

АНТИКАНЦЕРОГЕНА СВОЈСТВА ЛИГНИКОЛНИХ ГЉИВА СРБИЈЕ

ЗЛАТАН РАДУЛОВИЋ¹
ДРАГАН КАРАЏИЋ²
ИВАН МИЛЕНКОВИЋ²

Извод: Малигне болести, рак или канцер представљају, после кардиоваскуларних болести, други по реду узрок смртности људи. Коришћење лекова у лечењу доводи до нежељених ефеката, зато је неопходно развити нове и ефикасне лекове против рака, који неће имати нежељена дејства. Истраживања спроведена последњих неколико деценија су показала да једињења неких гљива поседују антиканцерогена својства. У раду су приказани резултати проучавања антиканцерогених својстава лигниколних гљива. Узорци за изолацију и идентификацију гљива прикупљени су на више локалитета у Србији. Од свих идентификованих врста констатовано је да 27 врста поседује антиканцерогено дејство, појачавају урођени и стечени имунитет и могу се користити као помоћно средство у лечењу више врста канцера код човека.

Кључне речи: канцер, гљиве, полисахариди, плодносна тела

ANTICANCER PROPERTIES OF LIGNICOLUS FUNGI IN SERBIA

Abstract: Malignant diseases, including cancer, represent the second leading cause of human mortality after cardiovascular diseases. The use of drugs in treatment often leads to unwanted effects; hence, it is necessary to develop new and effective anticancer drugs that will not have undesirable side effects. Research conducted in the last few decades has shown that compounds in certain fungi possess anticancer properties. This paper presents the results of studying the anticancer properties of lignicolous fungi. Samples for the isolation and identification of fungi were collected at several different locations in Serbia. Among all identified species, it was found that 27 species exhibit anticancer effects, enhancing both innate and acquired immunity, and can be used as adjunctive therapy in treating various types of cancer in humans.

Keywords: cancer, fungi, polysaccharides, fruiting bodies

1. УВОД

Од свог постанка човек је окружен гљивама и упућен на њих, било да их је користио у исхрани, за лечење и у различитим ритуалима, или су оне уништавале његове усеве и изазивале болести на биљкама и животињама које је гајио. Са свог становишта човек гљиве посматра као штетне или ко-

¹ др Златан Радуловић, виши научни сарадник, Института за шумарство, Београд, Србија

² др Драган Караџић, ред. проф. у пензији; др Иван Миленковић, доцент, Универзитета у Београду Шумарски факултет у Београду, Београд, Србија

рисне. Оне имају велики значај јер разградњом мртве органске материје омогућују процес кружења материје у природи. Релативно велики број гљива (око 10.000 врста) узрокује болести биљака (фитопатогене гљиве). Гљиве проузроковачи трулежи дрвета наносе шумској привреди велике штете због губитка дрвне масе.

Међутим, неке гљиве имају широку употребу у медицинске сврхе, јер синтетишу и неке корисне материје, од којих посебно треба истаћи пеницилин, цефалоспорин и циклоспорин. Поред производње антибиотика, гљиве имају вишеструку улогу у лечењу различитих болести. Од лековитих гљива које расту у нашим шумама, пре свега треба истаћи врсте *Ganoderma lucidum* (Караџић, Д. *et al.*, 2014), *Pleurotus* spp. (Караџић, Д., Миленковић, И., 2013; Радуловић, З. *et al.*, 2018), *Inonotus obliquus* (Радуловић, З. *et al.*, 2019/a), *Trametes versicolor*, *Shizophyllum commune* и *Sparassis crispa* (Радуловић, З. *et al.*, 2019/б), *Fomes fomentarius* (Радуловић, З. *et al.*, 2020), врсте род *Armillaria* (Радуловић, З. *et al.*, 2021/a) и *Flammulina velutipes* (Радуловић, З. *et al.*, 2021/б).

Малигне болести, рак или канцер представљају после кардиоваскуларних болести, други по реду узрок смртности људи. Карцином (рак) означава обољење праћено неконтролисаним и убрзаном деобом ћелија неког ткива који својим растом може захватити друга ткива и органе. Тако створене ћелије се могу ширити у друге делове тела путем крви или лимфног система. Постоје 4 главна начина лечења рака: хирургија, лечење цитостатицима, радиотерапија и имунолошка терапија. Могућа је и комбинација свих или било које појединачне терапије. Коришћење лекова доводи до нежељених ефеката, зато је неопходно развити нове и ефикасне лекове против рака, који неће имати нежељена дејства.

Истраживања спроведена последњих неколико деценија су показала да једињења неких гљива поседују антиканцерогена својства. Према истраживањима Ferreira, I.C. *et al.* (2010) за лечење рака могу се користити једињења мале молекулске масе (киноне, церебозиди, изофлавонони, катехоли, амини, триацилглицероли, сесквитерпени, стероиди, органски германијум и селен), као и једињења високе молекулске масе (хомо- и хетерополисахариди, гликопротеини, гликопептиди, протеини и РНК протеински комплекс). Нека од једињења високе молекулске масе као што су „Lentinan“, „Schizophyllan“ (Sonifilan, SPG) и „Krestin“ (PSK) одобрена су у неким земљама за клиничко лечење пацијената са раком. Lentinan је добијен из карпофоре гљиве *Lentinus edodes* (шитаке), Schizophyllan из течне културе *Schizophyllum commune*, а Krestin из мицелије *Trametes versicolor*. Lentinan и Schizophyllan су чисти β-гљукани, док је Krestin полисахарид везан за протеине.

Биолошка активност ова три производа повезана је са њиховим имуномодулирајућим својствима, која појачавају одбрамбену способност организма од различитих болести. Истраживања указују да се антитуморска својства β-гљукана могу приписати повећању броја и/или функција макрофага,

природних ћелија убица (NK) и Т ћелија, односно модулацији и урођеног и адаптивног имунитета (Borchers, A. et al., 2004).

2. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

Истраживања присуства и идентификација лигниколних гљива су вршена на територији целе Србије (изузев Косова), док су нешто детаљнија истраживања била на подручју Гоча, НП Таре, НП Фрушке Горе, НП Ђердапа, ПП Стара Планина, Мајданпечке домене и Срема. Одређивање врсте је извршено на основу изгледа плодоносних тела (карпофора), типа трулежи и изгледа добијене чисте културе. Из трулих делова стабала извршена је изолација гљиве на оговарајућим хранљивим подлогама (PDA-кромпир декстроза агар; MEA- малц екстракт агар). Хранљиве подлоге су припремане према рецепту Booth, C. (1971). Циљ ових изолација је био да се из дрвета захваћеног трулежи изолују чисте културе гљива и на основу њиховог изгледа изврши идентификација. За детерминацију гљива коришћене су публикације следећих аутора: Бондарцев, А. С. (1953); Breitenbach, J., Kränzlin, F. (1986); Hagara, L. (2014); Karadžić, D., Anđelić, M. (2002) и други.

Антиканцерогена својства гљива истраживана су претрагом литературе у претраживачу PubMed -у, комбинујући термине „mushroom“ и „anticancer“. Нека својства наведена су из доступне литературу на руском језику. У обзир су узета само антиканцерогена својства гљива које су забележене у Србији. Изузетак је гљива *Lentinula edodes* (шитаке) која је код нас заступљена у продаји и доста се користи у исхрани.

3. РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА И ДИСКУСИЈА

Добијени резултати истраживања гљива са антиканцерогеним својствима, њихова биолошка активност, биоактивне компоненте или део гљиве са лековитим својствима и литературни извори приказани су у табели 1.

Табела 1. Антиканцерогена својства лигниколних гљива Србије

Table 1. Anticancer properties of lignicolous fungi of Serbia

| Гљива/ Fungus | Биолошка активност / Biological activity | Биоактивна компонента или део гљиве са лековитим својствима / Bioactive component or the part of a fungus with medicinal properties | Референце / References |
|---|---|--|---|
| <i>Armillaria mellea</i> (Vahl: Fr.) Kummer. (Медњача; Пуза) | Терапија хепатома (рак јетре) и леукемије | Армиларикин („ <i>armillarikin</i> “) изолован из <i>A. mellea</i> | Chen, Y. J. et al. (2016); Leu, Y.S. et al. (2019) |

| | | | |
|---|--|---|--------------------------------------|
| <i>Auricularia auricula-judae</i> (Bull. ex St-Amans) Wettst. (Јудино уво) | Антиканцерогена активност (ћелије макрофага P388D1 и саркома 180) | Различите фракције растварача 70% етанолског екстракта | Reza, A. <i>et al.</i> (2011) |
| | Антитканцерогена активност (сарком 180), бронхоалвеоларни карцином, рак желуца, U937 ћелије леукемије и ћелијске линије рака NCI H358 и SNU) | Етанолски екстракти гљиве | Socha, R., Vit, A. (2020) |
| <i>Daedaleopsis confragosa</i> (Bolt.: Fr.) J. Schröt. (Зонирана лавиринтица; Танкослојна лавиринт гљива) | Антиканцерогено дејство у односу на ћелијску линију епидермоидног карцинома A431 и ћелије меланома B16 | Биомаса гљиве <i>D. confragosa</i> (протеини и полисахариди) | Лебедев, Л.Р. <i>et al.</i> (2019) |
| | Цитотоксична активност на ћелијске линије рака L1210 и 3LL | Метанолски екстракт | Tomasi, S. <i>et al.</i> (2004) |
| <i>Fistulina hepatica</i> (Schaeff.) Fr. (Јетренка; Воловски језик; Јеленски језик) | Антиканцерогено дејство | Елагинска киселина | Ceci, C. <i>et al.</i> (2018) |
| | Антипролиферативно (MCF7) | Водени и метанолски екстракт | Novaković, A. (2015) |
| | Антиканцерогено дејство (сарком 180 и Ерлихов тумор) | Полисахариди из мицелије | Ohtsuka, S. <i>et al.</i> (1973) |
| <i>Flammulina velutipes</i> (Curt.: Fr.) Sing. (Баршунаста пањевчица; Зимска пламеница) | Инхибиција раста ћелија меланома B16 | Екстракт <i>F. velutipes</i> | Lee, S.R. <i>et al.</i> (2009) |
| | Антиканцерогена активност | Метанолски екстракт мицелије <i>F. velutipes</i> са додатком селена | Milovanović, I. <i>et al.</i> (2015) |
| | Антиканцерогено дејство | Профламин | Лиуј, Т. <i>et al.</i> (2009) |
| | Антиканцерогено дејство (сарком 180) | Водени екстракт <i>F. velutipes</i> | Соломко, Э.Ф. (2011) |
| | Спречавање умножавања ћелија рака | Водени или алкохолни екстракт <i>F. velutipes</i> | Матанцев, А., Матанцева, С. (2017) |
| | Спречавање настанка лимфома или рака простате | Ерготионеин | Вишневский, М. (2014) |
| <i>Fomes fomentarius</i> (L.: Fr.) Fr. (Прави труд; Кресивна гљива) | Инхибиција раста ћелија карцинома желуца SGC-7901 и MKN-45. | Етанолски екстракт и полисахаридна фракција | Chen, W. <i>et al.</i> (2011) |
| | Инхибиција и апоптоза ћелија карцинома плућа (A549) | Водени екстракт полисахарида | Kim, S. H. <i>et al.</i> (2015) |

| | | | |
|---|--|---|---|
| <i>Fomitopsis pinicola</i> (Fr.) P. Karst. (Четинарски труд; Копитарка са црвеном маргином) | Инхибиција раста ћелија тумора C-180 | Пахиминска киселина, ергостерол и дехидробуринова киселина | Gao, Y., <i>et al.</i> (2017) |
| | Инхибиција раста ћелија тумора C-180, рака грлића материце и рака јетре | Плодоносна тела и мицелија | Вишневский, М. (2014) |
| <i>Ganoderma lucidum</i> (Curt.ex Fr.) P. Karst. (Хрстова сјајница) | Цитотоксично дејство (лимфоцитна леукемија L1210 и Lewisov карцином плућа) | Метанолски екстракт | Tomasi, S., <i>et al.</i> (2004) |
| | Бенигна хиперплазија простате | 5 α -редуктаза | Liu, J. <i>et al.</i> (2005) |
| | Антипролиферативно дејство (HeLa, FemX, EA.hy 926 и A549) | Лиофилизован узорак шљивове ракије обогаћен једињењима <i>G. lucidum</i> и мешавином биља | Pecić, P. (2015) |
| | Антиканцерогено дејство (HeLa хумане епителне ћелије цервикса, FemX хуманом меланому, аденокарциному плућа A549), | Безалкохолно пиво обогаћено екстрактима <i>G. lucidum</i> | Despotović, S. (2017) |
| <i>Grifola frondosa</i> (Dicks.) Gray (Зец гљива) | два облика рака дојке (MCF-7 и MDA-MB-231) | Полисахариди | Zhang, Y. <i>et al.</i> (2017). |
| | Хепатоцелуларни карцином (HCC) (HepG2 ћелије) | два полисахаридно-протеинска комплекса | Zhao, J. <i>et al.</i> (2022) |
| | Карцинома желуца код људи SGC-7901 | гликопротеин GFG-3a | Cui, F. <i>et al.</i> (2016) |
| | Лечење рака простате и бешике | грифон-D у комбинацији са витамином C | Halpern, G. M. (2007) |
| <i>Hericium erinaceus</i> (Bull ex Fr.) Pers. (Брадати игличар; Лавља грива) | Инхибиторно дејство на раст ћелија карцинома желуца (NCI-87), рака јетре (HepG2, Huh-7) и дебелог црева (HT-29 и CZ-26). | Водени и етанолски екстракти | Blagodatski, A. <i>et al.</i> (2018) |
| <i>Inonotus obliquus</i> (Pers.: Fr.) Pil. (Чага; Брезина сузница) | <i>In vitro</i> против више врста карцинома, аденокарцинома и леукемије | Ланостерол, инотодиол, ергостерол, ергостерол-пероксид | Никитина, С.А. <i>et al.</i> (2015) |
| | Антиканцерогено дејство | Плодоносно тело | Мелькумов, Г.М., Золототрубов, А.С. (2017) |
| | Репарација ДНК, штите ћелије од дејства канцерогених и мутагених фактора | Меланини | Шашкина, М.Я. <i>et al.</i> (2008), Вишневский, М. (2014) |

| | | | |
|---|---|--|--|
| <i>Laetiporus sulphureus</i> (Bull.) Murrill (Шумско пиле; Жути хлеб) | Колоректални карцином и меланом | Лектин | Petrović, J. <i>et al.</i> (2020) |
| <i>Lentinula edodes</i> (Berk.) Pegler. (Шитаке) | Инхибиторско дејство на деобу и раст (пролиферацију) ћелија леукемије L1210 и реверзну транскриптазу (ензим) HIV-1 | Лентин | Ngai, P.H.K., Ng, T.B. (2003) |
| | Инхибиција ћелија тумора дојке MDAMB-231 | Полисахариди (G-1, G-2 и G-3) | Morales, D. <i>et al.</i> (2020) |
| | Ћелијске линије хуманог аденокарцинома плућа A549 | Лентинан | Murphy, E. <i>et al.</i> (2020) |
| | Антиканцерогени ефекат на ћелије канцера дебелог црева HT-29, рака желуца, рака јетре, саркома 180 и рака дојке MCF-7 | Лентинан, КС-2 полисахарид, водени раствори | Wang, J. <i>et al.</i> (2017), Socha, R., Vit, A. (2020) |
| | Сарком 180 | Полисахариди (KS-2 и емитанина), еритадеинин, тирозиназе | Ли ю й, Т. <i>et al.</i> (2009) |
| <i>Lentinus tigrinus</i> (Bull.: Fr.) Fr. (Врбовача; Тиграста жилавка; Тиграста бусењача) | Антипролиферативна активност (рак јетре-Нер G2 и остеосарком човека -MG-63) | Егзополisahариди | He, P., <i>et al.</i> (2016) |
| | Антиканцерогени потенцијал- ћелијске линије рака MCF-7 (рак дојке) и РС3 (рак простате) | Протеинске фракције <i>L. tigrinus</i> | Mohammadnejad, S. <i>et al.</i> (2019) |
| <i>Lenzites betulina</i> (L.: Fr.) Fr. (Брезина листичавка) | Антиканцерогена својства на ћелијске линије HeLa, CaSki и SiHa рака грлића материце и делује антиканцерогено на HeLa имплантирани тумор код мишева. | Етанолски екстракт, једињење 4-hydroxy-6-methoxy-auron | Ghosh, S. K., Sanyal, T. (2019) |
| | Цитотоксични и генотоксични ефекат на ћелије леукемије K562. | Водени екстракт полисахарида | Arnante, M.E.S. <i>et al.</i> (2017) |

| | | | |
|--|--|--|--|
| <i>Meripilus giganteus</i> (Pers.: Pers.) P. Karst. (Циновски жбунац) | Антиканцерогено дејство (карцином грлића материце) | Метанолски екстракт | Stojković, D. et al. (2017) |
| | Превенције развоја канцерогених болести | Етанолски екстракт | Lenzi, M. et al. (2018) |
| | Цитотоксична активност против ћелијске линије рака мишева 3LL | Метанолски екстракт | Tomasi, S. et al. (2004) |
| <i>Phellinus igniarius</i> (L. ex Fr.) Quél. (Врбина дрвенка) | Мијелоидна леукемија HL-60, хепатоцелуларни карцином SMMC-7721и рак дебелог црева SW480 | Сесквитерпеноиди А, В, и D | Wu, P.F. et al. (2020) |
| | Слаба цитотоксичност против MCF-7 (аденокарцином дојке), HepG2 (карциним јетре) и рака плућа | Метанолски екстракт | Thanh, N.T. et al. (2018) |
| <i>Phellinus pini</i> (Thore. Ex Fr.) Pilát. (Боров сунђер) | Цитотоксично дејство против рака дојке (MCF-7) | Метанолски екстракт (једињење 4-(3,4-дихидроксифенил) бут-3-ен-2-он и пинорезинол) | Devesi, E. et al. (2019) |
| | Цитотоксично дејство против DLD-1 (коло-ректални канцер) | Метанолски екстракт | Devesi, E., et al., (2021) |
| <i>Piptoporus betulinus</i> (Bull.) P. Karst. (Брезин копитњак; Брезина гљива) | Антиканцерогено дејство и успоравање метастаза | Полијоренове киселине А и Ц, њийтамин и њенџациклични њриџерџени | Pleszczyńska, M., et al. (2017), |
| | Антиканцерогено дејство | Плодоносна тела | Мелькумов, Г.М., Золототрубов, А.С. (2017) |
| | Токсичност на ћелије рака дебелог црева (Сасо-2) и способност зацељивања рана | β-D-гљукани | Jesus, L. et al. (2018). |
| | Успоравају ширење ћелија тумора | Триџерџенске киселине | Камо, Т. et al. (2003) |
| <i>Pleurotus ostreatus</i> (Jacq. ex Fr.) P. Kummer. (Буковача) | Лечење канцера | Плеуран (β-гљукан) | Devi, K.S. et al. (2015), Феофилова, Е. Р. et al. (2013) |
| | Инхибиција раста саркома-180, инхибиција раста Ерлиховог тумора | Мицелијарни екстракт саме гљиве, мицелијарни екстракт гљиве са циклофосфамидом | Вишневский, М. (2014) |

| | | | |
|--|--|--|--|
| <i>Polyporus squamosus</i> Fr. (Шкрипац; Шкрипава рупичавка) | Антитканцерогено дејство | Лектин (PSL1a) | Manna, D. <i>et al.</i> (2017) |
| | Антиканцерогено дејство | Хидрометанолски екстракт <i>P. squamosus</i> | Elkhateeb, W. <i>et al.</i> (2020) |
| <i>Schizophyllum commune</i> (Fr.) Fr. (Шкољкица; Ламеларно ракљаста шкољкица) | Инхибира раст карцинома | Меланин | Arun, G. <i>et al.</i> (2015) |
| | Антитканцерогено дејство | Шизофилин | Okazaki, M. <i>et al.</i> (1995) |
| | Против тумора S-180 | Шизофилин | Komatsu, N. <i>et al.</i> (1969) |
| | Рак желуца, тумор главе и врата | Шизофилин | Borchers, A. <i>et al.</i> (1999) |
| | Превенција и успоравање прогресије рака дојке | Шизофилин | Mansour, A. <i>et al.</i> (2012) |
| | Рак грлића материце | Шизофилин | Okamura, K. <i>et al.</i> (1989) |
| | Заштитни ефекат против хемо и радио терапије | Шизофилин | Yang, Z. B. <i>et al.</i> (1993) |
| <i>Sparassis crispa</i> (Wulf.) Fr. (Карфиолка; Кокичарка; Борова кокица) | Антитуморска активност | (1→3)-β-D-глюкан са (1→6)-β-D-гликозидним граначем | Tada, R. <i>et al.</i> (2007) |
| | Антитуморска активност (Сарком 180) | Фракција мале молекуларне тежине (8кДа) | Yamamoto, K. <i>et al.</i> (2007) |
| | Инхибиторска активност против ћелија меланоме В16 | Екстракт гљиве | Kawagishi, H. <i>et al.</i> (2007) |
| <i>Trametes trogii</i> Berk. (Трогијева рупичавка) | HT29 (карцином дебелог црева), LNCaP (аденокарцином простате осетљив на андрогене), PC3 (класични рак простате), MCF-7 (рак дојке са естрогенским, прогестеронским и глукортикоидним рецепторима) и MDA-MB-231 | Водени екстракт мицелије <i>T. trogii</i> | Rashid, S. <i>et al.</i> , (2011) |
| | Цитотоксичност и инхибиција раста на HeLa ћелијске линије | Екстракт културе <i>T. trogii</i> | Unyayar, A. <i>et al.</i> , (2006). |
| | Антитуморско дејство | Екстрацелуларни полисахариди културе <i>T. trogii</i> | Xu, C., Geng, L., Zhang, W. (2013) |

| | | | |
|--|---|--|----------------------------------|
| <i>Trametes versicolor</i> (L.: Fr.) Pit. (Ђуранов реп; Разнобојна тврдокошка) | Успорава прогресију тумора H 238 | Полисахарид-пептид (PSP) | Ma o, X. W. <i>et al.</i> (1996) |
| | Анти-меланомска активност | Метанолски екстракт | Harhaji, L. <i>et al.</i> (2008) |
| | Смањује токсичност онко-терапија у лечењу метастаза коло-ректалног карцинома | Крестин (PSK) | Shibata, M. <i>et al.</i> (2011) |
| | Против карцинома јетре и карцинома дојке | Екстраховани полисахариди плодноних тела | Zhou, X. W. <i>et al.</i> (2007) |
| <i>Tremella mesenterica</i> Retz. ex Hook. (Жута дрхтавица; Пихтијаста мозговка) | Антитканцерогено дејство (хумани карцином плућа A549) | Етанолски екстракт <i>T. mesenterica</i> | Chen, N.Y. <i>et al.</i> (2008) |
| | Антитканцерогено дејство (хумани карцином плућа A549, рак грлића материце) и појачава ефекат хемотерапије | Етанолски екстракт свежих плодноних тела <i>T. mesenterica</i> | Вишневский, М. (2014) |
| | Антитканцерогено дејство | Препарати гљиве <i>T. mesenterica</i> | Переведенцева, Л. Г. (2011) |
| <i>Volvariella bombycina</i> (Pers. ex Fr.) Sing. (Свиленкаста тоболка; Памучаста тоболка) | Антитканцерогено дејство (ћелије меланомна миша B16) | Ергостерол пероксид | Hu, G-H., <i>et al.</i> (2010) |
| | Антитканцерогено дејство (сарком 180) | Екстракт у топлој води | Kim, B.K. <i>et al.</i> (1986) |

Преглед врста канцера и гљиве које се могу користити за њихово лечење приказани су у табели 2.

Табела 2. Врста канцера и гљиве које га лече
Table 2. Type of cancer and fungi that treat it

| Врста канцера / Type of cancer | Гљива / Fungus |
|-----------------------------------|---|
| Рак јетре | <i>A. mellea</i> , <i>F. pinicola</i> , <i>G. frondosa</i> , <i>H. erinaceus</i> , <i>L. edodes</i> , <i>L. tigrinus</i> , <i>T. versicolor</i> и <i>P. igniarius</i> |
| Рак плућа | <i>A. auricula-judae</i> , <i>D. confragosa</i> , <i>F. fomentarius</i> , <i>G. lucidum</i> , <i>I. obliquus</i> , <i>L. edodes</i> и <i>T. mesenterica</i> |
| Рак дојке | <i>F. hepatica</i> , <i>G. frondosa</i> , <i>L. edodes</i> , <i>L. tigrinus</i> , <i>P. pini</i> , <i>S. commune</i> , <i>T. trogii</i> и <i>T. versicolor</i> |
| Рак простате | <i>F. velutipes</i> , <i>G. frondosa</i> , <i>I. obliquus</i> , <i>L. edodes</i> и <i>T. trogii</i> |
| Рак желуца | <i>F. fomentarius</i> , <i>G. frondosa</i> , <i>H. erinaceus</i> , <i>I. obliquus</i> , <i>L. edodes</i> и <i>S. commune</i> |

| | |
|----------------------|--|
| Рак грлића мате-рице | <i>F. pinicola</i> , <i>G. lucidum</i> , <i>L. betulina</i> , <i>M. giganteus</i> , <i>S. commune</i> и <i>T. mesenterica</i> |
| Рак дебелог црева | <i>H. erinaceus</i> , <i>L. sulphureus</i> , <i>L. edodes</i> , <i>P. pini</i> , <i>P. igniarius</i> , <i>P. betulinus</i> , <i>T. trogii</i> и <i>T. versicolor</i> |
| Меланом | <i>D. confragosa</i> , <i>F. velutipes</i> , <i>G. lucidum</i> , <i>S. crispa</i> , <i>T. versicolor</i> и <i>V. bombycina</i> |
| Сарком 180 | <i>A. auricula-judae</i> , <i>F. hepatica</i> , <i>F. velutipes</i> , <i>F. pinicola</i> , <i>L. edodes</i> , <i>P. ostreatus</i> , <i>S. commune</i> , <i>S. crispa</i> и <i>V. bombycina</i> |
| Леукемија | <i>A. mellea</i> , <i>A. auricula-judae</i> , <i>G. lucidum</i> , <i>I. obliquus</i> , <i>L. edodes</i> , <i>L. betulina</i> и <i>P. igniarius</i> |
| Рак врата и главе | <i>S. commune</i> |

Армиларикин („*armillarikin*“), изолован из *A. mellea*, изазива цитотоксичне ефекте на ћелије хумане леукемије. Поред тога, изазива и цитотоксичност ћелија карцинома јетре и интрахепатичног жучног канала. Лечење армиларикином је такође индукувало колапс митохондријског трансмембранског потенцијала ових ћелија и довело до стварања реактивних врста кисеоника, изазивајући апоптозу ћелија хуманог хепатоцелуларног карцинома. На основу ових резултата, Chen, Y. J. *et al.* (2016) закључују да се армиларикин може користити у терапији хепатома (рак јетре) и леукемије.

У својим истраживањима Leu, Y.S. *et al.* (2019) проучавали су дејство армиларидина („*armillaridin*“) из *A. mellea* на ћелије хуманог хепатоцелуларног карцинома. Резултати су показали да армиларидин инхибира раст Huh7, HepG2 и HA22T ћелија хуманог хепатоцелуларног карцинома, индукује смрт ових ћелија аутофагијом, па се може користити као антихепатомски агенс.

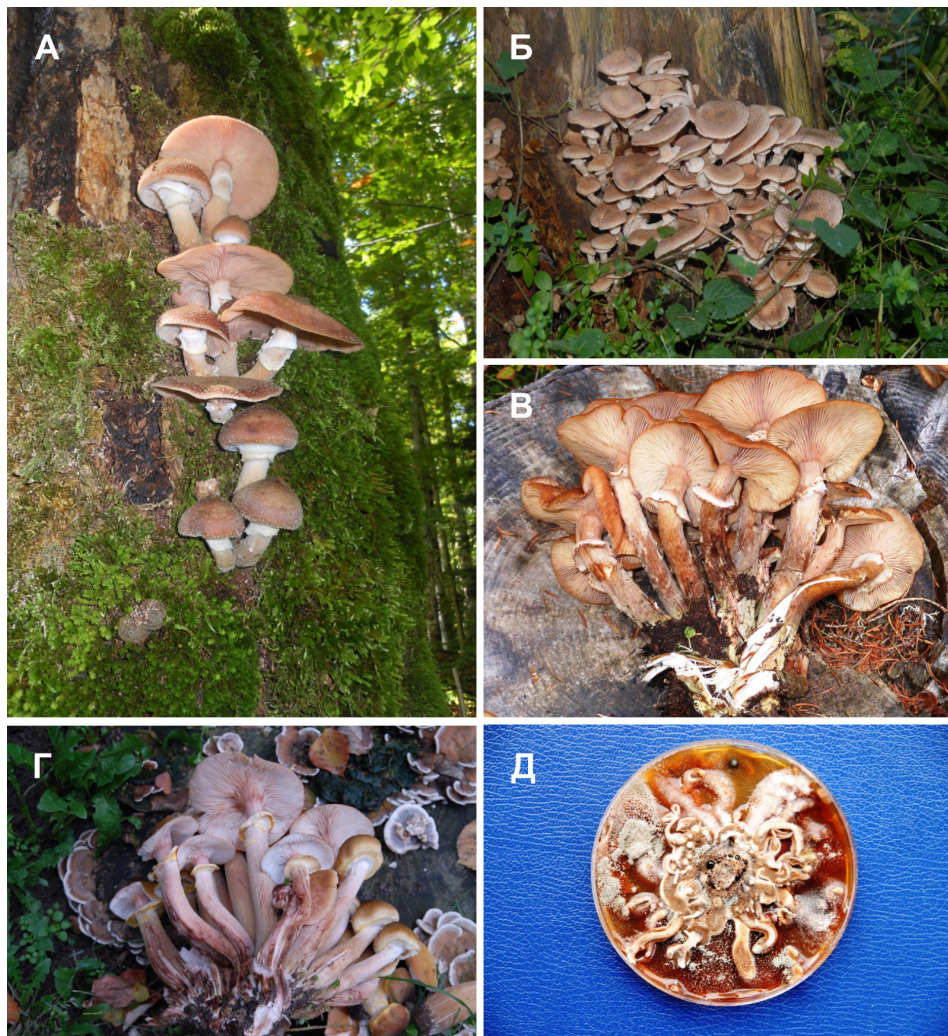
Rez a, A. *et al.* (2011), проучавајући антитканцерогену активност различитих фракција растварача (етанол, дихлорометан, етил ацетат, бутанол и вода), 70% етанолског екстракта *A. auricula-judae* на ћелије макрофага P388D1 и саркома 180 констатовали су да она зависи од дозе сваке фракције растварача (0,01 mg/ml до 0,3 mg/ml). Најјачи антиканцерогени ефекат показала је фракција дихлорометана (94,2 µg/ml) против ћелија саркома 180, што указује да ова фракција има састојке који се у будућности могу користити у лечењу тумора.

Јудино уво садржи различите полисахариде (посебно глукан) који показују антиканцерогено дејство. Етанолски екстракти гљиве инхибирају раст саркома 180, а такође су ефикасни против бронхоалвеоларног карцинома, рака желуца, U937 ћелија леукемије и ћелијских линија рака NCI H358 и SNU (Soc h a, R., Vit, A., 2020).

Један од проблема у развоју лекова добијених од биљака и гљива је производња стандардних препарата, што зависи од стандарда саме сировине, услова њеног узгоја, времена сакупљања и метода екстракције и фракционисања. Лебедев, Л. Р. *et al.* (2019) развили су метод за екстракцију и фракционисање протеина и полисахарида из биомасе гљиве *D. confragosa*. Добијена једињења имају антитуморско дејство у односу на ћелијску линију епидермоидног карцинома A431 и ћелије меланома B16. Метода се може

користити за добијање препарата од других гљива, а добијени резултати показују на потенцијал коришћења лекова на бази гљива у лечењу канцера.

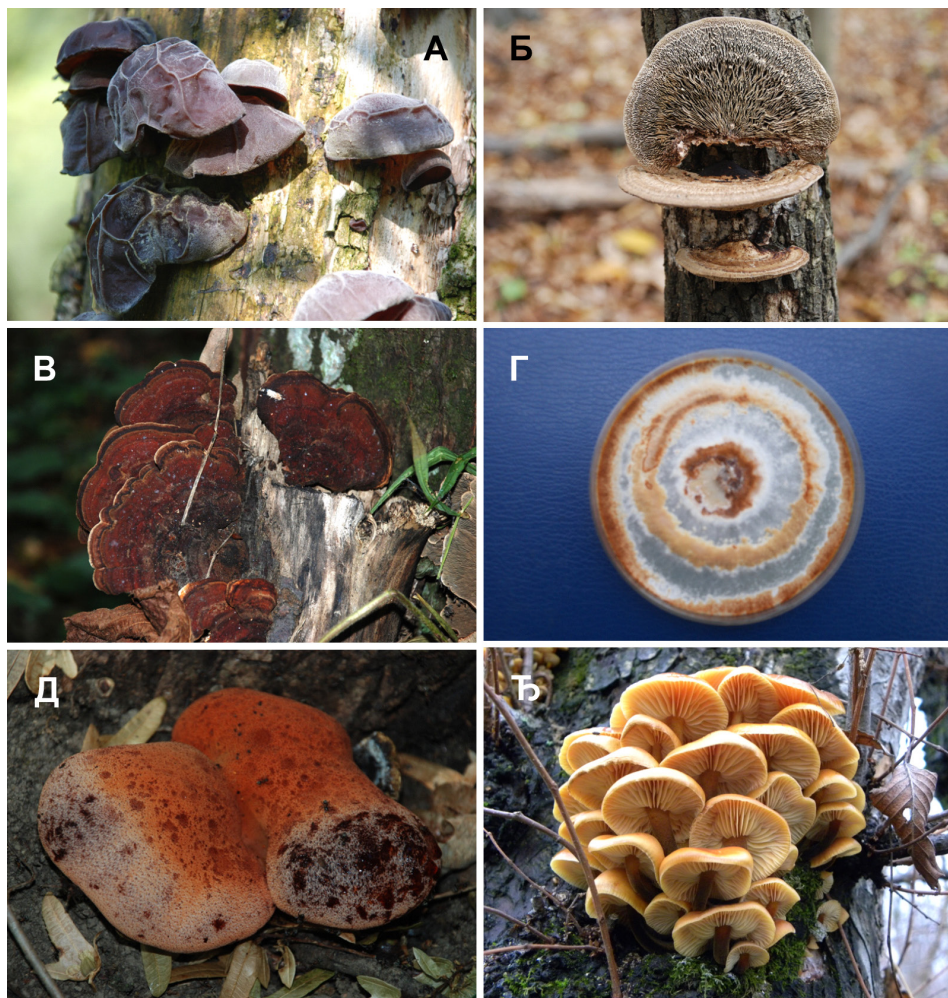
Tomasi, S. et al. (2004) тестирали су метанолске екстракте 58 врста гљива на њихову цитотоксичну активност против две ћелијске линије рака



Слика 1. *Armillaria mellea*: А – печурке (плодоносна тела) на стаблу букве, Г – доња страна печурки (листићи и дршке са прстеном), Д – чиста култура гљиве после 4 недеље раста на 20 °С (МЕА подлога); *Armillaria ostoyae*: Б – печурке око оболелог пања смрче, В – доња страна печурки

Figure 1. *Armillaria mellea*: А – fruiting bodies (mushrooms) on a common beech tree, Г – mushroom underside (gills and stipes with a distinct rings); Д – pure fungus culture after four weeks of growth at 20 °С (MEA medium); *Armillaria ostoyae*: Б – mushrooms around a diseased Norway Spruce stump, В – mushroom underside

мишева, L1210 и 3LL, коришћењем теста тетразолијума. Четири врсте су показале значајну цитотоксичну активност против L1210 (*Strobilomyces strobilaceus*, $IC_{50} = 30,5 \text{ mg/ml}$; *Suillus bovinus*, $IC_{50} = 37,5 \text{ mg/ml}$; *Daedaleopsis confragosa*, $IC_{50} = 74,5 \text{ mg/ml}$; *Boletus edulis*, $IC_{50} = 75,8 \text{ mg/ml}$). Значајну ци-



Слика 2. *Auricularia auricula-judae*: А – плодносна тела на зови; *Daedaleopsis confragosa*: Б – плодносна тела на стаблу врбе, В – *D. confragosa* var. *tricolor* - плодносна тела на дивљој трешњи, Г – чиста култура после 5 недеља раста; *Fistulina hepatica*: Д – плодносна тела на стаблу лужњака; *Flammulina velutipes*: Ђ – печурке на стаблу

Figure 2. *Auricularia auricula-judae* А – fruiting bodies on an elder tree, *Daedaleopsis confragosa*: Б – fruiting bodies on a willow tree, В – *D. confragosa* var. *tricolor* fruiting bodies on a wild cherry, Г – pure culture after five weeks of growth; *Fistulina hepatica*: Д – fruiting bodies on an oak tree; *Flammulina velutipes*: Ђ – mushrooms on a stem

тотоксичну активност против 3LL показало је пет врста (*Meripilus giganteus*, $IC_{50} = 19,8 \text{ mg/ml}$; *Lactarius quietus*, $IC_{50} = 45 \text{ mg/ml}$; *Amanita phalloides*, $IC_{50} = 59 \text{ mg/ml}$; *Trametes versicolor*, $IC_{50} = 79,5 \text{ mg/ml}$; *Cantharellus tubiformis*, $IC_{50} = 94,5 \text{ mg/ml}$).

Елагинска киселина (ЕА) је природно полифенолно једињење са снажним антиоксидантским и антиканцерогеним својствима. Присутна је у великим количинама у јагоди, малини, купини, брусници, шипурку, грожђу, ораху, питомом кестену и гљиви *F. hepatica*. Антиканцерогена активност ЕА се углавном приписује директним антипролиферативним и апоптотичким ефектима. Ова киселина може да инхибира миграцију туморских ћелија, инвазију ванћелијског ткива и ангиогенезу, све процесе који су кључни за настајање тумора и процесе метастазе. Поред тога, ЕА може повећати осетљивост тумора на хемотерапију и радиотерапију. Орална примена ЕА, као потпорна терапија стандардној хемотерапији, недавно је примењена у клиничким студијама код пацијената са колоректалним карциномом или раком простате. Очекује се да ће нове формулације са побољшаном растворљивошћу у потпуности развити терапеутски потенцијал деривата ЕА у блиској будућности (C e s i, C. et al., 2018).

Проучавајући биопотенцијал 9 аутохтоних гљива Novaković, A. (2015) утврдила је да екстракти ових врста имају антиоксидантско, антибактеријско и антипролиферативно дејство на раст ћелија линије MCF7 (хумани аденокарцином дојке). Најбољу активност у неутрализацији DPPH радикала показао је водени екстракт *F. hepatica*, док је најмању активност показао етанолни екстракт врсте *A. auricula-judae*. Највећи редукциони потенцијал имали су етанолни и водени екстракти *F. hepatica*, док је водени екстракт врсте *Lactarius controversus* имао најмањи редукциони потенцијал.

Резултати ове студије показују да екстракти испитиваних врста могу послужити у превенцији и лечењу бактеријских инфекција, животиња и људи, посебно инфекција сојева који показују антибиотску резистенцију. Посебну ефикасност су показале *F. hepatica*, *Coprinus disseminatus* и *Meripilus giganteus*. После 72 часа најбољи антипролиферативни ефекат испољава водени екстракт *F. hepatica* ($IC_{50} = 232,804 \text{ } \mu\text{g/ml}$) (у односу на све анализирани екстракте), док етанолски екстракт *F. hepatica* показује најбољу антипролиферативну активност ($IC_{50} = 236,77 \text{ } \mu\text{g/ml}$).

Ohtsuka, S. et al. (1973) истраживали су антиканцерогене ефекте полисахарида неких базидиомицета. Полисахариди екстраховани из културе мицелија *F. hepatica* који су у експериментима давани интраперитонеално белим мишевима, у дози од 300 mg/kg , инхибирали су раст саркома 180 и Ерлиховог тумора за 80%, односно 90%.

Lee, S. R. et al. (2009) користили су, за проучавање антиканцерогене активности екстракта *F. velutipes*, *in vitro* тест зарастања рана и *in vivo* модел меланома мишева. Екстракт је у зависности од дозе утицао на зарастање рана у ћелијама В16, што указује на деловање против метастаза. Екстракт је такође показао и снажну антиканцерогену активност против рака плућа

када су B16 ћелије убризгане у вене мишевима заједно са ћелијама меланома B16. Резултати указују да је екстракт *F. velutipes* смањио раст ћелија рака B16, инхибицијом миграције ћелија *in vitro* и *in vivo*.

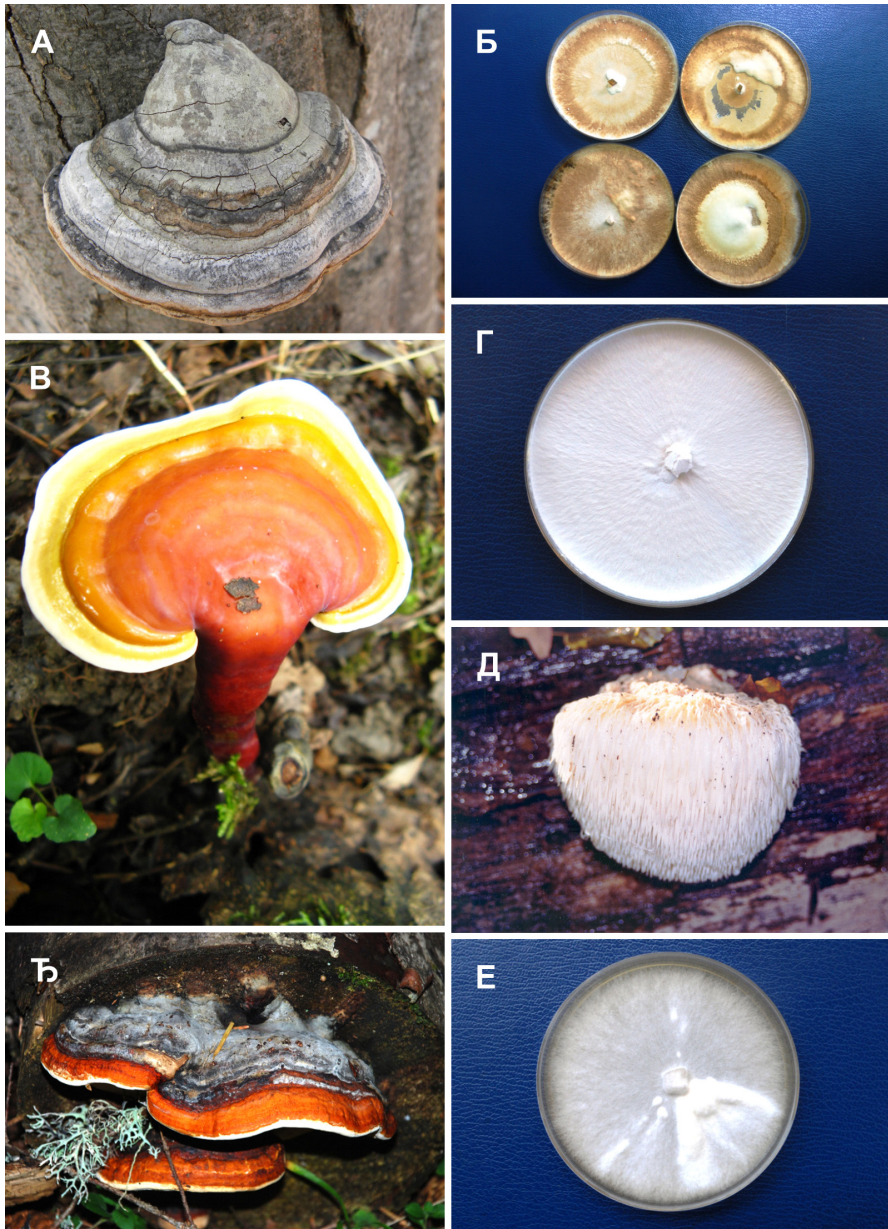
Milovanović, I. *et al.* (2015) истраживали су антиоксидантски, анти-фунгални и антиканцерогени потенцијал метанолског екстракта мицелије *F. velutipes*, са и без додатка селена. У оба случаја екстракти мицелије показали су значајан антиоксидантски и антифунгални потенцијал. Екстракт са додатком селена био је ефикаснији против *Candida krusei* и *C. albicans*, а показао је већу ефикасност и у хватању DPPH радикала. Носиоци анти-оксидативне активности била су једињења фенола. Испитивани екстракти су показали слаб цитотоксични ефекат против малигних HeLa и LS174 ћелијских линија.

Печурке *F. velutipes* садрже полисахариде, протеине, масти, витамине B₁, B₂, B₃, C и аминокиселине (8 есенцијалних). Према наводима Ли и Ју Ђ, Т. *et al.* (2009) карпофоре садрже фламутоксин (гликопротеид) који садржи 90% протеина и 10% шећера. Фламутоксин снижава крвни притисак и показује хемолитичко дејство. Ова гљива се користи у лековите сврхе, првенствено као профилактичко средство у односу на болести јетре, рака желуца и дванаестопалачног црева. У традиционалној медицини користи се код болести јетре, желуца и црева. Из мицелије је издвојен и гликопротеин (профламин) који има антиканцерогено дејство. Перорална примена (10mg/kg) профламина је значајно повећавала живот лабораторијских животиња (ефективност 84-86%).

F. velutipes помаже адаптацију организма на физички напор, помаже обнављање болесних ћелија, успорава старење ћелија и доприноси продужетку животног века.

Према истраживањима Соломко, Э.Ф. (2011), плодносна тела *F. velutipes* садрже 73,1% угљених хидрата, 17,6% беланчевина, 1,9% масти, целулозе 3,7 % и пепела 7,4%. Из карпофора су изолована антиканцерогена једињења β-глюкан-протеини (EА₆, EА₆-PII), а из мицелије гликопротеин-профламин. Водени екстракти *F. velutipes* су на тестовима са мишевима успорили раст ћелија саркома 180 за 81,1%, а потпуно излечење је забележено у 3 од 10 случајева.

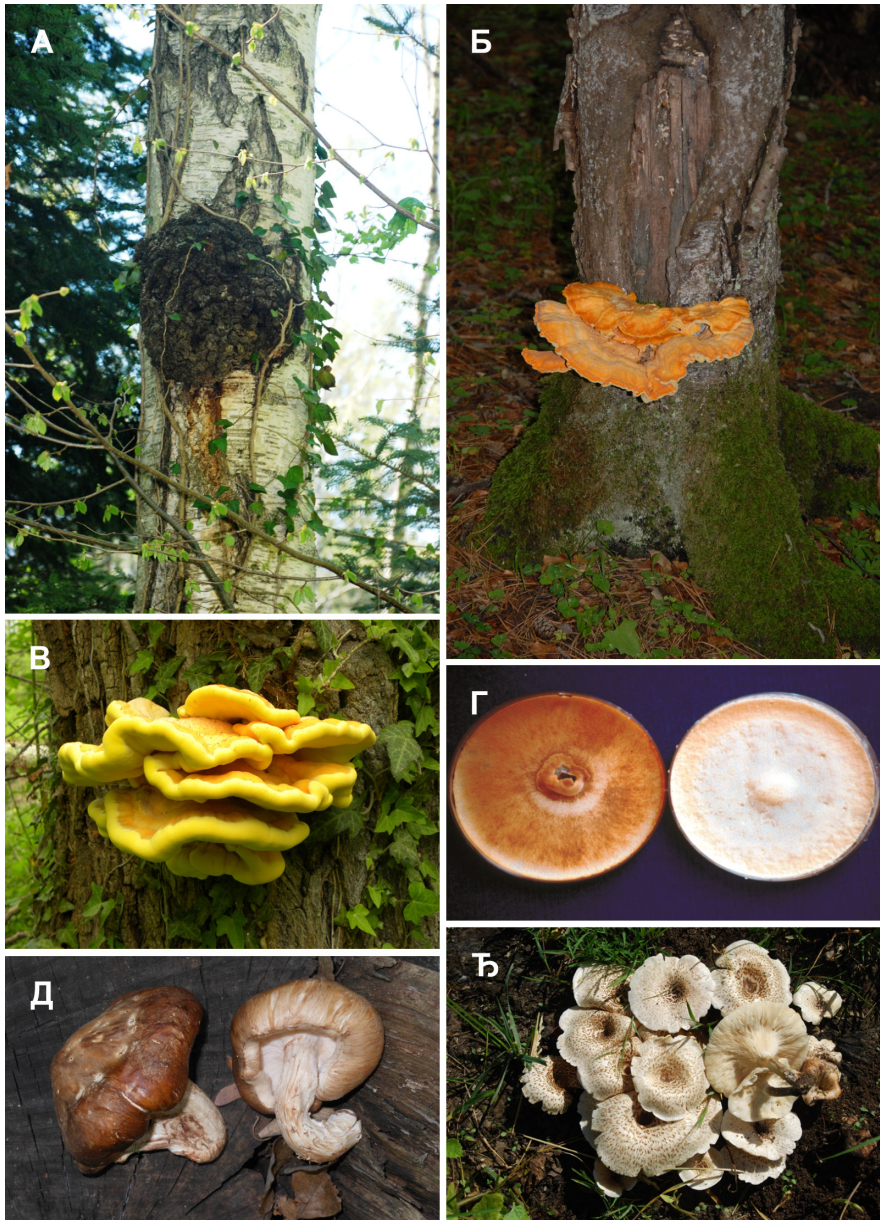
F. velutipes према наводима Матанцев, А., Матанцева, С. (2017), има најјаче лековито својство у спречавању умножавања ћелија рака, а такође снижава ниво холестерина (=холестерола) у крви и успорава развиће артеросклерозе. Из полисахарида ове гљиве је изолован лентинан који више пута повећава синтезу перфоруина. Перфурин је ензим који у организму открива и уништева ћелије рака. Његова синтеза код човека знатно опада после 40 година старости, па је и то један од разлога чешћег обољевања људи у старијем добу. Коришћењем воденог или алкохолног екстракта само једанпут годишње одржава синтезу перфоруина на потребном нивоу, који не дозвољава умножавања ћелија рака. Дуга термичка обрада нагло смањује корисна својства. Зато је најбоље користити суве или усољене печурке.



Слика 3. *Fomes fomentarius*: А – карпофора (плодоносна тела), Б – чисте културе после 4 недеље раста; *Ganoderma lucidum*: В – плодносно тело, Г – чиста култура после 4 недеље раста, *Hericium erinaceus*: Д – плодносно тело; *Fomitopsis pinicola*: Ђ – карпофора, Е – чиста култура после 4 недеље раста

Figure 3. *Fomes fomentarius*: А – conk (=fruiting body), Б – pure culture after four weeks of growth; *Ganoderma lucidum*: В – fruiting body, Г – pure culture after four weeks of growth, *Hericium erinaceus*: Д – fruiting body; *Fomitopsis pinicola*:

Ђ – fruiting body (conk), Е – pure culture after five weeks of growth



Слика 4. *Inonotus obliquus*: А – плодносно тело на стаблу брезе; *Laetiporus sulphureus*: Б–В – плодносна тела, Г – чисте културе *Fomes fomentarius* (на левој страни) + *Laetiporus sulphureus* (на десној страни); *Lentinula edodes*:

Д – плодносна тела; *Lentinus tigrinus*: Ѓ – плодносна тела

Figure 4. *Inonotus obliquus*: А – fructification on a birch tree; *Laetiporus sulphureus*: Б–В – fruiting bodies, Г – pure cultures of *Fomes fomentarius* (on the left side) + *Laetiporus sulphureus* (on the right side); *Lentinula edodes*: Д – fruiting bodies; *Lentinus tigrinus*: Ѓ – fruiting bodies

Биохемијска истраживања су показала да *F. velutipes* има висок садржај ерготионеина, који стимулише имуни систем и представља јак антиоксидант.

Вишегодишња истраживања како наводи Вишневски, М. (2014), показала су да међу Јапанцима који су узимали лекове са ерготионеином, за разлику од контролне групе, није забележен ниједан случај лимфома или рака простате. Екстракт *F. velutipes* успешно смањује ангиогенезу ћелија рака. Ангиогенеза представља брзо образовање крвног система ткива тумора. Без протока крви смањује се исхрана ћелија тумора и оне постепено изумиру.

Схен, В., Зхао, З., Ли, Ј. (2011) показали су да етанолски екстракт и полисахаридна фракција *F. fomentarius* у дозама од 0,05–1,6 mg/l инхибирају раст ћелија карцинома желуца SGC-7901 и MKN-45. Екстракт етанола показује већу активност у односу на тестиране ћелије карцинома. Нормалне ћелије желуца GES-1 су биле мање подложне дејству ових једињења, што омогућује коришћење *F. fomentarius* у лечењу рака желуца.

Ким, С. Н. *et al.* (2015) су из плодносног тела *F. fomentarius* изоловали полисахарид под називом MFKF-AP1b, молекулске масе 12 кДа. Овај полисахарид је показао антитуморски ефекат на ћелије карцинома плућа (A549). Резултати истраживања су показали да MFKF-AP1b јако инхибира раст ћелија карцинома плућа и изазива апоптозу ћелија. Поред тога, у концентрацији 25–100 lg/ml, доводи до кидња ланца ДНК у ћелијама карцинома плућа (A549). Зато се MFKF-AP1b може користити као помоћно средство при хемотерапији карцинома плућа (A549).

Истражујући лековита својства екстракта хлороформа у плодноним телима *F. pinicola* Гао, Ј. *et al.* (2017) установили су да он садржи 17,8% пахиминске киселине (*pachymic acid*), 10,5% ергостерола и 0,25% дехидроебуринове киселине (*dehydroeburiconic acid*). Овај екстракт инхибира раст ћелија тумора S180 и разара њихову ћелијску мембрану. *In vivo* истраживања су показала да овај екстракт инхибира раст чврстог тумора и продужава време преживљавања мишева који носе тумор, а да притом не изазива оштећења на нормалним ткивима.

Према наводима Вишневски, М. (2014) у плодноним телима и мицелији из чистих култура гљиве *F. pinicola* изоловани су полисахариди који јачају имунитет и спречавају неконтролисану деобу ћелија. Зато ова гљива показује добре резултате у лечењу саркома -180 (у огледу са белим мишеви-ма), рака грлића материце и рака јетре.

Томаси, С. *et al.* (2004) тестирали су 58 гљива базидиомицета на лимфоцитну леукемију мишева L1210 и Lewisov карцином плућа код мишева. Коришћени су метанолски екстракти плодноних тела и оцењивано је њихово цитотоксично дејство, коришћењем тетразолијум теста. Врсте родова *Amanita* и *Russula* нису показале никакву активност. Четири врсте (*Ganoderma lucidum*, *Meripilus giganteus*, *Suillus granulatus* и *S. luteus*) показале су значајну цитотоксичну активност (IC50 <или = 20 mikrograma/ml) у односу на најмање једну од две ћелијске линије рака.

Li u, J. *et al.* (2005) открили су да *G. lucidum* инхибира активност 5 α -редуктазе. Екстракти плодносног тела су у огледима инхибирали оба типа 5 α -редуктазе, показујући такозвану дуалну инхибицију. Зато би овај екстракт могао бити користан за терапију против бенигне простате хиперплазија, јер је показано да двоструки инхибитор снажније смањује концентрацију дихидротестостерона од селективних инхибитора типа 1 или типа 2. Према једној од три теорије у настанку бенигне хиперплазије простате дихидротестостерон је главни андроген (хормон), одговоран за синтезу протеина, што доводи до пролиферације ћелија простате.

Антипролиферативни ефекат лиофилизованог узорка шљивове ракије обогаћеног једињењима гљиве *G. lucidum* и мешавине биља (Т3) испитиван је на ћелије хуманог карцинома грлића материце (HeLa), ћелије хуманог меланом (FemX), ћелије аденокарцинома плућа (A549) и трансформисане хумане ендотелијалне ћелије (EA.hy 926). На основу добијених резултата може се закључити да дејство узорка зависи од дозе и времена. Са повећањем периода деловања IC₅₀ вредност се смањује, што показије да је потребна мања количина узорка за постизање истог ефекта. На основу IC₅₀ вредности дејство узорка Т3 на ћелијске линије је: HeLa >FemX>EA.hy 926>A549 (P e s i ć, P., 2015).

У својим истраживањима D e s p o t o v i ć, S. (2017) је извршио анализу свих фактора за сагледавање оправданости производње пива са додатком гљиве *G. lucidum*. Од свих испитаних технолошких поступака производње пива на бази гљиве *G. lucidum*, као најпогоднији показао се онај са екстрактом *G. lucidum* додатом након филтрације, тј. у готов производ.

Безалкохолно пиво обогаћено екстрактима *G. lucidum* према истраживањима D e s p o t o v i ć, S. (2017) испољило је најјаче дејство према HeLa хуманим епителним ћелијама цервикса, а нешто слабије према FemX хуманом меланому. Ћелије аденокарцинома плућа (A549) су, након 48 сати, редуковане за 50% услед изазване апоптозе у концентрацији од 927 μ g/ml.

Ефекте употребе полисахарида *G. frondosa* против два облика рака дојке (MCF-7 и MDA-MB-231) истраживали су Z h a n g, Y. *et al.* (2017). Полисахариди су испољили цитотоксичне ефекте на ћелије рака, на шта указује смањење виталности ћелије и повећање стопе апоптозе, ослобађање лактат-дехидрогеназе и акумулација реактивних врста кисеоника, изазивајући митохондријалну дисфункцију ћелија рака. Сви ови резултати су открили да полисахарида *G. frondosa* индукују апоптозу ћелија рака дојке код људи путем апоптотичког пута зависног од митохондрија, и да се могу користити у лечење рака дојке.

Z h a o, J. *et al.* (2022) екстраковали су и пречистили у води два полисахаридно-протеинска комплекса на температури од 4 °C (GFG-4) и 100 °C (GFG-100). GFG-4 је имао већи садржај протеина и молекулску тежину. Главни моносахариди оба комплекса били су рамноза, глукоза и галактоза. GFG-4 је показао јачу антипролиферативну активност против HepG2 и откривено је да он инхибира пролиферацију HepG2 ћелија углавном кроз унутрашњу

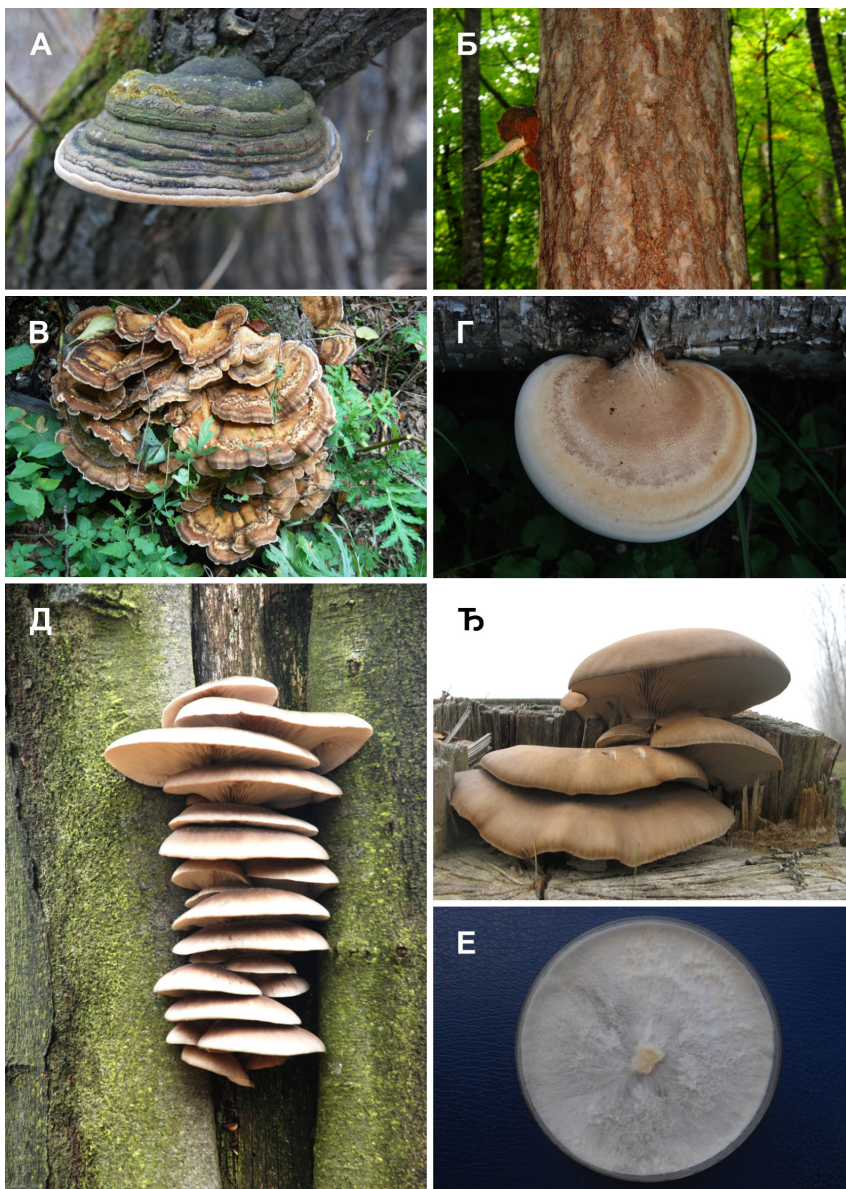
активацију митохондријалног пута и главног пута апоптозе ћелија (Fas/FasL-посредованог Caspase-8/-3). Полисахаридно- протеинска комплекси *G. frondosa* могу се користити као функционална храна за превенцију или лечење хепатоцелуларног карцинома. Хепатоцелуларни карцином (HCC) је најчешћи тип примарног рака јетре код одраслих и тренутно је најчешћи узрок смрти код особа са цирозом јетре.

Из ферментисане мицелије *G. frondosa* Cui, F. et al. (2016) издвојили су нови гликопротеин GFG-3a, а затим су проучавали његове ефекте на ћелијски циклус, експресију диференцијалних протеина и апоптозу ћелија карцинома желуца код људи SGC-7901. Резултати су показали да је GFG-3a индуковао апоптозу ћелија SGC-7901 и зауставио ћелијски циклус у S фази. Резултати су показали да се коришћењем гликопротеина GFG-3a може превентивно спречити појава карцинома желуца код људи.

Према наводима Halpern, G. M. (2007) активни састојци *G. frondosa* су β -глюкани фракција D и MD и грифон-D. *G. frondosa* помаже у контроли дијабетеса, губитку тежине, контроли високог крвног притиска, делује против вируса HIV, као и за лечење рака простате и бешике. Главни активни састојак у лечењу рака простате је грифон-D. Посебно је ефикасан када се користи у комбинацији са витамином C. Укључујући витамин C у дозу, научници су успели да добију исте резултате - смрт већина ћелија рака простате - са једном осмином количине Грифона- D. Витамин C појачава антиоксидантско дејство и помаже да се поправе штете које слободни радикали наносе телесном ткиву.

H. erinaceus има благотворно деловање на органе за варење, укључујући желудац, јетру, танко и дебело црево. Водени и етанолски екстракти имају инхибиторни ефекат на раст ћелија карцинома желуца (NCI-87), рака јетре (HepG2 и Huh-7) и рака дебелог црева (HT-29). Посебно велику ефикасност показују на ћелије рака јетре (Huh-7). Огледи на мишевима показали су да водени екстракт *H. erinaceus* спречава метастазе ћелија карцинома дебелог црева CZ-26 у плућа (Blagodatski, A. et al. 2018).

Из чаге је изоловано око 40 тритерпенових једињења, деривата ланостана. Поред њих изоловани су и пентациклични тритерпени (бетулин, лупеол, лупенон) и стероиди (ергостерол, ситостерол, стигмастерол, ситостанол и холестерол). Према истраживањима Никитина, С. А. et al. (2015) ланостерол *in vitro* показује антитуморну активност против аденокарцинома млечних жлезда MCF-7, леукемије P388, аденокарцинома материце HeLa, карцинома плућа A-549, аденокарцинома желуца AGS, карцинома млечних жлезда MDA-MB-231, карцинома простате PC3, леукемије L1210 и аденокарцинома желуца COLO 205. Инотодиол има антитуморну активност против аденокарцинома млечних жлезда MCF-7, карциносаркома Walker 256, леукемије P388, леукемије L1210, карцинома млечних жлезда MDA-MB-231, аденокарцинома желуца COLO 205, карцинома простате PC3, аденокарцинома материце HeLa, карцинома плућа A-549 и аденокарцинома желуца AGS. Ергостерол има антитуморну активност против карцинома простате PC3



Слика 5. *Phellinus igniarius*: А – карпофора (плодоносно тело) на стаблу врбе; *Phellinus pini*: Б – карпофора на стаблу црног бора; *Meripillus giganteus*:

В – плодносна тела на стаблу букве; *Piptoporus betulinus*: Г – плодносно тело на брези; *Pleurotus ostreatus*: Д – плодносна тела на стаблу букве,

Ђ – плодносна тела, Е – чиста култура после 4 недеље раста

Figure 5. *Phellinus igniarius*: A – conk on a willow tree; *Phellinus pini*: B – conk on an Austrian pine tree; *Meripillus giganteus*: B – fruiting bodies on a beech tree; *Piptoporus betulinus*: Г – fruiting body on birch; *Pleurotus ostreatus*: Д – fruiting bodies on a beech tree; Ђ – fruiting bodies, E – pure culture after four weeks of growth

и карцинома млечних жлезда MDA-MB-321, а ергостерол-пероксид против карциносаркома Walker 256, карцинома млечних жлезда MDA-MB-321, аденокарцинома желуца COLO 205, карцинома простате PC3, карцинома плућа A-549, леукемије L1210 и аденокарцинома млечних жлезда MCF-7.

Чага има антиинфламаторна, антиканцерогено, антивирусна и имуномодулаторна дејства. На бази ове гљиве за антиканцерогено и имуномодулаторно дејство произведени су комерцијални препарати (Мелџумов, Г. М., Золототрубов, А. С., 2017). Чага садржи и меланине (збирни назив за групу црних и браон пигмената). Меланини преко својих парамагнетних центара деактивирају штетно дејство слободних радикала, насталих УВ или јонизујућим зрачењем. Меланини учествују у репарацији ДНК и јављају се као универзални заштитници од канцерогених и мутагених фактора. Они снижавају дејство канцерогених аминобифенола (метаболита бензидина и његових производа) спречавајући нарушавање структуре ДНК. Чага садржи и лектине који имају хипогликемијско дејство, снижавајући садржај шећера у крви оболелих од дијабетеса (Шашкина, М. Я. *et al.*, 2008; Вишневскиј, М., 2014)

Према истраживањима Petrović, J. *et al.* (2020), лектин изолован из гљиве *L. sulphureus*, потпуно инхибира развој колоректалног карцинома, тумором изазвану неоваскуларизацију и метастазе ћелија рака, као и меланомом. Такође, ниједан од испитиваних узорака није изазвао било који од вишеструких токсичних ефеката који се јављају при коришћењу актуелних лекова. Ови резултати су показали да се лектин може користити као помоћно средство у борби против колоректалног карцинома и меланомом.

У својим истраживањима Ngai, P.H.K., Ng, T.B. (2003), из плодносног тела *Lentinula edodes* изоловали су протеин **лентин**. Његова молекулска маса је 27.5 kDa и терминални део је сличан ендоглуканази. Овај протеин је показао јако антифунгално дејство против гљива *Botrytis cinerea*, *Physalospora piricola* и *Mycosphaerella arachidicola*. Такође је испољио и инхибиторску активност на деобу и раст (пролиферацију) ћелија леукемије L1210 и реверзну транскриптазу (ензим) HIV-1.

Три полисахарида (G-1, G-2 и G-3) изолована из *L. edodes* показала су јаку инхибицију на ћелије тумора дојке MDAMB-231. Највећи инхибиторни ефекат имао је полисахарид G-3, који је после 48 часова смањио виталност ћелија MDAMB-231 за 73%. Полисахариди G-1 и G-2 су показали слабији ефекат а полисахарид G-1 је за исти временски период, при концентracији 250 µg/ mL смањио виталност ћелија MDAMB-231 за 50% (Morales, D. *et al.* 2020).

Murphy, E. *et al.* (2020), су истраживали имуномодулаторна и цитопротективна својства лентинана из плодносног тела гљиве *L. edodes* и лентинана из комерцијалног препарата („Carbosynth-Lentinan“). Комерцијални препарат је садржао веће количине α-гљукана и мање количине β-гљукана. Оба екстракта смањила су активацију NF-κB транскрипционог фактора изазвану цитокином у алвеоларном епителу ћелијске линије хуманог аденокарцинома

плућа A549. Екстракт из плодносног тела показао је већу ефикасност при нижим дозама.

Wang, J. *et al.* (2017), истраживали су утицај лентинана екстрахованог у води, на пролиферацију ћелија канцера дебелог црева HT-29. Најјачи инхибиторни ефекат је изражен када су HT-29 ћелије изложене концентracији лентинана од 1600 µg/mL, током 48 часова. Дејство лентинана екстрахованог у води изазвало је изражену активацију каспазе-3 *in vitro* и *in vivo*, кључног фактора који индукује апоптозу ћелија HT-29 (програмирана ћелијска смрт). Ови резултати сугеришу да лентинан екстрахован у води, испољава директне антиканцерогене ефекте индукујући апоптозу ћелија HT-29 и може имати примену за превенцију и лечење рака дебелог црева.

Лентинан је одобрен за клиничку употребу у Јапану у децембру 1985. године и производи га неколико фармацеутских компанија. Цитостатички ефекат лентинана темељи се на његовом утицају на активацију имуног система, а што резултира регресијом тумора. Значајан ефекат лентинана је примећен код рака желуца. Лентинан стимулише производњу и активност одређених врста белих крвних зрнаца (Т лимфоцита и макрофага), који убијају стране ћелије у телу и важни су у сузбијању рака, као и разних инфекција. Лентинан побољшава и рад јетре (има значајну улогу против тумора јетре) и може се користити као помоћно средство у лечењу хепатитиса Б. КС-2 полисахарид (изолован из културе мицелије гљиве), после интраперитоналне или оралне употребе, зауставио је раст саркома 180. Такође је доказано да индукује биосинтезу интерферона. Водени раствори, *in vitro*, инхибирају пролиферацију малигнућ ћелија MCF-7 линије код рака дојки код жена и показују имуностимулативне ефекте.

Према Ли и Ју, Т. *et al.* (2009) примена полисахарида шитакe (KS-2 и емитанина) током пет недеља даје одличне резултате у лечењу саркома 180. Еритаденин из шитакe смањује ниво холестерина у крви и спречава образовање тромбова. Захваљујући садржају тирозиназе, клиничким испитивањима је доказано да шитакe утиче на смањење крвног притиска за 10-20 mmHg. Примена шитакe даје одличне резултате код лечења великог броја болести јетре.

У истраживањима Не, Р. *et al.* (2016) испитивани су ефекти додавања Tween 80 (репрезентативни сурфактант који побољшава пропустљивост ћелијске мембране) и ацетона на секрецију, структуру и антиоксидативну активност егзополисахарида *L. tigrinus*. Утврђено је да Tween 80 и ацетон испољавају стимулативни ефекат на лучење егзополисахарида. Највећу молекулску масу је имао егзополисахарид добијен додатком ацетона (137 kDa), затим са додатком Tween 80 (22,1 kDa) а најмању контролни (12 kDa). Егзополисахарид добијен додатком ацетона је показао највећу активност уклањања DPPH радикала и највећу антипролиферативну активност на ћелијске линије рака јетре човека (Hep G2) и на ћелијске линије остеосаркома човека (MG-63), што се може приписати његовој, највећој молекулској маси.

Антиканцерогени потенцијал растворљиве протеинске фракције *L. tigrinus* (означене као LTPp) добијене таложењем са полиетилен гликолом, на ћелијске линије рака MCF-7 (рак дојке) и PC3 (рак простате), истраживали су Mohanmadnejad, S. et al. (2019). Резултати антипролиферативних тестова открили су да LTPp изазива значајне инхибиторне ефекте при концентрацијама мањим од 1000 µg/mL, на обе ћелијске линије. Даља микроскопска посматрања потврдила су очигледне морфолошке промене изазване LTPp у обе ћелијске линије. Доза LTPp од 70 µg/mL убила је приближно 45% ћелија MCF-7 и 70% ћелија PC3. Резултати су показали да је LTPp показао веће антипролиферативне и цитотоксичне ефекте против рака простате и да се ова протеинска фракција може сматрати моћним једињењем против рака.

Етанолски екстракт гљиве *L. betulina* има антиканцерогена својства на ћелијске линије HeLa, CaSki и SiHa рака грлића материце и делује антиканцерогено на HeLa имплантирани тумор код мишева. *L. betulina* садржи више једињења која инхибирају пролиферацију ћелијских линија HeLa, CaSki и SiHa и чак изазивају аутофагију HeLa ћелија, делујући превентивно на појаву тумора. Такође, ова једињења смањују и број матичних ћелија рака. Анализом једињења *L. betulina*, методом гасна хроматографија - масена спектрометрија (GC/MS), откривен је велики број масних киселина, фенола и терпеноида који показују антиканцерогена својства. Једињење 4-hydroxy-6-methoxy-aurog onемогућава ћелије рака да постану резистентне на лекове. Ова истраживања показују да је антиканцерогени ефекат етанолског екстракта *L. betulina* резултат синергистичког дејства различитих једињења што омогућава коришћење ове гљиве у лечењу рака грлића материце (Ghosh, S. K., Sanjal, T., 2019).

Резултати истраживања Arnante, M.E.S. et al. (2017) показали су да водени екстракт полисахарида има значајан цитотоксични и генотоксични ефекат на ћелије леукемије K562. Мала вредност индекса цитотоксичности (IC 50) 0,07533 µg/ul показује да екстракт има јак цитотоксични ефекат на ћелије K562. Такође, екстракт изазива оштећења ДНК у ћелијама леукемије K562 па се може користити као антиканцерогено средство.

Могућност превенције развоја канцерогених болести је једна од најважнијих примена екстракта гљива. Lenzi, M. et al. (2018) проучавали су ефекат етанолског екстракта *M. giganteus* на ћелијске линије леукемије, користећи ћелијске линије Јуркат и HL-60 (уобичајене ћелијске линије код истраживања процене осетљивости карцинома на лекове и зрачење). Етанолски екстракт је показао антиоксидантско дејство (смањено ниво слободних радикала кисеоника) и изазвао је апоптозу Јуркат и HL-60 ћелија, у зависности од примењене дозе и времена дејства. Познато је да је смањен ниво слободних радикала кисеоника повезан са активацијом апоптозе у леукемијским ћелијама, укључивањем рецептора ћелијске смрти.

Stojković, D. et al. (2017) проучавајући својства метанолског екстракта *M. giganteus* установили су његову антиоксидантску, антимикуробну

и активност против ћелијске линије карцинома грлића материце (HeLa). Најосетљивије бактеријске врсте на метанолски екстракт су *Staphylococcus aureus* и *Bacillus cereus*, а најотпорнија *Enterobacter cloacae*. Што се тиче антифунгалне активности, *Aspergillus versicolor* и *Penicillium funiculosum* били су најосетљивије, док је најмање осетљива врста *Aspergillus niger*. Антифунгална активност тестираних гљива опадала је по редоследу: *Aspergillus versicolor* > *Penicillium funiculosum* > *Trichoderma viride* > *Aspergillus fumigatus* > *Aspergillus ochraceus* > *Penicillium ochrochloron* > *Penicillium aurantiogriseum* > *Aspergillus niger*. Генерално, гљиве су биле осетљивије од бактерија на дејство екстракта *M. giganteus*. Инхибиција раста зависна од дозе, примећена је код HeLa ћелија након третмана метанолским екстрактом током 24 и 48 часова. Концентрација екстракта која инхибира раст за 50% (IC_{50}), после 24 сата износила је 0,72 mg/mL, а после 48 сати- 0,41 mg/mL. Третман метанолским екстрактом после 24 и 48 сати, довео је и до апоптозе HeLa ћелија.

Tomasi, S. et al. (2004) истраживали су цитотоксичност 58 врста гљива на ћелијске линије рака мишева, L1210 и 3LL, коришћењем тестова са солима тетразолијума. Већина екстраката (74%) показали су у већим концентрацијама ($IC_{50} > 100$ mg/ml), цитотоксичност према обе ћелијске линије. Значајан цитотоксични ефекат ($IC_{50} > 20$ mg/ml), против бар једне ћелијске линије показале су 4 врсте: (*Ganoderma lucidum*, *Meripilus giganteus*, *Suillus granulatus* и *S. luteus*). Метанолски екстракт *M. giganteus* показао је јаку цитотоксичну активност против ћелијске линије рака мишева 3LL ($IC_{50} = 19,8$ mg/ml).

Истражујући састав културе гљиве *P. igniarius* Wu, P.F. et al., (2020) изоловали су четири нова сесквитерпеноида, фелинигинини (А, В, С и D) и четири већ позната сесквитерпеноида. Сесквитерпеноиди А, В, и D, као и један од већ познатих сесквитерпеноида показали су цитотоксичност на три људске ћелијске линије рака (мијелоидна леукемија HL-60, хепатоцелуларни карцином SMMC-7721 и рак дебелог црева SW480).

Цитотоксични ефекат етанолског екстракта *P. igniarius* против пет хуманих ћелијских линија рака проучавали су Wang, F.F. et al., (2018). Етанолски екстракт је показао значајан антитуморски ефекат против ћелија рака желуца SGC-7901 у *in vitro* и *in vivo* експериментима. После третмана ћелија екстрактом дошли је до кондензација хроматина и фрагментација њихових једара што је довело до апоптозе ћелија SGC-7901. Ово истраживање је омогућило нови увид у антитуморске механизме ове лековите гљиве и сугерисао да би *P. igniarius* могао бити потенцијално природно средство за превенцију и лечење рака желуца.

Из метанолског екстракта плодноносних тела *P. igniarius*, Thanh, N.T. et al., (2018), изоловали су игниарин (тритеерпеноид), мешимакобнол А, мешимакобнол В, ергостерол и ергостерол пероксид. Ова једињења су у *in vitro* тестовима показали слабу цитотоксичност против MCF-7 (аденокарцином дојке), HepG2 (карциним јетре) и рака плућа.

Испитујући хемијски састав *P. pini*, Devic, E. et al. (2019) изоловали су кампестерол, ергоста-7,24(28)-диен-3 β -ол, диоктил фталат, ергостерол перо-

кисид, пинорезинол и 4-(3,4-дихидроксифенил) бут-3-ен-2-он. Кампестерол, диоктил фталат и 4-(3,4-дихидроксифенил) бут-3-ен-2-он први пут су изолована из *P. pini*.

Тестирали су антиоксидантске, антихолинестеразне и цитотоксичне активности против ћелија рака дојке (MCF-7). Највећа антиоксиданску и цитотоксичну активност показао је метанолски екстракт. Такође је утврђено да је једињење 4-(3,4-дихидроксифенил) бут-3-ен-2-он активно у свим антиоксидантским тестовима. Екстракт хексана ($38,15 \pm 1,50\%$) показао је највећу активност против ензима АChE (ацетилхолинестераза), док је екстракт ацетона ($48,75 \pm 0,13\%$) показао највећу активност према ензиму ВChE (бутилхолинестераза). Пинорезинол има највећу цитотоксичну активност (IC_{50} : $21,08 \pm 1,01$ mg/mL).

Метанолски екстракт *P. pini* и изолована једињења из метанолног екстракта D e v e s i, E. *et al.*, (2021) тестирали су на цитотоксичне активности против DLD-1 (колоректални канцер) као и утицај на ћелијску линију CCD-18Co. Цитотоксична активност на DLD-1 је смањена по следећем редоследу: метанолски екстракт > 4-(3,4-дихидроксифенил)бут-3-ен-2-он > пинорезинол > ергоста-7,24 (28)-диен 3 β -ол. Ови резултати показују да метанолски екстракт има значајну цитотоксичну активности против DLD-1 (колоректални канцер) што се може користити за даља истраживања која би могла довести до развој нових природних лекова у лечењу колоректалног карцинома.

Препарати на бази *P. betulinus* показују антибактеријска, антипаразитска и антивирусна својства. Такође, делују антиинфламаторно, антиканцерогено, неуропротективно и имуномодулаторно. Наведена дејства су резултат присуства биолошки активних супстанци, првенствено полипоренових киселина А и С, пиптамина и пентацикличних тритерпена. Полипоренове киселине А и С имају антимикуробна и антиинфламаторна својства и делују против више врста канцера, смањујући њихову деобу и раст и успоравају метастазе. Пиптамин има искључиво антимикуробно дејство док и пентациклични тритерпени изазивају одумирање ћелија канцера и успоравају метастазе. Такође, делују и неуропротективно, штитећи неуроне од екситотоксичности (оштећења нервних ћелија услед претеране стимулације неуротрансмитера) и различитих поремећаја изазваних стресом (P l e s z c z y ń s k a, M., *et al.* 2017).

Проучавајући биодиверзитет гљива, Рамонског рејона у Вороњежкој области, М е л ь к у м о в, Г.М., З о л о т о т р у б о в, А.С. (2017) наводе укупно 70 макромицета. Чак 28 базидиомицета имају примену у фармацији. *P. betulinus* има антиинфламаторна (делује против упала), антиканцерогена и антибактеријска својства.

β -D-гљукани изоловани из *P. betulinus* показали су токсичност на ћелије рака дебелог црева (Сасо-2) и способност зацељивања рана. Способност зацељивања испитивана је *in vitro* испитивањима огреботина а резултати су

показали да β -D-глюкани појачавају реакцију организма и убрзавају миграцију ћелија до места огреботине (J e s u s , L. *et al.*, 2018).

K a m o , T. *et al.* (2003) су из плодносних тела *P. betulinus* изоловали шест тритерпенских киселина типа ланостана. Оне су идентификоване као полипоренске киселине А и С, три деривата полипоренске киселине А и ново једињење хемијске формуле $C_{37}H_{58}O_9$. Свих шест киселина за 49-86% смањују дејство једињења које изазива едем код мишева, успоравају ширење ћелија тумора и делују против упала

Мицелијарни екстракт буковаче (*P. ostreatus*) сам, или заједно са циклофосфамидом, има јаку антиканцерогену активност, и у потпуности инхибира раст саркома-180 и Ерлиховог тумора (В и ш н е в с к и й , М.). Водени екстракт плодносних тела има високу цитотоксичност, дејствује на апоптозу и има штетан ефекат на ћелије инфициране HIV-ом. Екстракт буковаче у метанолу има антиоксидантско дејство (удаљава слободне радикале и вишак гвожђа) и штити DNK ћелије организма (Ф е о ф и л о в а , Е. P. *et al.* 2013).

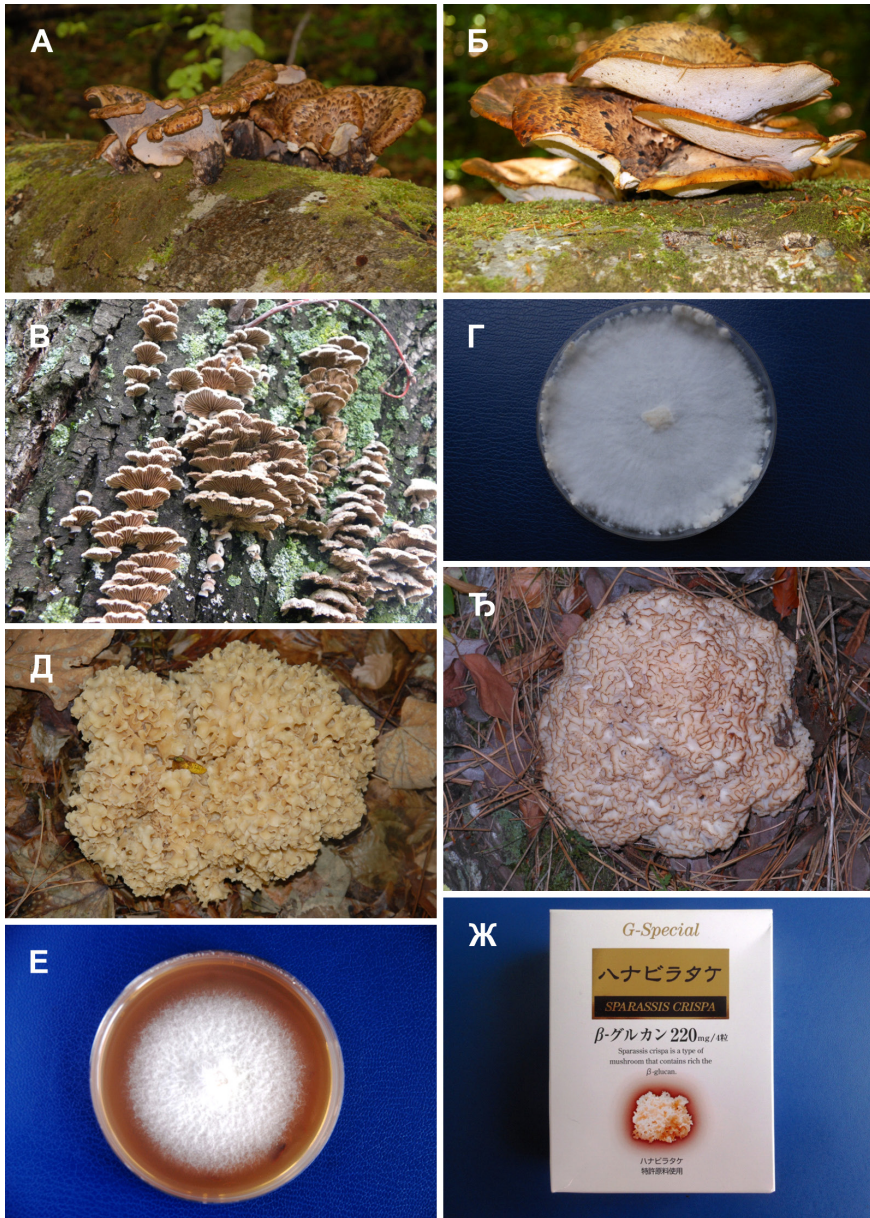
Екстракт *P. ostreatus* садржи β -глюкан који је назван плеуран. Плеуран је разгранати полисахарид који се састоји од молекула D-глюкозе који су у главном ланцу везани β 1,3-везом и има бочне ланце на положају 6 глюкозе. Он има имуномодулаторно дејство, а потенцијално се може користити у лечењу канцера, поремећаја имуног система и код разних инфекција (D e v i , K.S. *et al.* 2015).

M a n n a , D. *et al.* (2017) су из плодносног тела гљиве *P. squamosus* издвојили лектин који су означили као *Polyporus squamosus* Lectin 1a (PSL1a). Овај лектин је показао цитотоксични ефекат на ћелије рака сисара. Третман овим лектином доводи до окруживања и одвајања ћелија рака. PSL1a у ћелијама сисара доводи до инхибиције синтезе ДНК и протеина и индукује апоптозу HeLa ћелија. Ефекти примене зависе од времена и концентрације.

E l k h a t e e b , W. *et al.* (2020) истраживали су утицај хидрометанолског екстракта *P. squamosus* на зарастање рана и сузбијање рака коже код људи. Третман ћелија фибробласта (BJ-1) хидрометанолским екстрактом (током 24 часа) у дози од 50 μ g/mL повећао је стопу миграције ћелија за 71,7%. Постепено повећање концентрације хидрометанолског екстракта *P. squamosus* изазвало је постепено смањење виталности и пролиферације ћелија A431 (ћелије епидермоидног карцинома на кожи). Максимални ефекат на смањење виталности ћелија је постигнут при концентрацији од 100 μ g/ml, када је виталност ћелија била 3,7%, а забележена IC_{50} је износила 52,6 μ g/ml.

Меланин који садржи *S. commune*, у концентрацији 100 μ g/ml, показује антибактеријску активност против *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas fluorescens* као и антифунгалну активност против врста *Trichophyton simii* и *T. rubrum*. Поред ове меланин показује антиоксидантску активност и инхибира раст карцинома- Human Epidermoid Larynx Carcinom Cell Line (Hep-2) (A r u n , G. *et al.*, 2015).

Поред протеина, угљених хидрата и минерала, *S. commune* у воденој култури продукује и три слична биополимера и то: 24 kDa hydrophobin, 17 kDa



Слика 6. *Polyporus squamosus*: А-Б – плодносна тела на букви; *Schizophyllum commune*: В – плодносна тела, Г – чиста култура после 4 недеље раста; *Sparassis crispa*: Д-Љ – плодносна тела, Е – чиста култура после 3 недеље раста, Ж – G-специал *Sparassis crispa*

Figure 6. *Polyporus squamosus*: А-Б – fruiting bodies on beech; *Schizophyllum commune*: В – fruiting bodies, Г – pure culture after four weeks of growth; *Sparassis crispa*: Д- – fruiting bodies, Е – pure culture after three weeks of growth, Ж – G-special *Sparassis crispa*

protein и schizophyllan. Највећу примену има полисахарид шизофилан (шизофилан, сонифилан, SPG, шизофиран). По хемијском саставу је неутрални, екстрацелуларни полисахарид, хомоглукан, код кога су мономери глукозе повезани β -(1 \rightarrow 3) гликозидним везама, а у бочним ланцима β -(1 \rightarrow 6) везама.

Полисахарид шизофилан изолован из гљиве *S. commune* има антиканцерогено дејство, на тај начин што обнавља и повећава ћелијски имунитет болесног организма, активирајући макрофаге (Okazaki, M. et al., 1995).

Шизофилан показује јаку антитуморну активност против тумора S-180 (Komatsu, N. et al., 1969). Код човека је ефикасан у сузбијању рака желуца и продужава животни век код оболелих од тумора главе и врата (Borchers, A. et al., 1999). Осим тога, Mansour, A. et al. (2012) наводе да се шизофилан користи у превенцији и успоравању прогресије рака дојке. Ако се користи у комбинацији са терапијом зрачења, шизофилан повећава број преживелих пацијенткиња оболелих од рака грлића материце у другом степену развоја (Okamura, K. et al., 1989).

Шизофиран је обновио ћелијску митозу и смањио је измене код сестринских хроматида (СЦЕс) у коштаном сржи мишева након третмана са радио и хемотерапијом. Најбољи резултати су добијени ако се користи истовремено или одмах после радио терапије (Yang, Z. B. et al., 1993).

У својим истраживањима Tada, R. et al. (2007) установили су да прочишћени β -глюкан гљиве *S. crispa* показује антиканцерогену активност, побољшава хематопоетски одговор организма и индукује производњу цитокина (најважнији секретциони производи ћелија имуног система).

Yamamoto, K. et al. (2007) истраживали су антиканцерогени ефекат фракција мале молекуларне тежине (8кДа) које су изоловане из екстракта *S. crispa* у врелој води, а не садрже β -глюкан. Орална примена ових фракција код мишева (30 mg/kg) довела је до сузбијања раста саркома 180.

Kawagishi, H. et al. (2007) су сукцесивном екстракцијом плодносног тела *S. crispa* у хексану, етил-ацетату и метанолу, добили су екстракт који је показао инхибиторну активност против ћелија меланома В16 код мишева. Исти екстракт је зауставио раст метицилин резистентне *Staphylococcus aureus* бактерије (MRSA). Ова бактерија је за разлику од обичне *Staphylococcus aureus* генетским мутацијама развила резистентност на већину коришћених антибиотика и веома се тешко лечи.

Утицај воденог екстракта мицелије *T. trogii* на на развој канцера истраживали су Rashid, S. et al., (2011). Ћелијске линије тумора HT29 (карцином дебелог црева), LNCaP (аденокарцином простате осетљив на андрогене), РС3 (класични рак простате), MCF-7 (рак дојке са естрогенским, прогестеронским и глукокортикоидним рецепторима) и MDA-MB-231 (рак дојке без хормонских рецептора) излагане су воденом екстракту концентracије 0,5-5 mg/ml, у трајању од 4 сата. Екстракт *T. trogii* био је токсичан за све тестиране туморске ћелијске линије. Највећа токсичност је примећена у ћелијама LNCaP и MCF-7, што сугерише да би тумори зависни од хормона могли бити најосетљивији на овај екстракт. Екстракт убија ћелије рака изазивањем



Слика 7. *Trametes versicolor*: А-Б-В – плоносна тела, Г – чиста култура после 4 недеље раста; *Tremella mesenterica*: Д – плоносна тела; *Volvariella bombycina*: Ё – плоносна тела; *Trametes trogii*: Е – плоносна тела, Ж – чиста култура после 4 недеље раста (на 20 °С, МЕА подлога)

Figure 7. *Trametes versicolor*: А-Б-В – fruiting bodies, Г – pure culture after four weeks of growth; *Tremella mesenterica*: Д – fruiting bodies; *Volvariella bombycina*: Ё – fruiting bodies; *Trametes trogii*: Е – fruiting bodies, Ж – pure culture after four weeks of growth at 20 °C (MEA medium)

апоптоза без утицаја на пролиферирајуће фибробласте и непролиферирајуће ендотелне ћелије. Ово указује да екстракт има цитотоксични ефекат само на ћелије тумора, а не и на нормалне ћелије.

У *in vivo* експерименту да би се утврдио директан ефекат екстракта *T. trogii* мишевима су даване инјекције са екстрактом током две недеље. Запремине тумора су мерене три пута недељно. Уочено је да је током третмана са екстрактом *T. trogii* раст тумора успорен у поређењу са туморима третираним плазмом (PBS-treated tumours); Разлика је посебо изражена у другој недељи примене. Третман са екстрактом је изазвао кашњење раста тумора од 9 дана у поређењу са мишевима код којих су тумори третирани плазмом (PBS).

Цитотоксичност и инхибицију раста ћелија екстракта *T. trogii* на HeLa ћелијске линије (рак грлића материце), проучавали су У н у а у а г , А. *et al.*, (2006). Резултати су показали да екстракт има значајна цитотоксична и антипролиферативна својства на HeLa ћелије рака. Извор цитотоксичне активности екстракта је повезан са присуством ензима лаказе и пероксидазе у екстракту. Екстракт није имао мутагене ефекте на лимфоците људске крви.

Екстрацелуларне полисахариди културе *T. trogii* проучавали су Х у , С., Г е н г , L., З h а н г , W. (2013). Максимални раст биомасе и максимални принос полисахарида постигнут је после 5 дана раста и добијени полисахариди су имали антиоксидантско и антитуморско дејство.

У својим истраживањима Ма о , X. W. *et al.* (1996) су установили да интерлеукин-2 (IL-2) и полисахарид-пептид (PSP) успоравају прогресију тумора Н 238. Механизми деловања су резултат цитотоксичног дејства, као и њиховог имуномодулаторног деловања. Н а г h а ј и , L. *et al.* (2008) су истраживали утицај метанолског екстракта (садржао полифеноле и терпеноиде) гљиве *T. versicolor* на В 16 меланом код мишева, у *in vivo* и *in vitro* условима. Добијени резултати су показали да метанолски екстракт *S. versicolor* испољава јаку анти-меланомску активност, директно кроз антипролиферативне и цитотоксичне ефекте на туморске ћелије и индиректно кроз појачавање макрофагне антиканцерогене активности.

Коришћењем крестина смањије се токсичност онко-терапија које се користе код пацијената са метастазама колоректалног карцинома (Ш и б а т а , М. *et al.*, 2011).

З h о у , X. W. *et al.* (2007) су, истражујући својства полисахарида из свежих карпофора *T. versicolor* добијени екстраковањем у топлој води и таложењем у етанолу, установили да они делују против четири карцинома јетре (7703, HepG2, 7721, PLC) и четири карцинома дојке (Bcap37, ZR75-30, MCF-7, T-47D).

T. mesenterica је уобичајена храна и народни лек, који се широко користи у азијским земаљама као тоник за плућа. У својој студији С h е н , N. Y. *et al.*, (2008) упоређивали су ефекте екстрацелуларних полисахарида (ЕПС), интрацелуларних полисахарида (ИПС) и етанолског екстракта (ЕЕ) *T. mesenterica* на индукцију апоптозе код епителних ћелија хуманог карцино-

ма плућа А549. Етанолски екстракт скоро је потпуно инхибирао раст А549 ћелија, док екстрацелуларни и интрацелуларни полисахариди нису имали дејство.

Етанолски екстракт свежих плодноносних тела *T. mesenterica* доводи до смрти ћелија рака А549 (рак плућа), повећава производњу интерферона и интерлеукина-2, убија ћелије рака грлића материце и појачава ефекат хемотерапије (Вишневский, М., 2014).

Према наводима Socha, R., Vit, A. (2020) полифункционални полисахарид глукуронооксиломанан, садржан у гљиви, одговоран је за хепатопротективно, антиалергенско и антиинфламаторно дејство.

Переведенцева, Л. Г. (2011), наводи да се од гљиве *T. mesenterica* производе препарати који имају антиканцерогено и противупално дејство, а користе се и за регулисање крвног притиска.

Xu, G-H., et al. (2010) су из културе *V. bombycina* изоловали четири једињења која су идентификована као ергоста-4,6,8(14),22-тетраен-3-он, ергостерол пероксид, индол-3-карбоксалдехид и индазол. Поред тога, ергостерол пероксид има јак инхибиторни ефекат на ћелије меланома миша В16.

Екстракцијом топлом водом из мицелије *V. bombycina* Kim, B.K., et al. (1986), после пречишћавања и замрзавања, добили су једињење које се састоји од полисахаридног и протеинског дела. Ово једињење је показало антиканцерогену активност против саркома 180, код мишева. Доза од 20 mg / kg / дан после 10 дана примене, показала је инхибицију од 60,3%. Фракција овог једињења добијена после гел филтрације, показала је још већу инхибицију (71,1%). Код мишева је после примене забележено повећање акумулације макрофага у перитонеалној шупљини, као и повећање стварања антитела у ћелијама слезине.

4. ЗАКЉУЧЦИ

На основу добијених резултата дошли смо до следећих закључака:

- велики број лигниколних гљива које расту код нас има нека антиканцерогена својства;
- једињења са антиканцерогеним својствима су најчешће изолована из воденог, метанолског или етанолског екстракта мицелије и из плодносног тела;
- антиканцерогена својства имају полисахариди (посебно β -глюкани) и њихови комплекси са протеинима, гликопротеини, ерготионеин, ергостерол, дехидробуринова киселина, пахиминска киселина, меланини и сесквитерпеноиди.
- проучаване гљиве су показале дејство против следећих канцера: јетре, плућа, дојке, простате, желуца, грлића материце, дебелог црева, врата и главе, меланома, саркома 180 и различитих облика леукемије;
- за лечење рака јетре могу се користити следеће врсте: *A. mellea*, *F. pinicola*, *G. frondosa*, *H. erinaceus*, *L. edodes*, *L. tigrinus*, *T. versicolor* и *P. igniarius*;

- за лечење рака плућа могу се користити следеће врсте: *A. auricula-judae*, *D. confragosa*, *F. fomentarius*, *G. lucidum*, *I. obliquus*, *L. edodes* и *T. mesenterica*;
- за лечење рака дојке могу се користити следеће врсте: *F. hepatica*, *G. frondosa*, *L. edodes*, *L. tigrinus*, *P. pini*, *S. commune*, *T. trogii* и *T. versicolor*;
- за лечење рака простате могу се користити следеће врсте: *F. velutipes*, *G. frondosa*, *I. obliquus*, *L. edodes* и *T. trogii*;
- за лечење рака желуца могу се користити следеће врсте: *F. fomentarius*, *G. frondosa*, *H. erinaceus*, *I. obliquus*, *L. edodes* и *S. commune*;
- за лечење рака грлића материце могу се користити следеће врсте: *F. pinicola*, *G. lucidum*, *L. betulina*, *M. giganteus*, *S. commune* и *T. mesenterica*;
- за лечење рака дебелог црева могу се користити следеће врсте: *H. erinaceus*, *L. sulphureus*, *L. edodes*, *P. pini*, *P. igniarius*, *P. betulinus*, *T. trogii* и *T. versicolor*;
- за лечење меланома могу се користити следеће врсте: *D. confragosa*, *F. velutipes*, *G. lucidum*, *S. crispa*, *T. versicolor* и *V. bombycina*;
- за лечење саркома 180 могу се користити следеће врсте: *A. auricula-judae*, *F. hepatica*, *F. velutipes*, *F. pinicola*, *L. edodes*, *P. ostreatus*, *S. commune*, *S. crispa* и *V. bombycina*;
- за лечење разних облика леукемије могу се користити следеће врсте: *A. mellea*, *A. auricula-judae*, *G. lucidum*, *I. obliquus*, *L. edodes*, *L. betulina* и *P. igniarius*;
- за лечење рака врата и главе може се користити *S. commune*;
- за значајнију примену гљива у лечењу канцера неопходан је знатно већи број лабораторијских и клиничких тестирања. За лечење канцера првенствено треба користити терапију коју је препоручио лекар, а гљиве се могу користити као помоћно средство. Најбољи начин коришћења гљива је за превенцију болести јер се њиховим коришћењем јача имунитет организма.

Напомена: Овај рад је финансиран од стране Министарства науке, технолошкој развоја и иновација РС, на основу Уговора о индустријском финансирању за 2023. годину на Универзитету у Београду - Шумарском факултету и Институту за шумарство Београд (евиденциони бројеви: 451-03-47/2023-01/200169 и 451-03-47/2023-01/200027).

ЛИТЕРАТУРА

Arnante, M. E. S., Clerigo, M. M., Paano, A. M. C., Enriquez, M.L.D. (2017): Cytotoxic and Genotoxic Activity of an extract from the mushroom *Lenzites betulina* against K562 leukaemia cells. The Asean Ecosystem @ 50: Change for a more inclusive growth, DLSU Research Congress, De La Salle University, Manila, Philippines June 20-22, 2017

- Arun, G., Eyini, M., Gunasekaran, P. (2015): Characterization and biological activities of extracellular melanin produced by *Schizophyllum commune* (Fries). *Indian Journal of Experimental Biology*, Vol.53, Issue 6, (p.380-387).
- Blagodatski, A., Yatsunskaya, M., Mikhailova, V., Tiasto, V., Kagansky, A., Katanaev, V. L. (2018): Medicinal mushrooms as an attractive new source of natural compounds for future cancer therapy. *Oncotarget*, Vol. 9, Iss. 49, (29259–29274).
- Бондарцев, А.С. (1953): Трутовые грибы европейской части СССР и Кавказа. Издательство АН СССР, (стр. 1-1106).
- Borchers, A., Stern, J., Hackman, R., Keen, C., Gershwin, E. (1999): Mushrooms, Tumors, and Immunity. *Experimental Biology and Medicine*, Vol. 221, Issue 4, (p. 281-293).
- Borchers, A., Keen, C.L., Gershwin, M.E. (2004): Mushrooms, tumors, and immunity: an update. *Experimental Biology and Medicine*, Vol. 229, No. 5, (p. 393-406).
- Booth, C. (1971): *Methods in Microbiology*, Volume 4. Academic Press- London and New York, (p.1-795).
- Breitenbach, J., Kränzlin, F. (1986): *Champignons de Suisse. Tome 2. Champignons sans lames*. Edition Mycologia, CH-6000 Lucern 9, (p. 1-310).
- Ceci, C., Lacal, P., Tentori, L., De Martino, M. G., Miano, R., Graziani, G. (2018): Experimental Evidence of the Antitumor, Antimetastatic and Antiangiogenic Activity of Ellagic Acid. *Nutrient*, Vol. 10. (p.1-23).
- Chen, Y. J., Chen, C. C., Huang, H. L. (2016): Induction of apoptosis by *Armillaria mellea* constituent armillarikin in human hepatocellular carcinoma. *OncoTargets and Therapy*. Vol. 9, (p. 4773-4783).
- Chen, N.Y, Lai, H.H, Hsu, T.H, Lin, F.Y, Chen, J.Z, Lo, H.C. (2008): Induction of apoptosis in human lung carcinoma A549 epithelial cells with an ethanol extract of *Tremella mesenterica*. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, Vol. 72, Iss.5, (p. 1283-1289).
- Chen, W., Zhao, Z., Li, Y. (2011): Simultaneous increase of mycelial biomass and intracellular polysaccharide from *Fomes fomentarius* and its biological function of gastric cancer intervention. *Carbohydrate Polymers*, Vol. 85, Issue 2, (p. 369-375).
- Cui, F., Zan, X., Li, Y., Sun, W., Yang, Y., Ping, L. (2016): *Grifola frondosa* Glycoprotein GFG-3a Arrests S phase, Alters Proteome, and Induces Apoptosis in Human Gastric Cancer Cells. *Nutrition and Cancer*, Vol.68, No 2, (p.267-279).
- Despotović, S. (2017): *Biohemijiska i funkcionalna svojstva piva sa dodatkom gljive Ganoderma lucidum*. Doktorska disertacija, Univerzitet u Beogradu, Poljoprivredni fakultet, (str. 1-269).
- Deveci, E., Tel-Cayan, G., Öztürk, M., Dur, M.E. (2019): Chemical constituents of *Porodaedalea pini* mushroom with cytotoxic, antioxidant and anticholinesterase activities. *Journal of Food Measurement and Characterization*, Vol.13, No 6.
- Deveci, E., Tel-Cayan, G., Karakurt, S., Dur, M.E. (2021): Cytotoxic Activities of Methanol Extract and Compounds of *Porodaedalea pini* Against Colorectal Cancer. *International Journal of Secondary Metabolite*, Vol. 8, No. 1, (p.40–48).
- Devi, K.S., Behera, B., Mishra, D., Maiti, T.K. (2015): Immune augmentation and Dalton's Lymphoma tumor inhibition by glucans/glycans isolated from the mycelia and fruit body of *Pleurotus ostreatus*. *International Immunopharmacology*, Vol.25, Iss. 1, (p. 207–217).
- Elkhateeb, W., Thomas, P., Elnahas, M., Daba, G. (2020): Metabolic profile and skin-related bioactivities of *Cerioporus squamosus* hydromethanolic extract. *Biodiversitas Journal of Biological Diversity*, Vol. 21, No 10, (4732-4740).
- Феофилова, Е.П., Алехин, А.И., Гончаров, .Г., Мысякина, И.С., Сергеева, Я.Э. (2013): *Фундаментальные основы микологии и создание лекарственных препаратов из мицелиальных грибов*. Национальная академия микологии, Москва, (стр. 1-152).
- Ferreira, I.C., Vaz, J.A., Vasconcelos, M.H., Martins, A. (2010): Compounds from wild mushrooms with antitumor potential. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, Vol.10., Iss. 5, (p.424-436).

- Gao, Y., Wang, P., Wang Y., Wu, L., Wang, X., Zhang, K., Liu, Q. (2017): In vitro and in vivo activity of *Fomitopsis pinicola* (Sw. ex Fr.) Karst. chloroform (Fpkc) extract against S180 tumor cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*, Vol. 44, No 5 (p. 2042–2056).
- Ghosh, S. K., Sanyal, T. (2019): Anti-cancer property of *Lenzites betulina* (L) Fr. on cervical cancer cell lines and its anti-tumor effect on HeLa-implanted mice. *BioRxiv*; Cold Spring Harbor, Feb 5, 2019. DOI:10.1101/540567.
- Halpern, G. M. (2007): *Healing Mushrooms*. Square One Publishers, United States of America, (p. 1-182).
- Harhaji, L., Mijatović, S., Maksimović-Ivanić, D., Stojanović, I., Momčilović, M., Maksimović, V., Tufegdžić, S., Marjanović, Z., Mostarica-Stojković, M., Vucinić, Z., Stosić-Grujčić, S. (2008): Anti-tumor effect of *Coriolus versicolor* methanol extract against mouse B16 melanoma cells: in vitro and in vivo study. *Food and Chemical Toxicology*, Vol. 46, Iss. 5, (p.1825-1833).
- He, P., Wu, S., Pan, L., Sun, S., Mao, D., Xu, C. (2016): Effect of Tween 80 and Acetone on the Secretion, Structure and Antioxidant Activities of Exopolysaccharides from *Lentinus tigrinus*. *Food technology and biotechnology*, Vol. 54, Iss.3, (p. 290-295).
- Jesus L., Smiderle, F., Ruthes, A., Vilaplana, F., Dal Lin, F., Maria-Ferreira, D., Werner, M., Van Griensven, L., Iacomini, M. (2018). Chemical characterization and wound healing property of a β -D-glucan from edible mushroom *Piptoporus betulinus*. *International Journal of Biological Macromolecules*. Vol. 117 (p. 1361-1366).
- Kamo, T., Asanoma, M., Shibata, H., Hirota, M. (2003): Anti-inflammatory Lanostane-Type Triterpene Acids from *Piptoporus betulinus*. *Journal of Natural Products*. Vol. 66, No 8, (p.1104- 1106).
- Karadžić, D., Anđelić, M. (2002): Najčešće gljive prouzrokovaci truleži drveta u šumama i šumskim stovarištima. Centar za zaštitu i unapređenje šuma Crne Gore-Podgorica, (str.1-154).
- Karadžić, D., Milenkovi, I. (2013): Први налаз буковаче (*Pleurotus ostreatus* (Jacq. ex Fr.) Kummer) на питомом кестену (*Castanea sativa* Mill.). Шумарство бр. 3-4, УШИТС и Универзитет у Београду Шумарски факултет, Београд, (стр. 1-8).
- Karadžić, D., Radulovi, Z., Milenkovi, I. (2014): *Ganoderma* врсте у шумама Србије и Црне Горе. Шумарство, бр. 1-2, УШИТС и Универзитет у Београду Шумарски факултет, Београд, (стр.1-19)
- Karadžić, D., Radulovi, Z., Milenkovi, I. (2022). Честе лигниколне гљиве у шумама Србије и њихова лековита својства. Монографија. Издавач Универзитет у Београду Шумарски факултет (стр.1-282).
- Kawagishi, H., Hayashi, K., Tokuyama, S., Hashimoto, N., Kimura, T., Dombó, M. (2007): Novel Bioactive Compound from the *Sparassis crispa* Mushroom. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. Volume 71, Issue 7, (p. 1804-1806).
- Kim, S. H., Jakhari, R., Kang, S. C. (2015): Apoptotic properties of polysaccharide isolated from fruiting bodies of medicinal mushroom *Fomes fomentarius* in human lung carcinoma cell line. *Saudi Journal of Biological Sciences*, Vol. 22, Issue 4, (p. 484-490).
- Kim, B.-K., Kim, J.-H., Kim, H.-W., Choi, E.-C. (1986): Antitumor Components of Korean Basidiomycetes. *Korean Journal of Pharmacognosy*, Vol. 17, Iss. 1, (p. 39-48).
- Komatsu, N., Okubo, S., Kikumoto, S., Kimura, K., Saito, G. (1969): Host-mediated antitumor action of schizophyllan, a glucan produced by *Schizophyllum commune*. *Japanese Journal of Cancer Research*, Vol. 60, Issue 2, (p. 137-144).
- Лебедев, Л. Р., Теплякова, Т. В., Вязовая, Е. А., Даниленко, Е. Д. (2019): Способ получения экстрактов с противоопухолевого активностью из *Daedaleopsis confragosa* K-326, Т. 35, No.1, (стр. 68–72).
- Lee, S. R., Nam, D. Y., Lee, H. J., Park, C. H., Heo, J. C., Kim, J. G., Lee, J. M., Lee, C. Y., Park, H. J., Lee, S. H. (2009): Analysis of Anti-Tumor Activity of *Flammulina velutipes* Extract on B16 cells. *Korean Journal of Food Preservation*, Vol. 16, Issue 4, (p. 599-603).

- Lenzi, M., Cocchi, V., Novaković, A., Karaman, M., Sakač, M., Mandić, A., Pojić, M., Barbalace, M.C., Angeloni, C., Hrelia, P., Malaguti, M., Hrelia, S. (2018): *Meripilus giganteus* ethanolic extract exhibits pro-apoptotic and anti-proliferative effects in leukemic cell lines. BMC complementary and alternative medicine, Vol. 18, (p. 1-14).
- Leu, Y.S., Chen, Y.J, Chen, C. C., Huang, H. L. (2019): Induction of Autophagic Death of Human Hepatocellular Carcinoma Cells by Armillaridin from *Armillaria mellea*. The American Journal of Chinese Medicine, Vol.47, No 6, (p.1365-1380).
- Ли Ю й, Т, Х а й и н, Б., Ш и р о к и х, А. А., Ш и р о к и х, И. Г., Е г о ш и н а, Т. Л., К и р и л л о в, Д. В. (2009): Лекарственные грибы в традиционной китайской медицине и современных биотехнологиях. Издательство „Киров“ (под общ. ред. Сысуюева В.А.), (стр. 1-331).
- Liu, J., Fujita, R., Sato, M., Shimizu, K., Konishi, F., Noda, K., Kumamoto, S., Ueda, C., Tajiri, H., Kaneko, S., Sumi, Y., Kondou, R. (2005): The effect of strain, growth stage, and cultivating condition of *Ganoderma lucidum* on 5 α -reductase inhibition. Journal of Wood Science, Vol.51, (p. 189-192).
- Мао, X. W., Archambeau, J. O., Gridley, D. S. (1996): Immunotherapy with low-dose interleukin-2 and a polysaccharopeptide derived from *Coriolus versicolor*. Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals, Vol.11, No 6, (p. 393-403).
- М а т а н ц е в, А., М а т а н ц е в а, С. (2017): Большая энциклопедия грибника. Издательство АСТ-Москва, (стр. 1-256).
- Milovanović, I., Stanoković, T., Stajić, M., Vukojević, J., Knežević, A. (2015): Se effect on biological activity of *Flammulina velutipes*. Italian Journal of Food Science, Vol. 27, (p. 1-7).
- Manna, D., Pust, S., Torgersen, M.L., Cordara, G., Künzler, M, Krengel, U., Sandvig, K. (2017): *Polyporus squamosus* Lectin 1a (PSL1a) Exhibits Cytotoxicity in Mammalian Cells by Disruption of Focal Adhesions, Inhibition of Protein Synthesis and Induction of Apoptosis. PloS one, Vol. 12, Iss. 1, (1-20).
- Mansour, A., Daba, A., Baddour, N., El-Saadani, M., Aleem, E. (2012): Schizophyllan inhibits the development of mammary and hepatic carcinomas induced by 7,12 dimethylbenz(α)anthracene and decreases cell proliferation: comparison with tamoxifen. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, Vol.138, Issue 9, (p. 1579–1596).
- Мелькумов, Г. М., Золототрубова, А. С (2017): Видовой состав и фармацевтические особенности базидиальных базидиальных макромицетов (*Basidiomycota*) Рамонского района Воронежской области. Вестник ВГУ, Серия Химия, Биология, Фармация, No 2, (стр. 68-72).
- Mohammadnejad, S., Pourianfar, H.R., Drakhshan, A., Jabaleh, I., Rezayi, M. (2019): Potent antiproliferative and pro-apoptotic effects of a soluble protein fraction from culinary-medicinal mushroom *Lentinus tigrinus* on cancer cells. Food Measure. Vol.13, (p. 3015–3024).
- Morales, D., Rutckeviski, R., Villalva, M., Abreu, H., Soler-Rivas, C., Santoyo, S., Iacomini, M., Smiderle, F.R. (2020): Isolation and comparison of α - and β -D-glucans from shiitake mushrooms (*Lentinula edodes*) with different biological activities. Carbohydrate Polymers, Vol. 229, (p. 1-12).
- Murphy, E., Masterson, C., Rezoagli, E., O’Toole, D., Major, I., Stack, G., Lynch, M., Laffey, J., Rowan, N. (2020): β -Glucan extracts from the same edible shiitake mushroom *Lentinus edodes* produce differential in-vitro immunomodulatory and pulmonary cytoprotective effects – Implications for coronavirus disease (COVID-19) immunotherapies. Science of the Total Environment, Vol. 732, (p.1-10).
- Ngai, P.H., Ng, T.B. (2003): Lentin, a novel and potent antifungal protein from shitake mushroom with inhibitory effects on activity of human immuno-deficiency virus-1 reverse transcriptase and proliferation of leukemia cells. Life Sciences Vol.73, No 26, (p. 3363-74).

- Никитина, С.А., Хабибрахманова, В.Р., Сысоева, М.А (2015): Химический состав и биологическая активность тритерпеновых и стероидных соединений чаги. Биомедицинская химия, Том 62, выпуск 4, (369-375).
- Novaković, A. (2015): Biopotencijal autohtonih gljiva u funkciji nutraceutika. Doktorska disertacija, Univerzitet u Novom Sadu, Prirodno Matematički fakultet, (p. 1-158).
- Ohtsuka, S., Ueno, S., Yoshikumi, C., Hirose, F., Ohmura, Y., Wada, T., Fujii, T., Takahashi, E. (1973): Polysaccharides having an anticarcinogenic effect and a method of producing them from species of Basidiomycetes. UK Patent 1331513.
- Okamura, K., Kinukawa, T., Tsumura, Y., Otani, T., Itoh, T., Kobayashi, H., Matsuura, O., Kobayashi, M., Fukutsu, T., Ohshima, S. (1989): Adjuvant immunotherapy: two randomized controlled studies of patients with cervical cancer. Biomedicine & Pharmacotherapy, Vol. 43, Issue 3, (p. 177-181).
- Okazaki, M., Adachi, Y., Ohno, N., Yadohara, T. (1995): Structure-activity relationship of (1-3)- β -D-glucans in the induction of cytokine production from macrophages, in vitro. Biological and Pharmaceutical Bulletin, Vol. 18, Issue 10, (1320-1327).
- Pečić, P. S. (2015): Uticaj plodonosnog tela gljive *Ganoderma lucidum* na hemijski sastav i senzorne karakteristike specijalnih rakija. Doktorska disertacija, Poljoprivredni fakultet, Univerzitet u Beogradu, (str. 1-196).
- Переведенцева, Л. Г. (2011): Лекарственные грибы Пермского края. Пермь, ООО „Проектное бюро “Рейкьявик“, (стр. 1-146).
- Pleszczyńska, M., Lemieszek, M.K., Siwulski, M., Wiater, A., Rzeski, W., Szczodrak, J. (2017): Fomitopsis betulina (formerly Piptoporus betulinus): the Iceman's polypore fungus with modern biotechnological potential. World Journal of Microbiology and Biotechnology, Vol. 33, Issn. 5, (p. 1-12).
- Petrović, J., Glamočlija, J., Ilić-Tomić, T., Soković, M., Robajac, D., Nedić, O., Pavić, A. (2020): Lectin from *Laetiporus sulphureus* effectively inhibits angiogenesis and tumor development in the zebrafish xenograft models of colorectal carcinoma and melanoma. International Journal of Biological Macromolecules, Vol. 148, (p.129-139).
- Радловић, З., Караџић, Д., Миленковић, И., (2018): Најчешће *Pleurotus* врсте у шумама Србије. Шумарство бр. 1-2, УШИТС и Универзитет у Београду Шумарски факултет, Београд, (стр. 19-41).
- Радловић, З., Караџић, Д., Миленковић, И., Младеновић, К., (2019/а): *Trametes versicolor* (L.:Fr.)Pit., *Schizophyllum commune* (Fr.) Fr. и *Sparassis crispa* (Wulf.: Fr.) Fr. – економски значај и лековита својства. Шумарство бр. 1-2, УШИТС и Универзитет у Београду Шумарски факултет, Београд, (стр.19-36).
- Радловић, З., Караџић, Д., Миленковић, И., Младеновић, К., (2019/б): Најзначајније гљиве изазивачи трулежи на брези и њихова лековита својства. Шумарство бр. 3-4, УШИТС, Институт за шумарство Београд и Универзитет у Новом Саду Институт за низијско шумарство и животну средину, (стр.1-20).
- Радловић, З., Караџић, Д., Миленковић, И., Станивуковић, З, (2020): *Fomes fomentarius* (L.:Fr.) Fr. - Биоeколошке карактеристике, економски значај и могућност коришћења у медицинске сврхе (лековита својства). Шумарство бр. 1-2. Издавач УШИТС, суиздавач Институт за шумарство у Београду и Универзитет у Новом Саду Институт за низијско шумарство и животну средину, (13-31).
- Радловић, З., Караџић, Д., Миленковић, И. (2021/а): Најчешће *Armillaria* врсте у нашим шумама и њихова лековита својства. Шумарство бр. 1-2. Издавач УШИТС, суиздавач Институт за шумарство у Београду и Унив. у Новом Саду Институт за низијско шумарство и животну средину, (стр. 25-48).
- Радловић, З., Караџић, Д., Миленковић, И. (2021/б): *Flamumulina velutipes* (Curt.: Fr.) Sing. - опис гљиве, економски значај и могућност коришћења у медицинске

- сврхе (лековита својства). Шумарство бр. 3-4. Издавач УШИТС, суиздавач Институт за шумарство у Београду Институт за низијско шумарство и животној средину Нови Сад, (стр. 21-34).
- Rashid, S., Unyayar, A., Mazmanci, M.A., McKeown, S.R., Banat, I.M., Worthington, J. (2011): A study of anti-cancer effects of *Funalia trogii* *in vitro* and *in vivo*. Food and Chemical Toxicology, Vol. 49, No 7, p. 1477-1483.
- Reza, A., Choi, M.J., Damte, D., Jo, W.S., Lee, S.J., Lee, J. S., Park, S. C. (2011): Comparative Antitumor Activity of Different Solvent Fractions from an *Auricularia auricula-judae* Ethanol Extract in P388D1 and Sarcoma 180 Cells. Toxicological research, Vol. 27, Iss. 2, (77-83).
- Шашкина, М.Я., Шашкин, П.Н., Сергеев, А.В., Горяйнова, Л.К. (2008): Чага, Чаговит, Чаголюк как средство профилактики и лечения больных. ОАО „Холдинг Эдас“, Москва, (1-64).
- Shibata, M., Shimura, T., Nishina, Y., Gonda, K., Matsuo, S., Abe, H., Yajima, Y., Nakamura, I., Ohki, S., Takenoshita, S. (2011): PSK decreased FOLFOX4-induced peripheral neuropathy and bone marrow suppression in patients with metastatic colorectal cancer. Gan To Kagaku Ryoho, Vol. 38, Iss. 5, p.797-801.
- Singer, R. (1986): The Agaricales in modern taxonomy. 4th E., Koeltz Scientific Books, (p. 1-981).
- Соломоко, Э.Ф. (2011): Пищевая ценность и лекарственные свойства культивируемых базидиальных макромицетов. Сборник научных трудов в двух томах, Том 1 „Биологические свойства лекарственных макромицетов в культуре“, Киев, (стр. 5-82).
- Socha, R., Vít, A. (2020): Houby z Boží lékárny. Léčivé Houby v terapii a kuchyni. Eminent, (p. 1-553).
- Stojković, S., Kovacević-Grujičić, N., Reis, F., Davidović, S., Barros, L., Popović, J., Petrović, I., Pavić, A., Glamoclija, J., Cirić, A., Stevanović, M., Ferreira, I., Soković, M. (2017): Chemical composition of the mushroom *Meripilus giganteus* Karst. and bioactive properties of its methanolic extract. LWT - Food Science and Technology, Vol. 79, (p.454-462).
- Tada, R., Harada, T., Nagi-Miura, N., Adachi, Y., Nakajima, M., Yadohara, T., Ohno, N. (2007): NMR characterization of the structure of a β -(1 \rightarrow 3)-d-glucan isolate from cultured fruit bodies of *Sparassis crispa*. Carbohydrate Research, Vo. 342, Issue 17, (p. 2611-2618).
- Thanh, N.T., Tuan, N.N., Kuo, P.C., Dung, D.M., Phuong, D.L., Giang, D.T.T., Wu, T.S., Thang, T.D. (2018): Chemical constituents from the fruiting bodies of *Phellinus igniarius*. Natural Product Research, Vol. 20, (p.2392-2397).
- Tomasi, S., Dévéhat, F., Sauleau, P., Bezivin, C., Boustie, J. (2004): Cytotoxic activity of methanol extracts from Basidiomycete mushrooms on murine cancer cell lines. Die Pharmazie, Vol. 59. Iss. 4, (p. 290-293).
- Unyayar, A., Demirbilek, M., Turkoglu, M., Celik, A., Mazmanci, M.A., Er Kurt, E.A., Unyayar, S., Cekic, O., Atasag, H. (2006): Evaluation of cytotoxic and mutagenic effects of *Coriolus versicolor* and *Funalia trogii* extracts on mammalian cells. Drug and Chemical Toxicology, Vol. 29, No 1, (p. 69-83).
- Вишневы, М. (2014): Лекарственные грибы. Большая энциклопедия. Издательство Эксмо Москва, (стр. 1-400).
- Wang, J., Li, W., Huang, X., Liu, Y., Li, Q., Zheng, Z., Wang, K. (2017): A polysaccharide from *Lentinus edodes* inhibits human colon cancer cell proliferation and suppresses tumor growth in athymic nude mice. Oncotarget. Vol.8, No1. (p. 610-623).
- Wang, F.F., Shi, C., Yang, Y., Fang, Y., Sheng, L., Li, N. (2018): Medicinal mushroom *Phellinus igniarius* induced cell apoptosis in gastric cancer SGC-7901 through a mitochondria-dependent pathway. Biomedicine & Pharmacotherapy, Vol. 102, (p.18-25).

- Wu, P.F., Ding, R, Tan, R, Liu, J, Hu, EM, Li, CY, Liang, GY, Yi, P. (2020): Sesquiterpenes from cultures of the fungus *Phellinus igniarius* and their Cytotoxicities. *Fitoterapia*, Vol.140, (p.1-5).
- Xu, C., Geng, L., Zhang, W. (2013): Production of Extracellular Polysaccharides by the Medicinal Mushroom *Trametes trogii* (Higher Basidiomycetes) in Stirred-Tank and Airlift Reactors. *International Journal of Medicinal Mushrooms*, Vol.15, No 2, (p.183-189).
- Xu, G-H., Cho, S-J., Kim, Y-H., Ryoo, I-J., Seok, S-J., Ahn, J-S. (2010): Secondary Metabolites of *Volvariella bombycina* and Their Inhibitory Effects on Melanogenesis. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, Vol.20, Iss. 1, (p. 78–81).
- Yang, Z. B., Tsuchiya, Y., Arika T., Hosokawa, M. (1993): Inhibitory effects of sizofiran on anticancer agent- or X-ray-induced sister chromatid exchanges and mitotic block in murine bone marrow cells. *Japanese Journal of Cancer Research*, Vol. 84, Issue 5, (p. 538–543).
- Yamamoto, K., Nishikawa, Y., Kimura, T., Dombó, M., Matsuura, N., Sugitachi, A. (2007): Antitumor activities of low molecular weight fraction derived from the cultured fruit body of *Sparassis crispa* in tumor-bearing mice. *Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi*, Vol. 54, No. 9, (p. 419–423).
- Zhao, J., Liang, K., Zhong, H., Liu, S., Sun, P., He, R. (2022): A cold-water polysaccharide-protein complex from *Grifola frondosa* exhibited antiproliferative activity via mitochondrial apoptotic and Fas/FasL pathways in HepG2 cells. *International Journal of Biological Macromolecules*. Vol.218, (p. 1021-1032).
- Zhang, Y., Sun, D., Meng, Q., Guo, W., Chen, Q., Zhang, Y. (2017): *Grifola frondosa* polysaccharides induce breast cancer cell apoptosis via the mitochondrial-dependent apoptotic pathway. *International Journal of Molecular Medicine*, 40 (4), (p. 1089-1095).
- Zhou, X. W., Jiang, H., Lin, J., Tang, K. X. (2007): Cytotoxic activities of *Coriolus versicolor* (Yunzhi) extracts on human liver cancer and breast cancer cell line. *African Journal of Biotechnology*, Vol. 6. Iss.15. (p. 1740-1743).

ANTICANCER PROPERTIES OF LIGNICOLOUS FUNGI IN SERBIA

Zlatan Radulović
 Dragan Karadžić
 Ivan Milenković

Summary

Malignant diseases, cancer, or carcinoma represent the second leading cause of human mortality after cardiovascular diseases. The four most common cancer treatments include surgery, chemotherapy, radiotherapy, and immunotherapy. A combination of all or some single treatments is also possible. The use of drugs often leads to unwanted side effects, necessitating the development of new and effective anti-cancer drugs with minimal adverse effects. Research conducted in recent decades has revealed that compounds derived from some fungi possess anticancer properties. Several high-molecular-weight compounds, such as “Lentinan”, “Schizophyllan” (Sonifilan, SPG), and “Krestin” (PSK) have been approved in some countries for the clinical treatment of cancer patients. Studies have shown that 27 lignicolous fungi growing in Serbia have some anticancer properties. Compounds with anticancer properties are most commonly isolated from the water, methanol or ethanol extracts of mycelium and fruiting bodies. Polysaccharides (especially β -glucans) and their complexes with proteins, glycoproteins, ergothioneine, ergosterol, dehydroeburinic acid, pahimic acid, melanins, and sesquiterpenoids exhibit anticancer properties. The examined fungi have demonstrated efficacy against various cancers, including liver, lung, breast, prostate, stomach, cervical, colorectal, throat and head cancers, melanoma, sarcoma 180, and various forms of leukaemia. Liver cancer can be

treated with the following species: *A. mellea*, *F. pinicola*, *G. frondosa*, *H. erinaceus*, *L. edodes*, *L. tigrinus*, *T. versicolor* and *P. igniarius*. For the treatment of lung cancer, the following species can be used: *A. auricula-judae*, *D. confragosa*, *F. fomentarius*, *G. lucidum*, *I. obliquus*, *L. edodes* and *T. mesenterica*. For the treatment of breast cancer, the following species are recommended: *F. hepatica*, *G. frondosa*, *L. edodes*, *L. tigrinus*, *P. pini*, *S. commune*, *T. trogii* and *T. versicolor*. To treat prostate cancer, the following species can be employed: *F. velutipes*, *G. frondosa*, *I. obliquus*, *L. edodes* and *T. trogii*. For the treatment of stomach cancer, the following species can be considered: *F. fomentarius*, *G. frondosa*, *H. erinaceus*, *I. obliquus*, *L. edodes* and *S. commune*. To combat cervical cancer, the following species may be beneficial: *F. pinicola*, *G. lucidum*, *L. betulina*, *M. giganteus*, *S. commune* and *T. mesenterica*. For colorectal cancer treatment, the following species are suggested: *H. erinaceus*, *L. sulphureus*, *L. edodes*, *P. pini*, *P. igniarius*, *P. betulinus*, *T. trogii* and *T. versicolor*. Melanoma can be treated using the following species: *D. confragosa*, *F. velutipes*, *G. lucidum*, *S. crispa*, *T. versicolor* and *V. bombycina*. For the treatment of sarcoma 180, the following species are potential options: *A. auricula-judae*, *F. hepatica*, *F. velutipes*, *F. pinicola*, *L. edodes*, *P. ostreatus*, *S. commune*, *S. crispa* and *V. bombycina*. Various forms of leukaemia may be addressed using the following species: *A. mellea*, *A. auricula-judae*, *G. lucidum*, *I. obliquus*, *L. edodes*, *L. betulina* and *P. igniarius*. Additionally, for the treatment of head and neck cancer, *S. commune* can be considered. For more extensive application of fungi in cancer treatment, a significantly larger number of laboratory and clinical trials are necessary. Fungi should primarily be used as an adjunct to the therapy recommended by a physician. The most effective utilization of fungi lies in disease prevention, as their use strengthens the body's immune system.

