

УДК 571.27

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ИММУНОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГРИБОВ РОДА *CORDYCEPS*

Н. В. ИКОННИКОВА¹⁾, М. В. ЛОБАЙ¹⁾

¹⁾Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова,
Белорусский государственный университет,
ул. Долгобродская, 23/1, 220070, г. Минск, Беларусь

Проанализированы возможные механизмы биологической активности и иммунотропных потенциалов грибов рода *Cordyceps*. Представлена характеристика цикла развития и экология данных грибов. Биологическое действие *Cordyceps* определяют в первую очередь иммуномодулирующие полисахариды, активирующие иммунные клетки, увеличивающие продукцию цитокинов и интерферона. Показано, что препараты на основе грибного мицелия кордицепса также обладают противоопухолевым, антиоксидантным, противовоспалительным действиями, проявляют антимикробную, противовирусную активность.

Ключевые слова: *Cordyceps*; биологически активные соединения; β-D-глюкан; кордицепин; кордицепиновая кислота; иммуномодулирующая активность; интерлейкины; Т-клетки; НК-клетки.

BIOLOGICAL PROPERTIES AND IMMUNOTROPIC EFFECTS OF THE GENUS *CORDYCEPS* FUNGI

N. V. IKONNIKOVA^a, M. V. LOBAI^a

^aInternational Sakharov Environmental Institute, Belarusian State University,
23/1 Dauhabrodskaya Street, Minsk 220070, Belarus
Corresponding author: marina.lobai@mail.ru

The possible mechanisms of biological activity and immunotropic potencies of the genus *Cordyceps* fungi are analyzed. The characteristic of the development cycle and the ecology of these fungi are presented. The biological effect of *Cordyceps* is determined, first of all, by immunomodulating polysaccharides, activating immune cells, increasing the production of cytokines and interferon. It has been shown that preparations based on the fungus mycelium of *Cordyceps* also have antitumor, antioxidant, anti-inflammatory effects, exhibit antimicrobial, antiviral activity.

Kew words: *Cordyceps*; biologically active compounds; β-D-glucan; cordycepin; cordycetic acid; immunomodulating activity; interleukins; T-cells; NK-cells.

Образец цитирования:

Иконникова НВ, Лобай МВ. Биологические свойства и иммунотропные эффекты грибов рода *Cordyceps*. Журнал Белорусского государственного университета. Экология. 2019;2:68–76.

For citation:

Ikonnikova NV, Lobai MV. Biological properties and immunotropic effects of the genus *Cordyceps* fungi. Journal of the Belarusian State University. Ecology. 2019;2:68–76. Russian.

Авторы:

Наталья Валерьевна Иконникова – кандидат биологических наук, доцент кафедры иммунологии и экологической эпидемиологии.

Марина Валерьевна Лобай – преподаватель кафедры иммунологии и экологической эпидемиологии.

Author:

Natalia V. Ikonnikova, PhD (biology), associate professor at the department of immunology and environmental epidemiology.

sofnat@mail.ru

Maryna V. Labai, lecturer at the department of immunology and environmental epidemiology.

marina.lobai@mail.ru

Введение

С конца XX в. и по настоящее время непрерывный интерес вызывают исследования лекарственных потенциалов грибов. Большое внимание и обоснованный научный интерес в медицине, биотехнологии и фармации вызывают препараты на основе физиологически активных соединений природного происхождения. В качестве перспективных рассматриваются лечебно-профилактические препараты, включающие различные компоненты биомассы грибов, традиционно используемых в медицине народов мира. Все большую популярность приобретают фармакологически ценные соединения редких видов грибов из стран Юго-Восточной Азии и Китая с широким спектром биологических активностей.

У грибов источниками выделения биологически активных соединений служат плодовые тела, базидиоспоры, вегетативный мицелий (в том числе погруженный) и культуральная жидкость. В условиях Беларуси экологическими факторами, определяющими невозможность работы с плодовыми телами грибов, являются последствия аварии на Чернобыльской АЭС, загрязненность почв тяжелыми металлами и другие причины техногенного характера. Глубинное культивирование грибов обеспечивает получение экологически чистых и экономически целесообразных фармакологически ценных субстанций, в том числе внутри- и внеклеточных полисахаридов, в достаточном количестве для изучения их активностей *in vivo* и *in vitro*. В то же время этот способ культивирования открывает возможности исследовать уникальный лекарственный потенциал таких редких видов грибов, как род *Cordyceps*, которые не произрастают в климатических условиях республики и стран СНГ.

Грибы рода *Cordyceps* многие столетия являются традиционным лекарством и средством профилактики восточной медицины. Соединения, входящие в состав этого лекарственного гриба, улучшают состояние иммунной системы, усиливают резистентность к различным патогенным микроорганизмам, оказывают противоопухолевое действие, повышают адаптационные возможности организма, обладают антиоксидантной активностью, препятствуют процессам старения [1]. Биологическое действие *Cordyceps* определяют в первую очередь иммуномодулирующие полисахариды, активирующие иммунные клетки, увеличивающие продукцию цитокинов и интерферона. Из научной литературы следует, что полисахариды *Cordyceps* обладают противоопухолевым, иммуномодулирующим, антиоксидантным, противовоспалительным и гипогликемическим действиями, снижают уровень холестерина в крови, уменьшают тяжесть и продолжительность побочных эффектов, связанных с химио- и радиотерапией [1].

Грибы рода *Cordyceps*

Cordyceps (*Кордицепс*) – редкий, экзотический, энтомопатогенный лекарственный гриб, который высоко ценится в китайской медицине на протяжении веков и имеет ряд выявленных и научно доказанных лечебных эффектов. В странах Европы и Америки об уникальных свойствах кордицепса как средства китайской фунготерапии стало известно относительно недавно, приблизительно двадцать лет назад. В результате современных исследований последнего десятилетия стал доступным основной объем информации об экологии, культурально-морфологических свойствах и питательных потребностях этих грибов, а также выявлены их высокие иммуномодулирующие и противоопухолевые активности. Это самый разнообразный род в семействе *Clavicipitaceae* по количеству видов. По распределению они являются космополитами, заселяя все земные регионы, за исключением Антарктиды. Большинство известного разнообразия видов обитает в субтропических и тропических регионах, особенно в Восточной и Юго-Восточной Азии [2].

Таксономическая характеристика грибов рода *Cordyceps*:

Царство *Fungi*

Отдел *Ascomycota*

Подотдел *Pezizomycotina*

Класс *Sordariomycetes*

Порядок *Hypocreales*

Семейство *Clavicipitaceae*

Род *Cordyceps*

Наиболее популярные виды грибов рода *Cordyceps* – кордицепс китайский (*C. sinensis*), серо-пепельный (*C. entomorrhiza*), военный (*C. militaris*), офиоглоссовидный (*C. ophioglossoides*), бугорчатый (*C. capitata*) представлены на рис. 1.



Рис. 1. Грибы рода *Cordyceps*: а) китайский (*C. sinensis*), б) военный (*C. militaris*), в) офиоглоссовидный (*C. ophioglossoides*), д) бугорчатый (*C. capitata*), е) серо-пепельный (*C. entomorrhiza*)

Fig. 1. Fungi of the genus *Cordyceps*: a) chinese (*C. sinensis*), b) military (*C. militaris*), c) oioGLOSSOVIDNY (*C. ophioglossoides*), d) tubercular (*C. capitata*), e) ash gray (*C. entomorrhiza*)

Кордицепс китайский (*Cordyceps sinensis*). Кордицепс китайский встречается только в Северном и Центральном Китае. Ареал обитания *Cordyceps* простирается от 3,5 до 4 тыс. м над уровнем моря (высокогорье Цинцзан). Климатические условия ареала довольно суровые: низкая температура, низкий уровень кислорода, влажность 60 %, 8–10 мес. в году идет снег, а лето очень короткое и дождливое, солнца практически не бывает. Чтобы выжить в таких условиях, необходимо аккумулировать все возможные жизненно активные вещества.

Большинство грибов рода *Cordyceps* паразитируют на различных отрядах насекомых, несколько – на грибах. Два из них развиваются на спорынье и встречаются в Европе (*C. clavicipitis*) и Японии (*C. clavicipiticola*). Два других вида часто встречаются на подземных оленьевых трюфелях (*Elaphomyces*) в умеренной зоне северного полушария [3; 4].

С латинского языка *Cordyceps sinensis* переводится как «раздутая голова». У Кордицепса нет шляпки в привычном понимании. Вместо нее имеется вздутие, «голова», которая лишь немногим толще ножки. Внешний вид его очень интересный. Заметны две части – гладкое темно-коричневое тело гриба и светло-коричневое тело самой гусеницы. Белый на изломе и серо-коричневый или темно-коричневый снаружи гриб поднимается и образует изгиб от переднего конца личинки-хозяина. Его длина колеблется от 4 до 8 см, реже до 11 см, толщина у основания составляет 3–4 мм. Плодовое тело гриба достаточно грубое у основания, в средней части оно тонкое, имеет булавовидное утолщение на конце. Гриб сладкий на вкус и обладает приятным ароматом.

Кордицепс военный (*Cordyceps militaris*). Стромы одиночные или растущие группами, простые или разветвленные, цилиндрические или булавовидные, различных оттенков оранжевого цвета. Крошечный гриб, до 5 см в высоту.

Паразитируют на зарывшихся в почву куколках бабочек (очень редко на других насекомых), в лесах. Активно используется в восточной медицине. Является одним из самых широко распространенных видов рода *Cordyceps*. Встречается в Европе, Азии, Северной и Южной Америке, а также на африканском континенте. Размеры, форма стром и интенсивность окраски гриба очень изменчивы и зависят от размеров пораженного насекомого и условий окружающей среды [3].

Большинство грибов рода *Cordyceps* обитают в гюларктической зоне (Европа, Азия, Северная Америка, Северная Африка). Широта ареалов гюларктических видов различна. Одни из них встречаются во всех районах зоны (кордицепс военный, кордицепс головчатый и кордицепс офиоглоссовидный). У других ареалы очень небольшие. Например, 5 видов, паразитирующих на цикадах, известны только в Японии, а кордицепс китайский встречается только в Северном и Центральном Китае. *C. sinensis* паразитирует на личинках бабочек из семейства тонкопрядов в высокогорных районах провинций Цинхай, Ганьсу и на северо-западе Тибета, на высоте более 3500 м [5].

В Китае и Японии *C. sinensis* известен под названием «Dong Chong Xia Cao» и «Tochukaso», что в переводе означает «зимой – насекомое, летом – трава» [6].

Жизненный цикл *Cordyceps* настолько необычен, что китайские медики до XVII–XVIII вв. считали его двуединым существом: растением и насекомым одновременно. Часть своего жизненного цикла, который составляет несколько месяцев, гриб проводит на личинках и куколках насекомых, зимующих в почве. Паразитирует он и в теле некоторых видов гусениц, преимущественно – в шелкопряде *Hepialus armoricanus*, хотя «не брезгует» и другими насекомыми (например, муравьями). Споры гриба, попадая на волосистую поверхность насекомого, внедряются в тело хозяина, гидролизуют его хитиновый покров. В результате насекомое или его личинка погибают и превращаются в своего рода «инкубатор»

для развития полноценных грибниц кордицепса. Пораженные грибом куколки насекомых или гусеницы мумифицируются и могут находиться без дальнейшего развития 1–2 года (в зависимости от погодных условий) [7].

Гусеницы питаются корнями растений, а мицелий (вегетативное тело гриба) развивается в теле гусеницы. Зимует *Cordyceps* в земле в виде кокона, чья роговая оболочка, оставшаяся от гусеницы, служит защитой для тела гриба. Когда заканчиваются запасы личинки, *Cordyceps* вынужден переходить на питание корневищами высокогорных растений, например, аконита, астрагала и офииопогона. В течение двухгодичного цикла развития под землей *Cordyceps* выдерживает длительное голодание, холод и недостаток кислорода. С наступлением весны через дыхательное отверстие на голове гусеницы вырастает одиночное плодовое тело, чье основание остается связанным под землей с головой и телом гусеницы [7; 8; 10]. В начале лета гусеница погибает и из нее вырастает молодой гриб размером около 5 см, а его взрослая форма называется *Cordyceps sinensis*. Мицелий же, паразитирующий в гусенице, носит название *Paecilomyces hepiali*. Интересно, что куколки и ткани насекомых, пораженные *Cordyceps*, не заселяются бактериями и не разлагаются. Происходит это из-за выделения грибом в тело хозяина природного антибиотика кордицепина, защищающего субстрат от «нашествия» микроорганизмов. Поэтому в качестве лекарства в народной медицине используют и плодовый гриб, и тело гусеницы [8].

Биохимический состав и активные вещества грибов рода *Cordyceps*

Энтомопатогенные грибы *C. militaris* и *C. sinensis* привлекают внимание биотехнологов в связи с обнаружением у них множества таких ценных для фармакологии биологически активных веществ, как полисахариды, нуклеозиды, антиоксиданты, коэнзим Q (убихинон), незаменимые аминокислоты, ненасыщенные жирные кислоты, фосфолипиды, каротиноиды, витамины E и C, микро- и макроэлементы. Благодаря присутствию данного комплекса биологически активных веществ, биомасса данных грибов обладает лекарственными свойствами [9].

По данным литературных источников, входящие в состав грибов рода *Cordyceps* соединения проявляют высокую иммуномодулирующую, противоопухолевую, гепатопротекторную, антиоксидантную, антимикробную, противовирусную и сорбционную активности [10–13].

Кордицепин (3-дезоксаденозин) впервые был выделен еще в 1950 г. из *C. militaris* [23]. Он представляет пуриновый алкалоид, производное от нуклеозида аденозина, которое отличается отсутствием атома кислорода в 3-ем положении остатка рибозы. Кордицепин растворяется в физиологическом растворе, теплом спирте либо метаноле, но не растворяется в бензоле, эфире или хлороформе, поэтому в исследованиях используются физиологический раствор и натрий-фосфатный буфер как растворитель. Кордицепин поражает многие вирусы, в том числе аденовирусы, вирусы гриппа, гепатита и герпеса; уничтожает патогенные и болезнетворные бактерии по всему организму, борется с большинством известных инфекций [11].

Кордицепиновая кислота (изомер хининовой кислоты) является одним из главных действующих лекарственных веществ, выделенных из гриба *C. sinensis*. Кордицепиновая кислота идентифицирована, как D-маннитол. По химическому строению маннитол является спиртом и сахаром, или полиолом, подобен ксилиту и сорбиту, широко используется в медицине и пищевой промышленности. Содержание маннитола в плодовых телах *C. sinensis* составляет 29–85 мг/г. Содержание маннитола в мицелии *C. sinensis* выше, чем в плодовых телах (рис. 2) [38].

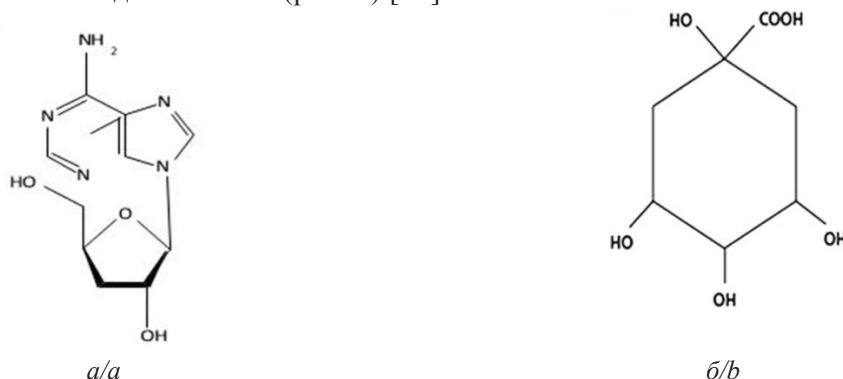


Рис. 2. Структурная формула кордицепина (а) и кордицепиновой кислоты (б) [30]

Fig. 2. The structural formula of cordycepin (a) and cordycetic acid (b) [30]

Грибы рода *Cordyceps* продуцируют антибиотики: цефалоспорин и циклоспорин [24]. Применение у мышей экстракта *C. sinensis* оказывало защитное действие от стрептококковой инфекции группы А: повышалась выживаемость животных, уменьшались очаги повреждения кожных покровов [10]. Использование экстрактов *C. sinensis* способствовало повышению выносливости лабораторных животных, снижению усталости и стресса, оказывало антидепрессантное действие [12].

Китайскими учеными получены положительные результаты по уменьшению эффектов старения у лабораторных животных под влиянием экстрактов *C. sinensis*. При их применении у высоко возрастных мышей повышалась активность ферментов супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы, однако снижался уровень перекисного окисления липидов и моноамин оксидазы. Отмечено улучшение активности работы мозга (памяти, способности к обучению) [28].

Иммуномодулирующие эффекты полисахаридов грибов рода *Cordyceps*

Несмотря на разнообразие веществ, входящих в состав лекарственных грибов, основным действующим началом являются полисахариды. Показано, что большинство биологических эффектов грибов рода *Cordyceps* связано с наличием уникального комплекса данных соединений [13]. Полисахариды данных грибов представлены в основном β -D-глюканами [14].

По химической структуре β -D-глюканы – полимеры, состоящие из остатков моносахаров (в основном глюкозы), имеющие молекулы линейной структуры с β -(1→3)-гликозидными типами связей или разветвленные с β -(1→6)-гликозидными связями в боковых цепях.

Фармакологически β -D-глюканы относятся к группе физиологически активных соединений, называемых модификаторами биологического ответа. Предполагается, что грибные полисахариды могут обладать как непосредственным цитотоксическим воздействием, например, на опухолевые клетки, так и проявлять опосредованное действие. Возможный механизм канцеростатического действия объясняется активацией иммунной системы: β -D-глюкан связывается с поверхностью лимфоцита или со специфическим сывороточным белком, который активирует макрофаги (высокая селективность в отношении рецепторов dectin-1, TLR, Complement 3, Lactosylceramid), Т-, NK- и другие эффекторные клетки. Это приводит к увеличению продукции антител, интерлейкинов (IL-1, IL-2) и интерферона. Активация иммунной системы β -глюканами неспецифическая, что позволяет использовать их как в профилактических целях, так и в качестве вспомогательного лекарственного средства при различных заболеваниях, сопровождающихся общим снижением иммунитета. В общем плане β -D-глюканы представляются структурными аналогами тех сигнальных молекул, на которые реагирует иммунная система с формированием определенного защитного ответа. Возможно, действие β -D-глюканов реализуется через активацию естественных киллеров (NK-клеток) (рис. 3).

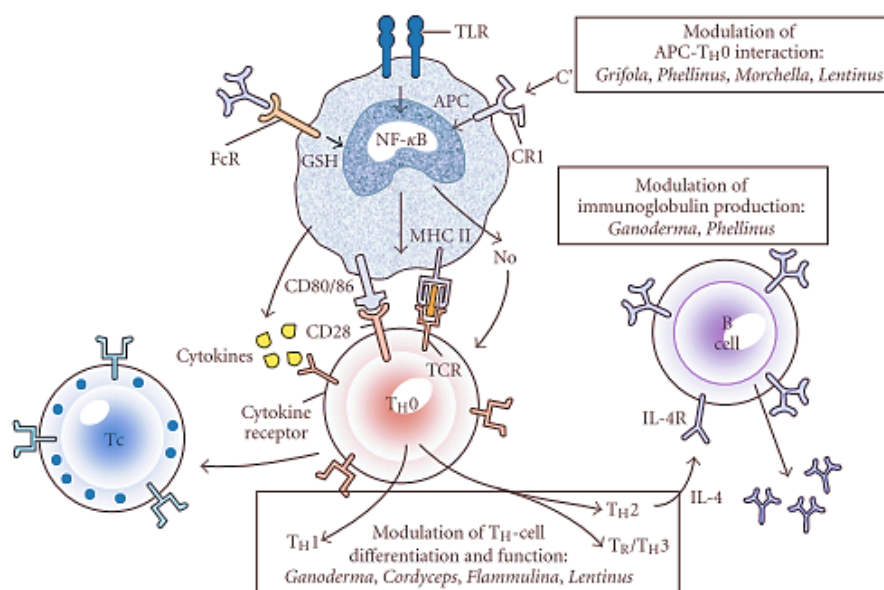


Рис. 3. Предполагаемые мишени действия грибных β -D-глюканов [28]

Fig. 3. Estimated targets of fungal β -D-glucans action [28]

Наиболее вероятным механизмом обеспечения функционального ответа иммунокомпетентных клеток на действие биологически активных компонентов грибов рода *Cordyceps* является модуляция нового уровня соотношения различных цитокинов.

Один из ключевых регуляторов клеточной кооперации – интерлейкин-2 (IL-2). Главная функция IL-2 состоит в обеспечении составляющей адаптивного иммунитета. IL-2 является фактором роста и дифференцировки Т-лимфоцитов и NK-клеток, участвует в регуляции координации и функционирования факторов врожденного и приобретенного иммунитета. При оценке динамики уровня IL-2 оказалось, что грибы рода *Cordyceps* оказывают сложное модулирующее воздействие на уровень и эффекты этого ключевого цитокина. По литературным данным, экстракты грибов рода *Cordyceps* повышали образование IL-2 и увеличивали степень его воздействия на иммунные клетки [15–18]. Таким образом, можно предположить, что влияние на продукцию IL-2 является одним из важнейших иммуномодулирующих механизмов действия экстрактов лекарственных грибов.

Показано, что экстракты *C. sinensis* значительно увеличивали синтез интерферона-гамма (ИНФ-γ), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и интерлейкина-1 (IL-1) в культуре опухолевых клеток. Однако при избыточной стимуляции провоспалительных цитокинов экстракт *C. sinensis* способствовал снижению уровня и эффектов ФНО-α.

Установлено влияние полисахаридов грибов рода *Cordyceps* на продукцию гемопоэтических факторов GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) и интерлейкина-6 (IL-6) иммунокомпетентными клетками пейеровых бляшек тонкой кишки. Регуляция данного процесса оказывает влияние на пролиферацию клеток костного мозга и является теоретическим обоснованием использования полисахаридов при цитопеническом синдроме, а модуляция функции кишечных иммунокомпетентных клеток создает предпосылки для коррекции широкого спектра функциональных расстройств, связанных с дисбактериозом [19; 20]. Показана активация перитонеальных макрофагов под воздействием полисахаридов *Cordyceps*.

Анализ научных источников свидетельствует, что полисахариды грибов рода *Cordyceps* способны компенсировать патологическую гиперреактивность как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. Ключевым эффектом, по-видимому, является регуляция активности транскрипционных факторов и модуляция соотношения цитокинов. Выявлено участие полисахаридов кордицепса в регуляции уровня IL-2, фактора некроза опухоли-альфа и предотвращении стимулированной гиперактивации NK-клеток [21].

Изучение иммуномодулирующей активности полисахаридов, полученных из глубинной культуры *C. sinensis*, на человеческой периферической крови показало, что экзополисахариды, в зависимости от дозы, индуцировали выработку ФНО-альфа, ИЛ-6 и ИЛ-10 (минимальная концентрация полисахаридов составляла 0,1 мг/мл). Даже при концентрации 0,025 мг/мл наблюдалось значительное увеличение поверхностной экспрессии мембранного белка – интегрин альфа-M (CD11b) на моноцитах и нейтрофилах. Функциональный анализ показал, что концентрация экзополисахаридов 0,05 мг/мл также повышала фагоцитарную активность моноцитов и нейтрофилов [22]. С другой стороны, эндополисахариды глубинной культуры *C. sinensis* в тех же концентрациях не так активно индуцировали выработку ФНО-альфа, экспрессию CD11b и не оказывали значительного влияния на фагоцитоз. Следовательно, можно заключить, что культуральная жидкость, содержащая экзополисахариды, обладает более выраженной иммуномодулирующей активностью по сравнению с эндополисахаридами [23; 24]. С некоторой степенью уверенности можно утверждать, что в настоящее время имеется определенный объем экспериментальных данных, доказывающий влияние полисахаридов гриба *C. sinensis* на фагоцитарную активность нейтрофилов крови в условиях *in vivo* и *in vitro* [25]. Однако иммуностимулирующая активность экзо- и эндополисахаридов гриба *C. militaris* не изучалась. В связи с этим исследования в данном направлении представляют несомненный научный интерес.

Установлено, что противоопухолевым действием обладают соединения нуклеозидной природы грибов рода *Cordyceps*: кордицепин (3-деоксиаденозин), дидеоксиаденозин. При синтезе новых цепей ДНК эти соединения встраиваются вместо аденозина, препятствуя репликации ДНК. Кордицепин ингибирует синтез ДНК у раковых клеток, поскольку у них нарушен механизм репарации ДНК. Этим объясняют и противовирусное действие *Cordyceps* [26]. Препараты на основе *Cordyceps* замедляли процесс образования колоний опухолевых клеток меланомы, а также способствовали сохранению активности NK-клеток, несмотря на лечение иммуносупрессивным препаратом циклофосфамидом [23]. По мнению ряда авторов [27–29], основной противоопухолевый эффект кордицепса связан с увеличением активности NK-клеток. При воздействии экстрактов *Cordyceps* в опухолевых клетках увеличивается число поверхностных антигенов, что делает злокачественные клетки более различимыми для иммунной системы. Прием препаратов на основе кордицепса способствовал значительному увеличению фагоцитарной

активности макрофагов у экспериментальных животных с лимфомой. В результате уменьшались размеры опухоли, повышалась выживаемость животных [30].

Заключение

Таким образом, следует отметить высокий уровень и достаточное количество научных публикаций зарубежных и отечественных авторов, посвященных изучению биологической активности грибов рода *Cordyceps*, что свидетельствует о несомненной актуальности исследований в данной области. Однако современные исследователи лишены единого мнения относительно стадийности процесса активации иммунного ответа, в частности под воздействием грибных полисахаридов. В том числе отсутствует единое представление о возможных механизмах, клеточных мишенях реализации данной иммуномодуляции. В перспективе комплексная оценка иммунотропного потенциала и других биологических активностей кордицепса, а также детальный биохимический анализ компонентов грибного мицелия будут содействовать более полному информированию в области применения препаратов на их основе как средств вспомогательной терапии.

Библиографические ссылки

1. Halpern GM. The legend of *Cordyceps sinensis*. *Cordyceps: east and west*. In: *Healing mushrooms: ancient wisdom for better health*. New York: Garden City Park; 2007. Part 7. p. 70–71.
2. Бабицкая ВГ, Пучкова ТА, Черноок ТВ. Грибы рода *Cordyceps*: физиологически активные соединения, биологическое действие. *Биотехнология*. 2009; 1(2):42–48.
3. Пучкова ТА, Бабицкая ВГ, Щерба В. В. Влияние факторов среды на образование полисахаридов гриба *Cordyceps militaris*. *Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Сэрыя біялагічных навук*. 2010;3:83–86.
4. Huang ZL, Jin JJ, Tong XM. The immunomodulatory effects of *Cordyceps sinensis* on dendritic cells derived from chronic myelogenous leukemia (CML). *Journal Medicine. Plants Research*. 2011;5(24):5925–5932.
5. Smirnov DA, Babitskaya VG, Puchkova TA. Some biologically active substances from a mycelial biomass of medicinal caterpillar fungus *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc. (*Ascomycetes*). *International journal of Medicinal Mushrooms*. 2009;11(1):69–76.
6. Ng TB, Wang HX. Pharmacological actions of *Cordyceps*, a prized folk medicine. *Journal Pharmacy. Pharmacology*. 2005; 57:1509–1519.
7. YuR, Wang L, Zhang H. Isolation, purification and identification of polysaccharides from cultured *Cordyceps militaris*. *Fitoterapia*. 2004;75:662–666.
8. Park SE, Kim J, Lee Y-W. Antitumor activity of water extracts from *Cordyceps militaris* in NCI-H460 Cell Xenografted Nude Mice. *Journal Acupuncture. Meridian. Studies*. 2009;2(4):294–300.
9. Zhang W. Immunomodulatory and antitumour effects of exopolysaccharide fraction from cultivated *Cordyceps sinensis* (Chinese caterpillar fungus) on tumour-bearing mice. *Biotechnology. Applied. Biochemistry*. 2005;42(1):9–15.
10. Masuda M, Das ShK, Sakurai A. Production of cordycepin by a repeated batch culture of a *Cordyceps militaris* mutant obtained by proton beam irradiation. *Journal of Bioscience and Bioengineering*. 2011;111(1):55–60.
11. Zhang P, Huang C, Fu C. Cordycepin (3'-deoxyadenosine) suppressed HMGA2, Twist1 and ZEB1 dependent melanoma invasion and metastasis by targeting miR33b. *Oncotarget*. 2015;6(12):9834–9853.
12. Kuo CF, Chen ChCh, Luo YuH. *Cordyceps sinensis* mycelium protects mice from group A streptococcal infection. *Journal of Medical Microbiology*. 2005;54:795–802.
13. Бабицкая ВГ, Щерба ВВ, Гвоздкова ТС. *Cordyceps militaris* – объект современной биотехнологии. *Успехи медицинской микологии*. Москва: [б. н.]; 2007. с. 212–214.
14. Zhou X., Gong Zh., Su Y.. *Cordyceps* fungi: natural products, pharmacological functions and developmental products. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2009;61:279–291.
15. Shih IL, Tsai KL, Hsieh C. Effects of culture conditions on the mycelial growth and bioactive metabolite production in submerged culture of *Cordyceps militaris*. *Biochemical Engineering Journal*. 2007;33(3):193–201.
16. Zhong S, Pan H. J., Fan L. F. Polysaccharides of *Cordyceps* Species. *Food Technology. Biotechnology*. 2009; 47(3):304–312.
17. Kuo MC, Chang CYu, Cheng TL, et al. Immunomodulatory effect of exo-polysaccharides from submerged cultured *Cordyceps sinensis*: enhancement of cytokine synthesis, CD11b expression, and phagocytosis. *Journal Applied Microbiology and Biotechnology*. 2007;75(4):769–775.
18. Jordan JL, Sullivan AM, Lee TD. Immune activation by a sterile aqueous extract of *Cordyceps sinensis*: mechanism of action. *Immunopharmacological. Immunotoxicological*. 2008;30(1):153–70.
19. Розанов СЕ, Петров АН. Препараты на основе мицелиальной культуры *Cordyceps*, как перспективный метод иммунотерапии. В: *Успехи медицинской микологии. Материалы конгресса; 24–25 марта 2005 г.; Москва, Россия*. Москва: [б. и.]; 2005. Том 5. С. 278–279.
20. Seth R, Haider SZ, Mohan M. Pharmacology, phytochemistry and traditional uses of *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc.: A recent update for future prospects. *Indian journal of traditional knowledge*. 2014;13(3):551–556.
21. Das A, Yoon SH, Lee SH. An update on microbial carotenoid production: application of recent metabolic engineering tools. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2007;77(3):505–512.
22. Gu YX, Wang ZS, Li SX. Effect of multiple factors on accumulation of nucleosides and bases in *Cordyceps militaris*. *Food Chemistry*. 2007;102:1304–1309.
23. Park C, Hong SH, Lee JY. Growth inhibition of U937 leukemia cells by aqueous extract of *Cordyceps militaris* through induction of apoptosis. *Oncology Reports*. 2005;13(5):1211–1216.

24. Gu, Y, Wang Z., Yuan Q. The varieties of antioxidant activity of *Cordyceps militaris* during the submerged fermentation. *Electronic journal of Biology*. 2006;2(2):30–33.
25. Li SP, Zhang GH, Zeng Q. Hypoglycemic activity of polysaccharide, with antioxidation, isolated from cultured *Cordyceps mycelia*. *Phytomedicine. International journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*. 2006;13(6):428–433.
26. Zhao KR. Pharmacological effects of *Cordyceps sinensis*. *World Phytomed*. 2006;21:105–108.
27. Макаренко АН, Рудик МП, Довгий РС. Противоопухолевое действие веществ, полученных из высших грибов *Cordyceps sinensis* и *Ganoderma lucidum* в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013; 1(2):30–35.
28. Lull C. Antiinflammatory and immunomodulating properties of fungal metabolites. *Mediators Inflammation*. 2005;2:63–80.
29. Автономова АВ. Оценка противоопухолевого действия препаратов погруженного мицелия видов рода *Cordyceps*. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2009;2:157–160.
30. Макаренко АН, Рудик МП, Святецкая ВН. Химический состав *Cordyceps sinensis* и особенности влияния отдельных его веществ на иммунную систему млекопитающих в условиях опухолевого роста. *Фитотерапия*. 2012;3:44–49.
31. Кордицепс военный – гриб-хищник с лечебными свойствами [Интернет]. [Процитировано 8 февраля 2019]. Доступно по: <http://gribnikoff.ru/vidy-gribov/ne-sedobnye/korditseps-voennyj>.

References

1. Halpern, GM. The legend of *Cordyceps sinensis*. *Cordyceps: east and west*. In: *Healing mushrooms: ancient wisdom for better health*. New York: Garden City Park; 2007. Part 7. p. 70–71.
2. Babitskaya VG, Puchkova TA, Chernook TV. Fungi of the genus *Cordyceps*: a physio-logically active compounds, biological activity. *Biotechnology*. 2009;1(2): 42–48. Russian.
3. Puchkova TA., Babitskaya VG, Scherba VV. Influence of environmental factors on the formation of polysaccharides of the fungus *Cordyceps militaris*. *Vesci nacyjanalнай akademii navuk Belarusi. Seryja biyalahichnykh navuk*. 2010; 3:83–86. Russian.
4. Huang ZL, Jin JJ, Tong XM. The immunomodulatory effects of *Cordyceps sinensis* on dendritic cells derived from chronic myelogenous leukemia (CML). *Journal Medicinal. Plants Research*. 2011;5(24):5925–5932.
5. Smirnov DA, Babitskaya VG, Puchkova TA. Some biologically active substances from a mycelial biomass of medicinal caterpillar fungus *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc. (Ascomycetes). *International journal of Medicinal Mushrooms*. 2009;11(1):69–76.
6. Ng TB, Wang, HX. Pharmacological actions of *Cordyceps*, a prized folk medicine. *Journal Pharmacy. Pharmacology*. 2005;57:1509–1519.
7. Yu R, Wang L, Zhang H. Isolation, purification and identification of polysaccharides from cultured. *Cordyceps militaris*. *Fitoterapia*. 2004;75:662–666.
8. Park SE, Kim J, Lee YW, et al. Antitumor activity of water extracts from *Cordyceps militaris* in NCI-H460 Cell Xenografted Nude Mice. *Journal Acupuncture. Meridian. Studies*. 2009; 2(4):294–300.
9. Zhang W. Is an antitumour and Immunomodulatory effects of exopolysaccharide fraction from cultivated *Cordyceps sinensis* (Chinese caterpillar fungus) on tumour-bearing mice. *Biotechnology. Applied. Biochemistry*. 2005;42(1):9–15.
10. Masuda M, Das ShK, Sakurai A. Production of cordycepin by a repeated batch culture of a *Cordyceps militaris* mutant obtained by proton beam irradiation. *Journal of Bioscience and Bioengineering*. 2011;111(1):55–60.
11. Zhang R, Huang C, Fu C. Cordycepin (3'-deoxyadenosine) suppressed HMG2, Twist1 and ZEB1 dependent melanoma invasion and metastasis by targeting miR33b. *Oncotarget*. 2015;6(12):9834–9853.
12. Kuo CF., Chen ChCh, Luo Yu. *Cordyceps sinensis* mycelium protects mice from group A streptococcal infection. *Journal of Medical Microbiology*. 2005;54:795–802.
13. Babitskaya VG, Shcherba VV, Gvozdkova TS, et al. [*Cordyceps militaris* is the object of modern biotechnology]. *Uspekhi medizinsoy mikologii* [Advances in medical Mycology]. Moscow: [publisher unknown] 2007. p. 212–214. Russian.
14. Zhou X, Gong Zh, SuY. *Cordyceps* fungi: natural products, pharmacological functions and developmental products. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2009;61:279–291.
15. Shih IL, Tsai KL, Hsieh C. Effects of culture conditions on the mycelial growth and bioactive metabolite production in submerged culture of *Cordyceps militaris*. *Biochemical Engineering journal*. 2007;33(3):193–201.
16. Zhong S, Pan HJ, Fan LF. Polysaccharides of *Cordyceps* Species. *Food Technology. Biotechnology*. 2009;47(3): 304–312.
17. Kuo MC, Chang, CYu, Cheng TL. Immunomodulatory effect of exo-polysaccharides from submerged cultured *Cordyceps sinensis*: enhancement of cytokine synthesis, CD11b expression, and phagocytosis. *Journal Applied Microbiology and Biotechnology*. 2007;75(4):769–775.
18. Jordan JL, Sullivan AM, Lee TD. Immune activation by a sterile aquatic extract of *Cordyceps sinensis*: mechanism of action. *Immunopharmacological. Immunotoxicological*. 2008;30(1):53–70.
19. Rozanov SE, Petrov AN. [Preparations based on *Cordyceps* mycelial culture as a promising method of immunotherapy]. In: *Uspekhi medizinskoj mikologii. Materialy kongressa; 24–24 marta 2005 g.; Moskva, Rossiya* [Advances in medical Mycology. Proceedings of the Congress; 2005 March 24–25; Moscow, Russia]. Moscow: [publisher unknown]: 2005. Volume 5. p. 278–279. Russian.
20. Seth R, Haider sinensis (USA), Mohan M. Pharmacology, phytochemistry and traditional uses of *Cordyceps sinensis* (Berk). Sacc. A recent update for future prospects. *Indian journal of traditional knowledge*. 2014;13(3):551–556.
21. Das A, Yoon SH, Lee SH, et al. An update on microbial carotenoid production: application of recent metabolic engineering tools. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2007; 77(3):505–512.
22. Gu YX, Wang ZS, Li SX, et al. Effect of multiple factors on accumulation of nucleosides and bases in *Cordyceps militaris*. *Food Chemistry*. 2007;102:1304–1309.
23. Park C, Hong SH, Lee JY, et al. Growth inhibition of U937 leukemia cells by aqueous extract of *Cordyceps militaris* through induction of apoptosis. *Oncology Reports*. 2005;13(6):1211–1216.
24. GuY, Wang Z, Yuan Q. The variations of antioxidant activity of *Cordyceps militaris* during the submerged fermentation. *Electronic journal of biology*. 2006;2(2):30–33.

25. Li SP, Zhang G, Zeng Q, et al. Hypoglycemic activity of polysaccharide, with an-tioxidation, isolated from cultured *Cordyceps mycelia*. *Phytomedicine. International journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*. 2006;13(6):428–433.
26. Zhao KR. Pharmacological effects of *Cordyceps sinensis*. *World Phytomed*. 2006;21:105–108.
27. Makarenko AN, Rudik MP, Dovgij R. S. Antitumor activity of substances obtained from higher fungi *Cordyceps sinensis* and *Ganoderma lucidum* *in vitro* and *in vivo*. *Bulletin of problems in biology and medicine*. 2013;2(3):30–35. Russian.
28. Lull C. Antiinflammatory and immunomodulating properties of fungal metabolites. *Mediators Inflammation*. 2005;2:63–80.
29. Avtonomov AV. Evaluation of antitumor drug-loaded mycelium of species of the genus *Cordyceps*. *Immunopathology, Allergology, infectionstology*. 2009;2:157–160. Russian.
30. Makarenko AN, Rudik MP, Swiatecka VN, et al. Chemical composition *Cordyceps sinensis* and especially the impact of individual substances on the immune system of mammals in terms of tumor growth. *Phytotherapy*. 2012;3:44–49. Russian.
31. *Cordyceps military* – fungus-predator with healing properties [Internet]. [Cited 2019 February 8]. Available from: <http://gribnikoff.ru/vidy-gribov/ne-sedobnye/korditseps-voennyj>.

Статья поступила в редакцию 25.02.2019.
Received by editorial board 25.02.2019.