mushrooms.* – 2001. – Vol. 3, № 6. – P. 361-394.
59. Stimulation by PSK of interleukin-1 production by human peripheral blood mononuclear cells / H. Sakagami, K. Sugaya, A. Utsumi [et al.] // *Anticancer Res.* – 1993. – Vol. 13, № 4. – P. 671-675.
60. Structure-activity relationship of (1-3)- $\beta$ -Dglucan in the induction of cytokine production from macrophages in vitro / M. Okazaki, Y. Adach, N. Ohno [et al.] // *Biological Pharmacological Bulletin.* – 1995. – Vol. 18, № 2. – P. 1320-1327.
61. Studies on anti-tumor activity of some fractions from Basidiomycetes. I. An anti-tumor acidic polysaccharide fraction of *P. ostreatus* (Fr.) Quil / Y. Yoshioka, T. Ikekawa, M. Noda [et al.] // *Chem Pharm Bull.* – 2001. – Vol. 20, № 5. – P. 1175-1180.
62. Tao Y. Physicochemical properties and antitumor activities of watersoluble native and sulfated hyperbranched mushroom polysaccharides / Y. Tao, L. Zhang, P.C. Cheung // *Carbohydrate Res.* – 2006. – Vol. 341, № 5. – P. 2261-2269.

63. The beta-glucan-binding lectin site of mouse CR3 (CD11b/CD18) and its function in generating a primed state of the receptor that mediates cytotoxic activation in response to iC3b-opsonized target cells / Y. Xia, V. Vetvicka, J. Yan [et al.] // *J Immunol.* – 1999. – Vol. 162, № 2. – P. 2281-2290.
64. The cytokine stimulating activity of (1→3)-beta-D-glucans is dependent on the triple helix formation / B.H. Falch, T. Espevik, L. Ryan [et al.] // *Carbohydr. Res.* – 2000. – Vol. 329, № 1. – P. 587-596.
65. The effect of (1→3)-beta-D-glucans, carboxymethylglucan and schizophyllan on human leukocytes in vitro / J. Kubala, J. Ruzickova, K. Nickova [et al.] // *Carbohydr. Res.* – 2003. – Vol. 338, № 1. – P. 2835-2840.
66. The effect of lentinan combination therapy for unresectable advanced gastric cancer / D. Higashi, K. Seki, Y. Ishibashi [et al.] // *Anticancer Res.* – 2012. – Vol. 32, № 6. – P. 2365-2368.
67. The immunomodulatory effect of the soluble fungal glucan (Pleurotus ostreatus) on delayed hypersensitivity and phagocytic ability of blood leucocytes in mice / S. Paulik, Svrcec, J. Mojsov [et al.] // *J. Vet. Med. B.* – 1996. – Vol. 43, № 1. – P. 129-135.
68. Therapeutic intervention with complement and beta-glucan in cancer / G.D. Ross, V. Vetvicka, J. Yan [et al.] // *Immunopharmacology.* – 1999. – Vol. 42, № 1. – P. 61-74.
69. Tumor inhibitors in Boletus edulis and other holobasidiomycetes / E.H. Lucas, R. Montesano, M.S. Pepper [et al.] // *Antibiot. Chemother.* – 2003. – Vol. 7, № 1. – P. 1-4.
70. Tzianabos A. Polysaccharide immunomodulators as therapeutic agents: structural aspects and biologic function / A. Tzianabos // *Clinical Microbiology Reviews.* – 2000. – Vol. 13, № 2. – P. 523-533.
71. Wasser S.P. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides / S.P. Wasser // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2002. – Vol. 60, № 1. – P. 258-274.
72. Wasser S.P. Medicinal properties of substances occurring in higher Basidiomycetes / S.P. Wasser, A.L. Weis // *Int. J. Med. Mushr.* – 1999. – Vol. 1, № 4. – P. 31-62.
73. Wasser S.P. Therapeutic effects of substances occurring in higher Basidiomycetes mushrooms: a modern perspective / S.P. Wasser, A.L. Weis // *Critical. Rev. Immunol.* – 1999. – Vol. 19, № 5. – P. 65-96.
74. Yanaki T. Correlation between antitumor activity of schizophyllan and its triple helix / T. Yanaki, W. Ito, K. Tabata // *Agric. Biol. Chem.* – 1986. – Vol. 509, № 12. – P. 2415-2416.
75. Yanaki T. Correlation between the antitumor activity of a polysaccharide schizophyllan and its triple-helical conformation in dilute aqueous solution / T. Yanaki, W. Ito, K. Tabata [et al.] // *Biophys. Chem.* – 1983. – Vol. 17, № 1. – P. 337-342.
76. Yoshino S. Clinical trial of non-specific immunotherapy using Lentinan in advanced or recurrent gastric cancer / S. Yoshino, M. Oka // *Gan To Kagaku Ryoho.* – 2008. – Vol. 35, № 12. – P. 2239-2243.
77. Zhang P. Evaluation of sulfated Lentinus edodes  $\alpha$ -(1,3)-D-glucan as a potential antitumor agent / P. Zhang, P.C. Cheung // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – 2007. – Vol. 66, № 1. – P. 1052-1056.
78. Zhu D. Recent advances on the active components in Chinese medicines / D. Zhu // *Abstr. Chin. Med.* – 1987. – Vol. 1, № 2. – P. 251-286.

## БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ КАК ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЖЕЛУДКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Р.В. Сенютович, А.И. Иващук, В.Ю. Бодяка, В.П. Унгуриян, И.Д. Постевка,  
О.В. Чорный, И.Я. Гушул*

**Резюме.** Представлен обзор литературы по использованию препарата из гриба шиитаке лентинана для лечения рака желудка. Препарат разрешен для использования в Японии. Рассмотрены механизмы действия препарата и единичные клинические исследования, свидетельствующие о целесообразности его применения с химиотерапией S1 при распространенном раке желудка.

**Ключевые слова:** рак, желудок, биотерапия, лентинан.

## BIOLOGICAL THERAPY AS ADDITIONAL / SUPPORTING TREATMENT OF STOMACH CANCER (REVIEW OF THE REFERENCES)

*R.V. Seniutovich, A.I. Ivashchuk, V.Yu. Bodiaka, V.P. Ungurian, I.D. Postevka,  
O.V. Chorny, I.Ya. Gushul*

**Abstract.** We presented a review of papers on the use of a drug called lentinan which is produced of shiitake mushroom and used for treatment of gastric cancer. The drug is approved for use in Japan. The mechanism of action of the drug and single clinical studies showing the feasibility of its application with chemotherapy S1 in advanced gastric cancer has been considered.

**Key words:** Cancer, stomach, biotherapy, lentinan.

Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University" (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.С. Хухліна

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 4 (76). – P. 231-236

Надійшла до редакції 08.09.2015 року