

Триль О. В.

**ВОСТОЧНЫЕ ЛЕКАРСТВА
ГЛАЗАМИ СОВРЕМЕННОГО ВРАЧА**

2007 г.

Триль Орест Владимирович - врач-хирург, онколог.

Книга «ВОСТОЧНЫЕ ЛЕКАРСТВА ГЛАЗАМИ СОВРЕМЕННОГО ВРАЧА» является плодом кропотливого поиска литературы на протяжении 2 лет и опыта практического применения хитозана и кордицепса.

В эпоху взаимопроникновения различных культур особенно заостряется непонимание между восточной и западной медициной. Напыщенный консерватизм долгое время изолировал современных медиков от понимания эффективной восточной терапии. В XX веке философия Востока овладела миллионами сердец во всем мире. Настало время, чтобы переведенная в экспериментально-доказательную плоскость, медицина Востока овладела умами врачей всего мира. Маленьким шагом навстречу этому взаимопониманию призвана стать эта публикация, в которой на строго доказательной базе, согласно со всеми традициями западной науки изложены материалы, лежащие в основе оздоровительных рецептов Востока.

Книга рассчитана на медицинский персонал, врачей и широкий круг читателей, заинтересованных в своем здоровье. Тайны китайских целителей здесь обретают логическое объяснение и практические рекомендации.

Хитозан

Сегодня, во время бурного развития научно-технического прогресса, внимание исследователей и промышленников привлечено к новым материалам, которые могут произвести революцию в разных сферах. Однако накопление вредных химических полимеров вызывает у людей токсические и аллергические заболевания, губит окружающую среду. Поэтому в поиске идеального полимера ученые снова обратились к природе. Наиболее известная и распространенная на сегодня - это целлюлоза, которой много в древесине, растениях (особенно в хлопке и льне). Применение она нашла в изготовлении бумаги и одежды.

Особенно актуальны в наше время пищевые волокна, поскольку большое количество людей из индустриальных стран питается рафинированными продуктами и полуфабрикатами. Оказалось, что именно пищевые волокна поддерживают сложный биокомплекс бактерий в кишечнике, регулируют продвижение пищевой массы, выводят шлаки и вредные вещества, выделяющиеся из организма в просвет кишечника.

Неожиданностью стало открытие биополимера, который веками буквально «жил» под ногами людей. Хитин - строительный материал внешнего скелета насекомых, ракообразных и грибов, оказался чрезвычайно перспективным и полезным биополимером. Он, как и целлюлоза, состоит из молекул глюкозы, связанных амиачными остатками - типичными для человеческих составных. Хитозан - позитивно заряженный полимер, что делает его очень ценным для выравнивания pH крови при ацидозе (закислении, что сопровождается ряд заболеваний). У него отличные сорбентные качества, что используется для очистки воды, пищевых продуктов и кишечника человека от радионуклидов и тяжелых металлов. Он хорошо связывает микробные клетки, которые

богаты кислотными остатками. Цепное строение заряженных молекул делает его ценным иммунным адьювантом, усиливающим иммунные реакции, значительно улучшает микроциркуляцию в мелких сосудах, уменьшает агрегацию и тромбозы, усиливает обмен тканевой жидкости.

Волокнистое строение, полная совместимость с тканями организма, хорошие адгезивные качества делают хитиновые волокна одним из лучших источников для биологических протезов, биопленок при исцелении ран и ожогов.

Составные хитина - аминсахара, идут на постройку соединительной ткани - основной опорной и трофической ткани живого организма.

Благодаря многим функциям хитина и его производные, в частности хитозан, нашли свое применение в сельском хозяйстве (для защиты растений), животноводстве, очистке воды, косметологии и, конечно, в медицине.

Созданы международные общества по изучению хитина и хитозана. Проводятся серьезные конференции:

- Европейское хитиновое общество провело в Познани 31.08-3.09.04 VI Международную конференцию;

- 23-30.08.03 состоялась IX Международная хитин-хитозановая конференция;

- на 2006 год запланирована совместная X Международная хитин-хитозановая конференция и

- VII Международная конференция Европейского хитинового общества;

- 27-29.09.04 в Испании состоялся II Иbero-Американский симпозиум по изучению хитина;

- 23-26.05.04 в Сингапуре прошел VI Азиатско-Тихоокеанский хитин-хитозановый симпозиум.

Как видно, в мире большое внимание приковано к изучению и использованию этого перспективного биополимера.

История

Хитин был найден в грибах в 1911 г. ученым Henri Braconnot, профессором естествознания и директором Ботанического сада Академии Наук в Нанси, Франция. В 1823 г. хитин был обнаружен в крыльях майского жука и впервые был так назван. Хитозан - продукт обработки хитина, в результате которой его цепочки становятся намного короче и придают ему новых свойств. Хитозан был открыт в 1859 г. Профессором C.Ranget, однако из-за сложности его добывания из хитина интерес к нему возродился только в 1930-40-х годах. Применение сильных кислот в процессе изготовления хитозана было причиной коррозии оборудования, а возникновение синтетических материалов отодвинуло хитозан за пределы коммерческого использования. Открытие ферментативного гидролиза хитозана и изучение его уникальных свойств взбудоражило исследователей и спровоцировало коммерческий бум. Так, в 1994 г. в мире производилось только 1 000 т хитозана, из которых 800 т - в Японии. В 1997 г. две компании в США изготавливали хитозан, а в 1998 г. - уже сорок пять компаний. Среди свойств хитозана особенное место занимает степень деацетилляции, что важно для использования в медицине. Оптимальных параметров удалось добиться немногим компаниям-производителям. Среди лидеров по качеству следует отметить китайскую корпорацию «Тяньши».

Научно-практическое сотрудничество в использовании хитозана

За период 1976-1999 гг. в патентном бюро США зарегистрировано 2064 патентов на основании хитозана. Несколько сфер его применения:

- флокуляция загрязнителей и связывание металлов -

очистка воды (нейтрализация урана в морской воде);

- улучшение свойств стекловолокна;

- улучшение водостойкости бумаги, фотоматериалов, печатных пленок и волокон;

- защита сельскохозяйственных растений от грибковых и вирусных инфекций (в США зарегистрированы три средства на основании хитозана с пестицидными свойствами /Hirano 1996/).

Медицинское применение хитозана

Противомикробное действие

Благодаря позитивно заряженным молекулам и свойствам сорбента хитозан крепко связывается с негативно заряженными молекулами на мембранах микробов (тейхоевые кислоты, фосфорнокислые и карбоксильные группы составляют микробные стенки). Фиксация мембран парализует их работу, особенно транспорт ионов, полезных веществ, что ведет к усилению чувствительности возбудителей заболеваний к различным антибактериальным веществам. Этот неспецифический механизм противомикробного действия позволяет побороть особенно стойкие к антибиотикам инфекции: сальмонеллы, *E coli*, стафилокок, грам(+)-коки, синегнойную палочку, грибы кандиды. Особенных слов похвалы достойны противовирусные и противогрибковые свойства хитозана, поскольку эти инфекции в эру дисбактериозов и массового применения антибиотиков принимают угрожающий размах. Доказана роль в защите растений от вирусных и грибковых инфекций при внесении хитозана в грунт.

Российские исследователи Чирков и Ильина обнаружили в растениях индукцию фермента противовирусной защиты - РНК-азы на второй день после обработки хитозаном (Чирков, 1998г).

Zhang (60.?..) установил высокую активность против грибов рода *Fusarium* (ингибция роста до 80%), которые могут вызывать болезни растений и тяжелые заболевания у ослабленных пациентов. Хитозан эффективно ингибирует рост и образование грибкового токсина возбудителя черной молочницы томатов - *Alternaria alternata*, вызывая агрегацию клеток, искривленные гифы, усиленную вакуолизацию и полную утрату протоплазмы (Bhaskara, 1989).

Предупреждение развития грибковой флоры в кремах, майонезах и соках достигается добавлением хитозана, что делает ненужными искусственные консерванты.

Rhoades (2003) показал высокую эффективность хитозана против грибов рода *Candida* в соке папайи уже через 2 минуты.

Распыление хитозана на фрукты, что абсолютно безопасно и безвредно, оберегает их от порчи.

Механизм противомикробного действия хитозана

Бактерии разделяются на грам (+) и (-), что зависит от наличия тейхоевых кислот у первых и у вторых - липополисахарида, обладающим свойствами эндотоксина. Предполагалось, что хитозан связывает тейхоевые кислоты благодаря позитивному заряду своей молекулы (так могут нейтрализовываться грам (+) коки, например, стафилокок). Однако исследования флокуляции грам(-) микрофлоры не показали зависимости между зарядом бактериальных мембран и их взаимодействием с хитозаном (Strand, 1998).

Более сильное антимикробное действие хитозан проявляет против грам(+) бактерий: *Staphylococcus aureus*, *Listeria*, *Bacillus* (No). Некоторые данные говорят о разном механизме действия хитозана на грам (+) и (-) флору. Так, размножение *Staphylococcus aureus* останавливает хитозан с меньшей степенью деацетиляции и большей молекулярной массой, а на *E.coli* больше влияет низкомолекулярный хитозан (Zheng, 2003), что некоторые исследователи связывают с

более сложным двуслойным строением мембраны *E.coli* (Хие,2001).

Грамм(-) микробы владеют грозным оружием в своей клеточной стенке - эндотоксином, который при разрушении микроба провоцирует или эндотоксический шок (как при менингококковой инфекции и сальмонеллезе), или токсикоз (дизентерия и другие кишечные инфекции). Хитозан связывает кислотные остатки эндотоксина - не допускает токсикоза и останавливает рост и размножение микробов.

Интересны исследования влияния хитозана на кишечную микрофлору (Tsai,2004; Герасименко, 2003). Оказалось, что наиболее эффективный - высокоацетилованный (на 70-90%) хитозан, причем чувствительность патогенной микрофлоры (*Clostridium perfringens*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*) вдвое выше, чем чувствительность полезных лакто- и бифидобактерий кишечника.

Хитозан и СПИД

Чрезвычайно перспективными усматриваются лечебные свойства хитозана при СПИДе. В организме вирус ВИЧ поражает только иммунные клетки (в большинстве это Т-хелперы), которые имеют специальный рецептор CD-4 для «общения» с другими иммунными клетками. Вирус владеет негативно заряженным белком gp120, который как «ключ к замку» подходит к рецептору CD-4. Через него ВИЧ входит в клетки - и зараженные Т-лимфоциты образуют синцитии - сети, что словно капканы ловят до 500 Т-хелперов (Т-х). И вот, когда количество Т-х падает ниже критического уровня, тогда именно и развивается СПИД - синдром приобретенного иммунодефицита человека, он становится чувствительным к любой инфекции (герпес, грибки, туберкулез, пневмоцистная пневмония, опухоль - саркома Капоши).

Модифицированные молекулы хитозана связываются с

отрицательно заряженными gp120 вируса ВИЧ и не дают ему внедриться в Т-х, а в крови этот вирус очень чувствительный к защитным механизмам организма и быстро гибнет. Интересно отметить, что созданный на базе блокирующего принципа медикамент против ВИЧ-инфекции - ауринтрикарбоновая кислота, связывает рецепторы CD-4, парализуя этим и полезные функции Т-хелперов. Японские исследователи (Nishimura S, 1998) вводили в молекулу хитозана серные группы и получали вещество, которое в низких концентрациях полностью предотвращало попадание вируса ВИЧ в Т-лимфоциты без ощутимой цитотоксичности.

Хитозан в биопротезах

Биосовместимость хитозана (он состоит только из углеводов, не имеет белковых соединений, благодаря чему не чужеродный организму и не отторгается), его биodeградация (постепенный и медленный распад под влиянием лизоцима и лизосомальных ферментов фагоцитов) в сочетании с антибактериальными свойствами делают его идеальным материалом для изготовления протезов костей, зубов, сосудов, для покрытия металлических частей протезов.

Описано полное восстановление слизистой оболочки и частичное - мышечного слоя на каркасе хитозанового протеза пищевода, рассосавшимся на протяжении шести месяцев. Аналогично хитозановые костные протезы способствуют быстрому нарастанию костной массы взамен рассасывающемуся хитозановому имплантанту (Muzzarelli). Кроме свойства постепенной биodeградации, хитозановые имплантанты способствуют пролиферации и созреванию остеобластов, усилению синтеза белка и минерализации кости.

Особенно интересным было клиническое применение хитозана у 24 пациентов с переломами коленной чашечки. 2%-й раствор хитозана вводили внутрисуставно сразу после операции на коленном суставе, которая обычно имеет не-

приятные последствия - тугоподвижность и полную контрактуру. Контрольные осмотры через 1 мес и 1 год показали значительное увеличение объема подвижности в суставе в сравнении с контрольной группой (104+/-23 градусов против 72+/-16 градусов через 1 мес и 165+/-38 против 110+/-31 градусов через 1 год, что статистически достоверно).

Антикоагулянтные свойства

Покрывая хитозаном сосудистые катетеры, их защищают от инфицирования и тромбирования кончиков, откуда тромбы иногда срываются во время замены катетеров, становясь причиной острой гибели пациентов. Действительно, заряженный полимер хитозан отталкивает клетки крови и фибрин, не давая им прилипнуть и образовать сгусток. Обогащенный сульфатными группами хитозан владеет антикоагулянтными свойствами, равными по силе гепарину, а также связывает антитромбин III, что делает его очень перспективным для сосудистой хирургии, где инфекции и тромбозы протезов и катетеров становятся смертельно опасными. Vongchan установил выраженные антикоагулянтные свойства у сульфатированного хитозана (87%-го раствора), равных по силе стандартным терапевтическим дозам гепарина.

Сегодня хитозан используется при создании самых современных биотехнологий в медицине:

- фиксированные в хитозане лекарства для борьбы с пародонтитом (Kincsi, 1986)

- микрокапсулированные таблетки с дозированным длительным высвобождением медикамента равными порциями на протяжении суток

- создание транспортных систем для доставки генетического материала в клетки-мишени (генная инженерия

до этого пользовалась вирусными транспортерами, однако опасность вирусной инфекции часто перевешивала полезный эффект генетического лечения).

Если оставить без внимания сложные манипуляции с хитозаном и посмотреть на его свойства - не перестанем удивляться.

Хитозан в косметологии и косметической хирургии

Благодаря адгезии к коже, волосам и слизистым хитозан активно применяется в косметологии и профилактической медицине для оздоровления и улучшения внешнего вида.

Полимер хитозан легко связывается с жирными кислотами волос, сорбирует выделенные шлаки и мертвые клетки, не повреждая кожи, защищая ее гелеобразной пленкой (а при дефектах - заживляет), уничтожая бактериальную, грибковую и вирусную инфекцию. Поэтому хитозан входит в состав шампуней для тела и волос, красок, кондиционеров, пенки и гелей для волос, очищающих лосьонов, косметических средств для защиты, ухода и очищения кожи. Chen сравнил 0,5% увлажняющий хитозановый крем с 2% глицериновым кремом и обнаружил лучшие свойства у хитозанового: лучшее увлажнение кожи, более длительный эффект и время хранения (Chen).

Нельзя не вспомнить об «искусственной коже» на основе хитозана. Пленка этого полимера обеспечивает ране или ожоговой поверхности условия, благоприятные заживлению, которые нелегко обеспечить современными перевязывающими материалами и мазями. Хитозан гидрофильный, поэтому создает подходящий микроклимат в ране, не высушивая ее, но пропуская чрезмерную влагу. Он адсорбирует мертвые остатки клеток и токсины, угнетает развитие раневой инфекции, что особенно важно в лечении ослабленных ожоговых больных. Кроме этого хитозан активизирует фагоцитарные клетки (о чем речь пойдет ниже), очищает рану, стимулирует рост и созревание фибробластов

(клеток соединительной ткани) и эпителия. Хитозан нормализует рН раны, имеет обезболивающие свойства. Okamoto обнаружил, что хитин в ране активно связывает брадикинин - медиатор боли, в то время как обезболивающее действие хитозана объяснялось нейтрализацией кислых ионов и выравниванием рН в ране (Okamoto).

Отдельно следует сказать о противорубцовом качестве хитозана. В стадии созревания рубцы сокращаются, деформируя соседние ткани, а иногда фибробласты рубцов продолжают свою работу, создавая большие, постоянно растущие келоидные рубцы. Доказано, что хитозан благоприятствует росту и созреванию фибробластов на стадии образования рубца, предотвращает сокращение и стягивание рубцов, останавливает фибробласты келоидных рубцов. Таким образом, применением хитозана для раневой повязки достигается уменьшение времени заживления в 2 раза, формирование нежного рубца, быстрое прорастание сосудов и нервов в зону повреждения. Для лечения больших по площади ран особенное значение имеет профилактика потери тканевой жидкости через рану, борьба с инфекцией и воспалением в ране, наискорейшее ее очищение, стимуляция грануляций (однако и остановка чрезмерного развития грануляционной ткани, которая потом превращается в грубый рубец) и стимуляция эпителизации. Как следует из вышесказанного, практически всем требованиям отвечает полимер хитозан.

Келоидные рубцы являются серьезной проблемой в современной хирургии, особенно неприятное их появление после косметических коррекций. Серьезными исследованиями подтверждено, что карбоксиметилхитозан ингибирует пролиферацию келоидных фибробластов и уменьшает синтез коллагена I типа в пользу более зрелого - III типа. К этому следует добавить свойство хитозана рассасываться, что позволяет не снимать его с раны, тем самым не

травмируя ее каждый раз (хитозан постепенно расщепляется фагоцитарными клетками, стимулируя их). Этим качеством можно начать новый раздел рассказа о хитозане.

Влияние на механизмы защиты организма

В процессе эволюции организм выстроил высокоорганизованную защиту от микробов, но они научились преодолевать препятствия. Многим поломкам защитных барьеров может противостоять хитозан.

Доказано, что на поверхности кожи и слизистых оболочках постоянно находится большое количество микробов. Все они борются за место прикрепления к эпителию. Хитозан владеет хорошими адгезивными (прикрепляющимися) свойствами к коже и слизистым, вытесняя оттуда микробов, поэтому занял почетное место в косметологии (очистительные маски и шампуни), стоматологии (при парадонтозе), в лечении внутренних заболеваний (дисбактериоза, язв), для покрытия протезов и катетеров.

В некоторых состояниях организма (голодание, сахарный диабет, недостаток цинка и витаминов) наступает недостаточный синтез защитных молекул:

- секреторного иммуноглобулина А, «нейтрализующего бактерии в слюне и слизи»
- лизоцима, который убивает бактерии,
- системы комплемента - специальных белков, пробивающих микробные стенки.

Существует целый ряд заболеваний, при которых утрачивается комплемент, например гломерулонефрит (воспаление почечных клубочков), ведет к потере белка с мочой сахарный диабет, одним из симптомов которого является белок в моче (протеинурия). Потеря комплемента при этих заболеваниях не может компенсироваться синтезом его в печени, особенно на фоне ее заболеваний (цирроз, хронический гепатит, алкоголизм). В такой ситуации орга-

низ теряет целый «полк» из противомикробной армии и остается беззащитным против бактерий, особенно грам(-): сальмонелл, кишечных палочек, синегнойной палочки, менингокока и др. Все эти микробы владеют грозным эндотоксином - липополисахаридом (ЛПС), который попадая в кровь вызывает жизненно опасные реакции, часто со смертельным исходом. ЛПС - это цепочка отрицательно заряженных жиров и углеводов, которые мощно активизируют защитные клетки крови (макрофаги) и комплемент, вызывая генерализированный (разлитой) воспалительный ответ во всех органах через выделение воспалительного медиатора «кахексина» - ФИО. Это проявляется лихорадкой, утратой аппетита с похуданием, нарушением функции сердца, почек и легких. В тяжелых случаях это приводит к инфекционно-токсическому шоку, ДВС-синдрому (микротромбоз крови в сосудах с последующим параличом сворачивания и множественными кровоизлияниями) и полиорганной недостаточности.

Чрезвычайно заинтересовало исследователей свойство хитозана связывать отрицательные молекулы ЛПС. Это открыло способ применения его при кишечных инфекциях, которые преимущественно вызываются грам(-)микробами, в качестве профилактики инфекционных осложнений перед операциями в стоматологии в зубном налете - 0,01% ЛПС) и хирургии, для лечения ран и ожогов.

Хитозан, известный как сорбент токсинов, полимер с антибактериальными свойствами, проявляет еще и общее противовоспалительное свойство. Carina Porporatto на крысах доказала, что прием хитозана с пищей не только тормозит синтез воспалительных медиаторов (IL-2) в регионарной лимфатической системе - Пейеровых бляшках кишечника и в селезенке, но и усиливает синтез противовоспалительных веществ (IL-4, IL-10). К аналогичным заключениям пришли ученые, обнаружившие угнетение хитозаном синтеза

воспалительных TNF и IL-6 при болезни Альцгеймера.

Хитозан при воспалении

Попадая в организм, микроб провоцирует в клетках близлежащих капилляров выработку специальных молекул, которые задерживают защитные клетки крови - лейкоциты, макрофаги и лимфоциты. Последние присоединяются к таким молекулам, активизируются и проходят сквозь стенку капилляров в ткани, где размножается микроб, чтобы уничтожить его.

Если ЛПС попадает в кровь (а это случается практически при всех кишечных и многих хирургических инфекциях, операциях на кишечнике), то такие «липкие молекулы» выделяет внутренняя оболочка во всех кровеносных сосудах. Развивается общий иммунный ответ, что проявляется шоком, недостаточностью жизненно важных органов и часто завершается смертью.

Хитозан своими позитивно заряженными молекулами может покрывать внутреннюю оболочку сосудов, нейтрализуя отрицательный заряд, возникающий при воспалении, не давая в некоторой мере лейкоцитам прилипнуть к стенкам.

В самом очаге воспаления нагромождаются продукты деятельности микробов и защитных клеток, которые выбрасывают ферменты, лизирующие микробов. Таким образом, быстро увеличивается концентрация органических кислот, аминокислот и нуклеиновых кислот, то есть наступает ацидоз (защелачивание тканевой жидкости, лимфы и крови). Интересно отметить, что первыми нейтрофилы выбрасывают именно катионные белки - дефензины - естественные антибиотики. Они могут уничтожать микробов только в слабощелочном pH. Поэтому быстрое защелачивание среды парализует их действие и провоцирует углубление воспалительного процесса с гибелью нейтрофилов, высвобождением их кислых лизосомных ферментов - развитием некроза и расплавлени-

ем тканей с образованием гноя.

Благодаря применению хитозана в ранней фазе воспаления достигается ограничение последнего благодаря стабилизации слабощелочного pH, связывание различных токсинов и кислых продуктов распада. Хитозан оказывает протективный и восстанавливающий эффект на лейкоциты крови. Khanal открыл восстановление миграционной способности лейкоцитов в очаге воспаления и улучшение пластических качеств после обработки их хитозаном. Доказано, что хитозан угнетает ЦОГ-2 и образование ПГЕ2, что позволяет уменьшать воспалительную реакцию в ранах хитозановыми повязками.

Ценным качеством хитозана при воспалении является его способность стимулировать кооперацию и «общение» защитных клеток: заряженные поверхности клеток благодаря цепочкам хитозана лучше притягиваются и обмениваются сигнальными молекулами (например, ИЛ-1, ФНО), вследствие чего меньшее количество этих мощных воспалительных веществ попадает в кровь. Этим объясняется парадокс применения хитозана, а именно:

- усиление образования защитных клеток и выхода их в кровь;

- усиление мобильности клеток и способности убивать микробы;

- однако, уменьшение воспалительных медиаторов в крови, что ослабляет "воспалительный стресс" и побочные влияния на здоровые ткани.

Влияние на фагоцитоз

С момента открытия ВИЧ-инфекции внимание многих исследователей было привлечено к иммунитету и его нарушениям. Обнаружено кроме СПИДа множество других иммунодефицитов: некоторые инфекции (туберкулез, лепра, микоплазменная инфекция, хламидиоз) попадая внутрь

клеток-фагоцитов, иногда не уничтожаются там, а долго сохраняются, найдя защиту от лекарств за клеточной мембраной. Так образуются хронические гранулемы при туберкулезе - туберкуломы, которые со временем расплавляются с образованием каверн и освобождением возбудителя. Но у ослабленных больных, у которых не срабатывает фагоцитоз (заглатывание возбудителя защитными клетками), возникает грозная разлитая форма болезни - милиарный туберкулез, с разносом возбудителя во все внутренние органы, что часто приводит к летальному исходу.

Именно хитозан (а также его аналоги, которые вошли в официальную фармакопею - мурамилпептиды) стимулирует фагоцитоз макрофагами, обволакивая поверхность микробов, парализуя их мембранные защитные механизмы и делая их чувствительными даже к слабым антибиотикам. Rogoratto определила, что хитозан значительно активизирует образование NO-радикалов внутри воспалительных макрофагов через стимуляцию фермента аргиназы, что усиливает бактерицидность. Таким образом, проблему внутриклеточных инфекций, которая грозит пациентами пульмонологического профиля, позволяет разрешить применение хитозана.

Фиброз - недостаток хронического воспаления

Защитные свойства воспаления перерастают в негативные последствия при хронизации - затяжном течении (а этому способствуют сосудистые и иммунные нарушения при сахарном диабете, недоедании, гиповитаминозах). На месте нормальной ткани образуется соединительная. Общеизвестный финал хронических гепатитов - цирроз печени, нелеченного туберкулеза - каверны легких, ревматизма - кардиосклероз и пороки сердца, ревматоидного артрита - образование паннуса (гранулирующей ткани в

суставе) с разрушением хряща и деформацией суставов. Идеальным лекарством при хронических воспалительных процессах было бы вещество со способностью ликвидировать возбудителя воспаления (его полным разрушением внутри фагоцитов) и стимулировать качественное образование соединительной ткани.

Как было сказано выше, хитозан обладает способностью стимулировать завершённый фагоцитоз, связывать и выводить токсины, уменьшать системные воспалительные процессы в организме, его строение идентично составным соединительной ткани, он стимулирует фибробласты образовывать упорядоченные коллагеновые волокна, обеспечивает комфортные гидрофильные условия (удерживает влагу, слабощелочное рН, останавливает размножение микробов). И особенно важно для хронических воспалительных процессов, что хитозан останавливает фибробласты, предупреждая развитие не контролируемых келоидных рубцов, массивных фиброзов, грубых деформирующих рубцов. Поэтому он применяется в косметической хирургии, при создании "искусственной кожи", раноперевязочных материалов, а также при ревматоидных артритах и хронических гепатитах.

Хитозан-очиститель

Активные радикалы кислорода разрушают мембраны клеток, особенно при гепатитах, отравлениях, инфекциях. Применение хитозана при этом вдвойне полезно, ибо молекулы хитозана нейтрализуют активные радикалы кислорода, предупреждая гибель клеток, и связывают патологические агенты.

Применение хитозана как сорбента началось не в медицине, а в сфере очищения воды от тяжелых металлов (Pb, Cu, Cr), радионуклидов (U, Co, Sc, Cs), химических загрязнителей. Почетное место заняло такое качество в деле

очищения организма человека.

Vold(-141) обнаружил неспецифическое свойство хитозана - связывать отрицательные ионы хлора и нитратов, а также высокую специфичность к ионам молибдена и меди (селективность к ним превышала в 100 раз селективность к другим ионам: Zn, Ni, Cd).

При отравлении СС14 - сильным ядом печеночного действия, хитозан не только связывает его, но и защищает клетки от перекисного окисления жиров, которое запускает этот яд. Park исследовал нейтрализующие свойства хитозана в отношении активных радикалов кислорода и перекиси водорода, обнаружив самые лучшие свойства (от 38 до 69% обезвреживания) у высокодеацетилированного хитозана (-27).

Нарушение метаболизма - атеросклероз, диабет, ожирение...

В просвете кишечника хитозан легко соединяется с негативно заряженными молекулами жирных кислот и принимает участие в выведении их и холестерина (ХС) из организма, чем занимает достойное место в лечении ожирения и атеросклероза.

Известно, что чрезмерное количество жирных кислот и ХС в крови наблюдается при сахарном диабете (так клетки пытаются питаться в условиях недоступности глюкозы), вызывая тяжелые сосудистые поражения - инфаркты, инсульты, слепоту, гангрены конечностей, тяжелые поражения почек, печени и др. Tai (2000) на 33 больных сахарным диабетом показал достоверное снижение уровня холестерина в крови и ЛПНП, применяя хитозан на протяжении 16 недель.

Доказано, что прием хитозана не только уменьшает количество жиров крови, но и защищает клетки Лангерганса поджелудочной железы, образующих инсулин. В опытах на животных яд стрептозотцин разрушает именно эти клетки

в островках Лангерганса, а прием хитозана достоверно защищает их от разрушения (Kondo, 2000). Возможно эффект хитозана при сахарном диабете II типа (приобретенном) объясняется такими защитными свойствами: прямым снижением повышенного уровня глюкозы крови, улучшением синтеза инсулина, повышением чувствительности тканей к его влиянию (установлено, что в кислой среде он практически не действует). Новым взглядом на сахарный диабет и место хитозана в его лечении стало исследование Okuda (2003). Было доказано, что закисление рН внутренней среды организма ниже 7,0 ведет к нарушению влияния инсулина на захват клетками глюкозы крови, которая в результате этого включается в процесс синтеза жиров клетками, использующими глюкозу независимо от инсулина. Таким образом, негативные ионы благоприятствуют липогенезу и гиперлипидемии, часто наблюдающимися при сахарном диабете, а хитозан и сапонины владеют обратным свойством, синергичным инсулину.

Новинкой в кардиологии стало открытие метаболического синдрома X, связавшим такие тяжелые болезни как ожирение, гипертония и сахарный диабет. Механизм синдрома X - нарушение усвоения инсулина (инсулинорезистентность) - ведет к:

- повышению уровня глюкозы крови,
- чрезмерному потреблению этого углевода жировой тканью для синтеза жиров с нарушением жирового обмена,
- задержке жидкости, ионов натрия и хлора, а вследствие этого - отеке сосудистых стенок и поднятию артериального давления.

Нормализация чувствительности тканей к инсулину - ключевой перевес хитозана над традиционными медикаментами. Кроме этого хитозан связывает ионы хлора и вместе с натрием выводит их из организма, понижая артериальное давление.

Влияние хитозана на жировую ткань в эру тотального ожирения просто неопределимо. На сегодня в США ежегодно тратится около 30 млрд. \$ на средства, которые снижают вес (Heber, 2003), однако американские врачи бьют тревогу из-за эпидемии ожирения в стране.

В лабораторных экспериментах было установлено мощное свойство хитозана как «ловушки для жиров», что стало толчком к изучению применения хитозана при различных нарушениях жирового обмена. Результаты при этом были получены самые противоречивые - от полного восхищения и признания хитозана самым перспективным средством в борьбе с ожирением, до полного отрицания его влияния на липидный метаболизм в организме. Это связано с тем, что первыми сообщениями о хитозане были физико-химические опыты в пробирке, где логически было показано, что 1 г хитозана как позитивно заряженного полимера способен связать до 120 г отрицательно заряженных жирных кислот (Gades, 2002, 6-20). Следующие исследования имели целью подтвердить справедливость данного наблюдения в живых организмах, однако в экспериментах на животных были получены не настолько убедительные, хотя, в общем, подобные результаты. Хитозан действительно связывал жирные кислоты, а также нейтральные жиры и холестерин, но его влияние на жировой обмен в целом не было так выражено, как этого ожидали, зато раскрылись новые полезные качества хитозана. Наконец серьезные научные исследования у больных ожирением людей показали, что хитозан - не чудо-средство и без помощи специальных диет не может справиться с чрезмерным весом. Тем не менее, он может настолько качественно улучшить обмен веществ, что стал едва ли не панацеей от целого ряда болезней современной цивилизации - атеросклероза и гиперхолестеринемии, сахарного диабета и инсулинорезистентности, гипертонии и женских гормональных

нарушений. Доказательством каждого приведенного диагноза служат результаты следующих исследований.

Ikeda (1993) на крысах, Razdan (1994, 1996) и Trautwein (1997) на курах показали способность хитозана связывать холестерин и нейтральные стеролы пищи и выводить их с калом, обуславливая снижение в крови животных уровня холестерина и триглицеридов в 2 раза (на 8%-й хитозановой диете), значительно повышая уровень полезных липидов - ЛПВП и снижая атерогенные ЛПНП (именно такая качественная коррекция спектра липидов может защитить организм от атеросклероза даже при высоком общем холестерине). По результатам опытов усвоение жиров снижалось на 26%, масса кала увеличивалась в 2 раза, в 1,9 раза увеличивалось выделение желчных кислот, в толстом кишечнике оказалось меньше жирных кислот с короткими углеводородными цепями, что имело бактериостатическое действие.

Chiang (2000) на модели крыс, которых содержали на высокохолестериновой диете, подтвердил эффективность хитозана для нормализации жирового обмена. Хотя вес подопытных животных не снизился, уменьшилась масса печени за счет избавления от жировых отложений, увеличилась активность основного фермента печеночных клеток - глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы. Печень занимает почетное место в процессах синтеза и утилизации жиров, поэтому ученые не могли не изучить влияние хитозана на ее функции. Японские исследователи Fukada (1991) и Murata показали, что 1 г хитозана может связать 120 ммоль таурохолевой кислоты и нейтрализует литогенные (наиболее легко осаждаемые и грозящие образованием желчных камней) желчные кислоты. Согласно данным Fukada уже через 20 дней приема хитозана состав желчи качественно улучшается. Эта новость наверняка порадует многих женщин среднего возраста, у которых желчекаменная болезнь случается в 10 раз чаще, чем у мужчин, особенно при избыточном весе.

Синтез желчных кислот происходит в печени из холестерина. Нейтрализуя их в кишечнике, хитозан увеличивает потерю холестерина, выводит его из печени и сыворотки крови. Последнее утверждение было детально изучено Yao (2002) на крысах с высокохолестериновой диетой. После 2-х недель добавления хитозана в корм животных в их крови были выявлены изменения уровня липидов в сторону противоатеросклеротической защиты: уменьшился общий холестерин и ЛПНП, увеличились полезные ЛПВП, а в хиломикронах (специальных транспортных жировых каплях) уменьшились уровни холестерина и фосфолипидов и увеличился аполипопротеин В, благодаря чему липиды меньше откладывались в стенках сосудов и лучше утилизировались в печени. Действительно ли хитозан владеет противоатеросклеротическим действием, было подтверждено в опытах на мышах с генетическим пороком (апо-В-дефицит), из-за которого липиды не могли попасть в печеночные клетки, циркулируя в крови в высоких концентрациях и провоцируя отложения на стенках сосудов атеросклеротических бляшек. После 20 недель содержания этих животных на 5%-й хитозановой диете Ormrod (2003) отметил снижение уровня холестерина крови на 36% и (впервые!) уменьшение атеросклеротических бляшек на аорте на 45-50%.

Активный последователь применения хитозана - итальянец Muzzarelli в 1999 году на мышах показал, что обогащенная хитозаном диета приводит к снижению массы тела и уровня холестерина крови (Muzzarelli, 1999). Он установил конкурентное угнетение хитозаном липазы и адсорбцию некоторых пищевых веществ вместе с жирами (витамина Е и цинка), что можно считать одним из немногих побочных действий хитозана. Поскольку последний является хорошим сорбентом, следовало ожидать связывания не только жиров и желчных кислот: Deuchi (1995) и Yang (2002) установили потерю кальция после 2-6-

недельной диеты с хитозаном. Ученые установили связывание хитозаном отрицательных молекул фосфора в кишечнике с последующим развитием его дефицита в костях, в результате чего кальций усиленно выводился с мочой и развивался остеопороз костей, особенно бедра и позвонков. Предотвращало этот процесс добавление к хитозану аскорбиновой кислоты (витамина С), которая сохраняла фосфорные соединения в растворимом состоянии и предупреждала остеопороз. Если хитозан постоянно принимать вместе с приемом пищи, то со временем развивается дефицит микроэлементов — меди и цинка, поскольку хорошо известны металосвязывающие качества хитозана, что используется в медицине для выведения из организма солей тяжелых металлов и радионуклидов. Эти данные стали ценным достоянием экспериментального изучения хитозана и базой для начала клинических исследований на больных.

В 2002-2003 гг. были завершены несколько клинических (Gallaher, 2002, Gades, 2003) и три рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследования (Zahorska-Markiewicz, 2002, Barroso Aranda, 2002, Bokura, 2003). Хитозан применялся в суточной дозе от 2 до 4,5 г. Эта доза распределялась на 3 раза перед каждым основным приемом пищи. Результаты выведения жиров были значительно скромнее: от 1 до 3-4 г, что на снижение веса самостоятельно не влияло и только в сочетании с низкокалорийной диетой на протяжении 6 мес достигалось похудание на 5 кг, что значительно эффективнее, чем сама диета. (Zahorska-Markiewicz, 2002). Но зато все исследователи отметили полезные изменения жирового обмена в сторону уменьшения атерогенности (снижение холестерина на 5,8-42,6%, а ЛПНП на 15-35% через 12 недель) и жирового гепатоза. Кроме этого снизились показатели систолического и диастолического

артериального давления за счет уменьшения веса тела и выведения ионов хлора, которые усиливают отек и плотность сосудистых стенок (Zahorska-Markiewicz, 2002). В клинических исследованиях влияние на выведение жира было мизерным по сравнению с улучшением липидного состава крови и печени. Очевидно эффект хитозана опосредовался через гормональные сигналы и коррекцию тканевого метаболизма. Всосавшийся в кровь хитозан увеличивает рН тканевой жидкости, ведь он - позитивно заряженный полимер. Этим эффективно предупреждается нарушение тканевого обмена при ацидозе (закислении среды), частого спутника различных заболеваний. В 2003 году Okuda доказал, что инсулин как проводник глюкозы не работает в кислой среде. При этом молекулы глюкозы используются клетками, которые не нуждаются в инсулине для ее усвоения - жировыми клетками. Только с помощью хитозана и катехинов чая удавалось вернуть рН к нормальным - слабощелочным значениям и тем самым восстановить действие инсулина и остановить использование глюкозы для синтеза жиров. Возможно именно здесь решение проблемы инсулинорезистентности, сахарного диабета и связанных с ними артериальной гипертензии и атеросклероза.

Не только через инсулин хитозан оказывает влияние на гормональную регуляцию в организме. Важным является свойство нормализовать уровень половых гормонов. Известно, что холестерин - это сырье для их синтеза. Выше были описаны свойства хитозана - выведение излишества холестерина через кишечник, уменьшение объема жировой ткани (в которой после яичников и надпочечников синтез эстрогенов - на третьем месте), нормализация тканевого обмена веществ (возобновление чувствительности клеток к регулирующим гормональным сигналам, что касается не только инсулина, но и гормонов гипофиза по отношению к яичникам). Все это способствует нормализации половых

функций, улучшению условий оплодотворения и вынашивания плода. Choi (2002) в исследованиях на мышах с ожирением впервые установили, что хитозан существенно улучшает нарушенный ритм работы яичников, нормализует деятельность маточных труб, способствует оплодотворению и развитию эмбриона.

Гинекологам известно, что в жировой ткани синтезируются половые гормоны, поэтому у тучных женщин часты нарушения менструального цикла, функций яичников, что ведет к бесплодию и ряду онкологических заболеваний (рак молочных желез, тела матки). Хитозан не просто выводит жиры из организма через кишечник, нормализует обмен веществ, чем уменьшает ожирение, но и достоверно нормализует функции яичников (восстанавливает баланс эстрогенов и прогестерона), способствует беременности и вынашиванию плода, способствует профилактике кист и опухолей половой сферы.

Рак и хитозан.

Проблема онкологических заболеваний по причине смерти занимает второе место после сердечно-сосудистых болезней. Своё негативное влияние вносят: химическое и радионуклидное загрязнения среды и продуктов, гормональные нарушения в организме (повышенный уровень эстрогенов), недостаточное поступление с едой питательных веществ, которые должны использоваться для защиты от мутаций генетического аппарата клеток.

Хитозан как сорбент, активатор иммунных реакций, антимутагенное вещество, стабилизатор щелочного рН и хороший транспортер очень интересен онкологам.

На пути к злокачественному перерождению нормальная клетка должна пройти через несколько важных этапов, которые искажают ее деятельность, и происходит это не одновременно. Сначала под влиянием повреждающего

воздействия химических, вирусных или радиоактивных агентов вызываются разрывы и спонтанные сшивки в цепочках генетической информации. В некоторой степени, клеточные ферменты «реставрируют» первичное строение молекул, однако далее не справляются и последующим клеткам передаётся извращённая генетическая программа (этап инициации - закладки опухолевого роста). При продолжении влияния на эти повреждённые клетки происходит стимуляция дефектной информации и синтез чужеродных для клетки белков (этап промоции - реализации генетических поломок). Новые клетки ускользают от необходимости созревания и служения на пользу организма, позволяют себе неуёмный рост и паразитирование (этап прогрессии). К сожалению, для обычного глаза опухоли становятся заметными только на конечном этапе, когда основная битва уже проиграна.

Ранние этапы канцерогенеза разворачиваются медленно и не всегда однозначно в сторону рака. Оказывается, в организме каждый день происходят поломки генетической информации и даже образование раковых клеток, однако согласованная работа защитных механизмов уничтожает поражённые клетки. На этом «фронте» безусловным является перевес «охранников» здоровых клеток. Только длительный вред своему организму канцерогенами (курением, копчёностями, нитратами...) или невнимание к нему (недоедание, стрессы, малоподвижный способ жизни) перевешивает чашу весов в пользу образования раковой опухоли. Основными постоянными стимуляторами онкологических заболеваний являются свободные кислородные радикалы (образуются при стрессах, влиянии экологических загрязнителей, напр. выбросов автотранспорта и промышленности, курении) на фоне снижения эффективности антиоксидантов (недостаточное поступление с едой витаминов С, Е, А, селена, биофлавоноидов растений, а также постоянное курение, при

котором потребность в витамине С возрастает в десятки раз и запасы его быстро исчерпываются). К сожалению, промышленное выращивание овощей и фруктов с применением минеральных удобрений и средств химической защиты растений приводит к исчерпыванию минеральных запасов почвы и модификации состава продуктов, поэтому овощи и фрукты иногда не гарантируют поступление всех необходимых антиоксидантов в организм современного человека.

Интересные исследования провели Ren H., Endo H. и Hayashi T. в 2001 году. Они сравнили овощи, выращенные без применения инсектицидов и пестицидов с овощами из обычных ферм. Защищали урожай на экспериментальных участках, применяя хитозан в почву и распыляя его на листья. Оказалось, что такие растения владели на 50-120% большим количеством антиоксидантных свойств, а также в 2 раза эффективнее защищали от известных канцерогенов (Ren H, 2001). За счет чего были достигнуты такие качества в исследуемых растениях? Условия выращивания без добавления агрессивных химических средств защиты растений (пестицидов, удобрений, инсектицидов) и замена их естественным средством хитозаном приводили к повышению содержания полезных флавоноидов (кверцетин, байкалеин и кофейная кислота) в 1,3-10,4 раза!

Не имеет ли хитозан самостоятельного антимуtagenного действия? На этот вопрос ответила работа ученого Nam K., в которой показано угнетение мутагенности экспериментальных канцерогенов на 50% с помощью олигосахаридов хитозана.

Корейский исследователь Shon Y. показал защитные свойства олигосахаридов хитозана от окислительного стресса, запускаемого диоксином - печально известным ядом. На фоне приема хитозана гепатоциты приобретали стойкость к повреждению за счет повышения активности защитных ферментов - глутатион-пероксидазы и глутатион-трансфе-

разы. В контрольной группе животных, не защищенных хитозаном, наблюдалось резкое снижение массы тела и массы печени, а при использовании хитозана эти показатели были в норме (Shon Y, 2002).

Хитозан помогает организму преодолеть ранние этапы канцерогенеза: угнетая перекисное окисление, хитозан уменьшает генетические поломки, активная сорбция и выведение радионуклидов и тяжелых металлов уменьшает их повреждающие влияния. Но поможет ли хитозан, если перерождение клетки уже наступило? Тот же исследователь из Кореи (Shon Y, 2003) открыл мощное угнетение орнитин-декарбоксилазы - ключевого фермента биосинтеза полиаминов, который активизируется на этапе промоции опухолевого роста, то есть втором этапе канцерогенеза.

Доказано, что ускользание из-под контроля защитных механизмов и накопление генетических поломок возможно при условии действия повреждающего фактора во время размножения клеток. Так возникает рак легких у курильщиков, рак кожи под влиянием ультрафиолета, рак кишечника от вредной пищи. Цель профилактики рака - остановить чрезмерное размножение клеток, утративших нормальные черты и способность к созреванию. Простой и доступный метод изобрели канадские ученые - ежедневное питание с добавкой хитозана в пищу. Хитозановая диета на протяжении 2-х недель защищала подопытных крыс от влияния азоксиметана на пролиферативную активность кишечника. Было достоверно подтверждено уменьшение числа добавочных крипт в толстой кишке, уменьшение высоты, плотности крипт и частоты митозов в клетках эпителия. Это свойство хитозана уменьшает «предопухоловый фон» в толстой кишке (Torzsas).

Одним из защитных механизмов от размножения клеток с генетическими поломками является апоптоз. Апоптоз - механизм нормальной смерти стареющих и аномальных

клеток под влиянием самопереваривания, которое естественно и тонко контролируется в норме и сильно угнетено в раковых клетках. Некоторые вещества восстанавливают это полезное свойство и становятся ценными противоопухолевыми средствами. Anna Zuppinì установила, что малые дозы хитозана способствуют накоплению ионов кальция в цитоплазме клеток и активации каспазы-3 - активатора апоптоза (Zuppinì). Японские исследователи на клетках рака мочевого пузыря подтвердили фрагментацию ДНК, характерную для апоптоза, активацию каспазы-3 и угнетение роста опухоли под влиянием хитозана (Hasegawa, 2001).

Обусловленное хитозаном угнетение размножения клеток миелоидного лейкоза было доказано южнокорейскими учеными (Pae 2001). Они уже на 6-8 день исследования не только установили активацию апоптоза под влиянием хитозана, но и созревание лейкозных клеток в направлении гранулоцитов крови с появлением маркера этих клеток - CD 1 - 1b, остановкой их безостановочного роста (увеличивалась пропорция G0/G1-клеток). При добавлении известного усилителя созревания гранулоцитов - транс-ретиноевой кислоты, установлено обоюдное усиление эффекта совместно с хитозаном.

Прогрессия опухоли - третий этап развития рака, но и тут пригоден хитозан. Как оказалось, до 10% хитозана, введенного в кровь, накапливается в раковой опухоли. При внутривенном введении хитозана с M= 5 kDa доказано задержку роста опухоли на 64%, а при кормлении крыс хитозаном - задержку роста опухоли на 33% (Qin). Корейские ученые установили, что с увеличением дозы хитозана его угнетающие свойства увеличиваются (Lee, 2002). Японские исследователи (Maeda, 2004) частично обосновали влияние хитозана на сформированную опухоль. Они установили активацию хитозаном натуральных киллеров (NK) - основных противоопухолевых клеток в организме, и селезеноч-

ных лимфоцитов.

Поскольку правильное лечение рака должно быть комплексным, обязательными компонентами должны быть химио- и лучевые методы. Но их побочные эффекты иногда очень болезненно переносятся больными. Именно хитозан помогает преодолеть это препятствие и достичь лучших результатов лечения. Он защищает организм от излучения. Доказано, что крысы на хитозановой диете живут после облучения на 20% дольше, весят больше, у них лучшие показатели крови (быстрее восстанавливаются количество лейкоцитов, эритроцитов и гемоглобина). Авторы исследования (Nishimura, 2003) объяснили эту способность следствием нейтрализации хитозаном свободных перекисных радикалов, которые образуются при сублетальном облучении крыс. Этот защитный эффект наиболее выражен при восстановлении лейкогенеза и эритрогенеза - наиболее чувствительных к излучению процессов.

При химиотерапии рака хитозан защищает слизистую оболочку от повреждения химиопрепаратами, например, доксорубицином и 5-фторурацилом, улучшает переносимость цисплатина, уменьшая их токсичность на кроветворные органы, почки, иммунную систему. Очень важно при этом отметить, что эффективность влияния химиопрепаратов на опухоль хитозан не уменьшает. Kimura применял хитозановую диету во время химиотерапии 5-фторурацилом

саркомы-180 у крыс. Оказалось, что хитозан выборочно уменьшает накопление препарата в эпителии кишечника и селезенке, но не нарушает накопление 5-фторурацила в опухоли. Благодаря этому хитозан предупреждал повреждение слизистой тонкого кишечника, уменьшение лейкоцитов крови, лимфоцитов, а именно Т-киллеров (CD-8), уменьшение массы селезенки во время химиотерапии 5-фторурацилом (сегодня ограничением для химиотерапии этим средством является возникновение тяжелых мукозитов с поносами и

лейкопенией, угрожающей бактериальными осложнениями). Этот же автор (Kimura) сообщает о защитном эффекте хитозана при мукозитах и лейкопении на фоне химиотерапии саркомы-180 другим известным и широко применяемым химиопрепаратом - доксорубицином. Вводимый внутривенно препарат накапливается в эпителии кишечника в токсических количествах, а пищевой хитозан эффективно выводит его, не влияя на противоопухолевую активность. Интересно отметить, что аналогичного комплексобразования с другим известным химиопрепаратом - цисплатином - хитозан не проявляет и не смягчает его побочные эффекты при обычном способе применения. Однако автор исследовал возможность применения цисплатина внутрь вместе с хитозаном (раньше такой способ считался невозможным из-за высокой токсичности препарата на слизистую оболочку пищевого тракта). Хитозан теперь уменьшал токсичность цисплатина без уменьшения его противоопухолевого действия (Kimura).

Химиотерапия опухолей развивается бурными темпами и не только в связи с открытием новых химиопрепаратов, но и с новыми возможностями выборочной доставки их к раковым клеткам, минимизации тяжелых побочных влияний на нормальные ткани. Поскольку хитозан зарекомендовал себя как хороший проводник через слизистую желудка, инертное и биосовместимое вещество, которое может долго циркулировать в крови и накапливаться в опухоли, то понятен возрастающий интерес к успешным испытаниям микрокапсулированных химиопрепаратов, покрытых хитозаном, который медленно ферментируется, высвобождает препарат и создает в крови нужную и постоянную концентрацию лекарства (Dufes C, Hejazi R, Akbuga J, Shudden J, Chandy T).

Биодоступность хитозана

Хитин - естественный биополимер, который обеспечивает защиту и опору многим живым существам: грибам, ракообразным, насекомым. Против панциря из такого крепкого материала большинство ферментов бессильны. Но после частичной деацетиляции цепочки хитина разрываются и образуется хитозан - вещество, которое может быть переварено различными хитиназами микробов, лизоцимом (основным противомикробным ферментом слизистых оболочек человека и животных) и лизосомальными ферментами макрофагов. Muzzarelli сообщает о переваривании хитозана лизоцимом, липазой и папаином, но не коллагеназой или амилазой. Интересно сообщение о деградации хитозана микрофлорой кишечника крыс (Zhang). Оказалось, что внеклеточные ферменты эффективнее разрушают хитозан, чем внутриклеточные, то есть кишечная флора выделяет в просвет кишечника ферменты для переваривания хитозана, чем способствует его усвоению, но сама не может его активно использовать. Были идентифицированы микробные ферменты, участвующие в деградации хитина и хитозана: внеклеточная хитиназа бактерий *Bacillus* может расщеплять хитин на 76% с образованием хитотриозы (Woo C), неспецифическая деполимеризация хитозана сериновой протеазой - проназой (Kumar), открыла еще одну возможность метаболизма этого полимера в человеческом организме.

Таким образом, хитозан в пищевом тракте человека имеет достаточно способов для переваривания. Исследуя его дальнейшее поведение, ученые обнаружили мощные проводниковые свойства для лекарств пептидного строения - хитозан «проводил» неповрежденными сквозь слизистые оболочки экзогенный инсулин и кальцитонин - важнейшие гормоны человека, открывая новые — «пищевые» — возможности эндокринологии.

Защитные качества хитозана по отношению к слизистой кишечника при химиотерапии обсуждались выше. Интересным дополнением является сообщение об улучшении барьерной и иммунной функции кишечника против пищевых аллергенов (Porporato). Уже через 16 часов после кормления крыс хитозаном в Пейеровых бляшках и селезенке животных уменьшался синтез воспалительного цитокина ИЛ-2 и возрастали уровни противовоспалительных - ИЛ-10 и ИЛ-4. Значительно снижались всасывание и распространение аллергенов через Пейеровы бляшки кишечника.

Питание с добавкой хитозана целиком безопасное. Landes исследовал на животных влияние 5%-й хитозановой диеты и не определил существенных побочных влияний, которые бы вредили здоровью подопытных животных.

Сегодня хитозан возрастающими темпами завоевывает симпатии в сельскохозяйственном применении, профилактическом питании, стоматологии, хирургии, при создании современных медикаментов и вакцин, в борьбе с инфекциями и косметологии. Его потенциал поражает даже его исследователей.

Литература

1. Chirkov SN The antiviral activity of chitosan (review), Prikl Mikrobiol 2002 38:5-13.

2. Mi Zhang, Tiajiwei Tan, Huizhu Yuan, Changhui Rui. Insecticidal and Fungicidal Activities of Chitosan and Oligochitosan, Journal of Biodegradable and Compatible Polymers Volume: 18-400.

3. Barka, Paul Angers, Claude Richard. Francois Castaigne, Insecticidal and Fungicidal Activities of Chitosan and Oligochitosan, Biocontrol Science and Technology Volume: 8 Number: \ P 33-43.

4. S.P. SrrandkT. Nordeneen, K. Gslgaard, Efficiency of chitosan applied for flocculation of different bacteria. Water

Research Volume: 36 Number 19 Page 4745-4752.

5. HK. Nol, N. Young Park, S. Ho Lee, S.P. Meyers, Antibacterial activity of chitosans and chitosan oligomers with different molecular weights, International Journal of Food Volume. 74 Number. 1 Page: 65 - 72.

6. W. Xie, R. Xu U W Wang, Q Liu, Preparation and antibacterial activity of a water-soluble chitosan derivative. Carbohydrate Polymers Volume 50 Number: 1 Page: 35-40.

7. Guo-jane Tsai, San-pin Hwang, In vitro and in vivo antibacterial activity of shrimp chitosan against some intestinal bacteria, Fisheries Science Volume: 70 Number: 4 Page: 675 - 6B1.

8. Zheng L.-Y, J. Zhu. Study on antimicrobial activity of chitosan with different molecular, Carbohydrate Polymers Volume: 54 Number: 4 Page: 527 - 530.

9. D. V. Gerasimenko, L D. Avdienko, G. E. Bannikova, O. Ya Zueva, V. P. Variamov Antibacterial Effects of Water-Soluble Low-Molecular-Weight Chitosans on Different Microorganisms Applied Biochemistry and Microbiology Volume: 40 Number: 3 Page: 253 -257.

10. Nishimura S, Kai R, Shinada, K, Yoshida. T, Tokura S, Kurila K, Nakashima H, Yamamoto N, Uryu T., Regioselective syntheses of sulfated polysaccharides specific anti-HIV-1 activity of novel chitin sulfates. Carbohydr-Res. 1998 Jan, 306(3): 427-33.

11. Qin X, Xu ZF, Prosthesis by use of a polyurethane sponel covered with collagen-chitosan sponge in Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhj. 2003 Sep, 17(5):374-8.

12. Yamada S, Ohara N, Hayashi Y., Mineralization of vesicles isolated from a human osteosarcoma cell line in culture with water-soluble chitosan-containing medium., J Biomed Mater Supl, 66A(3):500-6.

13. Muzzarelli RA, Biagini G, Bellardini M, Simonelli L, Castaldini C, Fratto G. Osteoconduction exerted by

methylpyrrolidinone chitosan used in dental surgery. *Biomaterials*. 1993; 14(1):39-43.

14. Xu RS, Hou CL, Yin CH, Wang YS, Chen AM., Clinical study on chitosan in prevention of knee adhesion after patellar operation, *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2002 Jul, 16(4):240-1.

15. P. Vongchan, W. Sajomsang, D. Subyen, P. Kongtawelert, Anticoagulant activity of a sulfated chitosan, *Carbohydrate Research* Volume: 337 Number 13 Page: 1239 - 1242.

16. İkinci G, Senel S, Akincibay H, Kas. S, Ercis. S, Wilson CG, Hincal AA, Effect of chitosan on a periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*., *Int J Pharm* 2002 Mar 235:121-7.

17. R.H. Chen, RS. Heh, Skin hydration effects, physico-chemical properties and vitamin E release ratio of vital moisture creams containing water-soluble chitosans, *International Journal of Cosmetic Science* Volume: 22 Number 5 Page: 349 - 360.

18. Y. Okamoto, K. Kawakami, K. Miyatake, M. Morimoto, Y. Shigemasa, S. Minami Analgesic effects of chitin and chitosan, *Carbohydrate Polymers* Volume: 49 Number 3 Page: 249-252

19. Chen XG, Wang Z, Liu WS, Park HI, The effect of carboxymethyl-chitosan on proliferation and collagen secretion of normal and keloid skin fibroblasts., *Biomaterials*. 2002 Dec, 23(23):4609- 14.

20. Carina Porporatto, Istnael D. Bianco, Ana M. Cabanillas, Silvia G. Correa, Early events associated to the oral co-administration of type II collagen and chitosan: induction of anti-inflammatory cytokines, *International Immunology* Volume: 16 Number: 3 Page: 433-441.

21. Kim MS, Sung MJ, Seo SB, Yoo SJ, Lim WK, Kim HM., Water-soluble chitosan inhibits the production of pro-inflammatory cytokine in human astrocytoma cells activated by amyloid beta peptide and interleukin-1beta., *Neurosci Lett* 2002 Mar

321:105-9.

22.DR. Khanal, K. Miyatake, Y. Okamoto, T. Shinobu, M. Morimoto, H. Saimoto, Y. Shigemasa, S. TokuraS.Minami, Phosphated chitin (P-chitin) exerts protective effects by restoring the deformability of polymorphonuclear neutrophil(PMN) cells, Carbohydrate Polymers Volume: 48 Number: 3 Page: 305-311.

23.Chou TC, Fu E, Shen EC, Chitosan inhibits prostaglandin E2 formation and cyclooxygenase-2 induction in lipopolysaccharide-treated RAW 264.7 macrophages., Biochem Biophys Res Commun. 2003 Aug22,308(2):403-7.

24.C Porporatto, ID. Bianco, CM. Riera, S.G. Correa,Chitosan induces different l-arginine metabolic pathways in resting and inflammatory macrophages, Biochemical and Biophysical Research Communications Volume: 304 Number 2 Page: 266 -272.

25.I.M.N. Void, K.M. Varuml,E. Guibai,O. Smidsrod, Binding of ions to chitosan-selectivity studies, Carbohydrate Polymers Volume: 54 Number 4 Page: 471 - 477.

26.P. Park, J. Je, Kim S.-K., Free radical scavenging activities of differently deacetylated chitosans using an ESR spectrometer, Carbohydrate Polymers Volume: 55 Number: 1 Page: 17-22.

27.Gades MD_s Stem JS, Chitosan supplementation does not affect fat absorption in healthy males fed a high-fat diet, a pilot study., Int J Obes Relat Metab Disord 2002 Jan 26:119-22.

28.Ikeda, I.: Sugano, M.: Yoshida, K.: Sasaki, E.: Iwamoto, Y.: Hatano, K., Effects of chitosan hydrolysates on lipid absorption and on serum and liver lipid concentration in rats., J-agric-food-chem. Washington, DC: American Chemical Society. Mar 1993. v. 41 (3) p. 431-435.

Кордицепс

История и традиционное применение

1500 лет назад в Древнем Тибете был открыт удивительный по свойствам целебный гриб кордицепс. Согласно легенде один из пастухов заметил, что после выпасания на высокогорном пастбище скот становился более энергичным. В этих местах обильно произрастал редкий вид грибов, которым заинтересовались даже придворные императорские лекари. Исследовав полезные свойства, они стали применять его для оздоровления царственных особ, достигая удивительных целебных эффектов:

- восстановление жизненной энергии и укрепление здоровья

- омолаживающее, тонизирующее влияние и приостановка старения

- мощное усиление половой силы, эрекции и возбуждение сексуального желания (афродизиак) как у мужчин, так и у женщин, лечение импотенции и бесплодия

- улучшение работы ума (мышления, памяти, настроения) и работоспособности

- мягкое успокаивающее действие и нормализация сна

- усиление иммунитета, борьба с инфекциями и раком

- восстановление нарушенных функций внутренних органов:

- => почек (даже при хронической почечной недостаточности)

- => легких (особенно при бронхиальной астме и хроническом бронхите)

- => сердца (при аритмиях, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности)

- => печени (при хронических гепатитах и циррозах)

- => системы кроветворения (защита и активация костного мозга, селезенки, циркулирующих клеток)

-профилактика и лечение сахарного диабета, атеросклероза

- предупреждение и лечение аутоиммунных заболеваний
-увеличение выносливости и стойкости к вредным влияниям окружающей среды

-преодоление опийной зависимости и передозировки наркотических средств

-быстрое восстановление сил после тяжелых болезней, как эликсир силы и бодрости для лиц пожилого возраста.

Эти свойства настолько широки и многогранны, что кажутся не совсем реальными, словно древнекитайская легенда.

Повторное открытие кордицепса

Воскресить легенду помогла спортивная сенсация 1993 года. Именно тогда китайская женская команда по легкой атлетике выиграла все золотые медали на World Outdoor Track and Field Championships чемпионатах в Германии в беге на 10 тыс. м, побив 9 мировых рекордов, а в 1994г. - в Риме на Мировом чемпионате - еще 5 мировых рекордов. Рекорд на 10 тыс. м был побит на 42 с, а «недосягаемый» рекорд на 3 тыс. м - на целых 10 с. Секрет оказался в диете, обогащенной грибами кордицепса, который усиливал выносливость и энергетические ресурсы спортсменов.

С этого момента пристальное внимание ученых было обращено к этому тонизирующему средству, а серьезные спортсмены с удовольствием потребляли этот продукт, поскольку он не угрожает проблемами со здоровьем, как применение синтетических стероидов-анаболиков, а наоборот восстанавливает его. Анаболические гормоны в спорте запрещены, ибо после временных улучшений физических возможностей наступают тяжелые повреждения печени и других внутренних органов.

Ботанические и географические сведения

Чем больше появлялось результатов исследований странного гриба, тем больше становилось доказательств правоты написанного о нем в древности. Самая старая запись о кордицепсе датирована 1082 годом, детальное описание его жизненного цикла обнаружено в манускриптах 1590-1596 гг. Древние рецепты, содержащие кордицепс, эффективно применялись еще при дворе императорской династии *Qing* для лечения болезней почек и легких, восстановления физической силы, иммунной системы, омоложения и усиления сексуальной энергии.

Чем можно объяснить такое богатство целебных свойств, собранных в маленьком грибе кордицепсе? Занавес таинственности приоткрывался по мере изучения условий роста и жизненного цикла гриба.

Естественный ареал *Cordyceps sinensis* - горные районы северо-западного Китая, на высоте 3-5 тыс. м над уровнем моря, где климатические условия достаточно суровы (среднегодовая температура воздуха = 0,2-0,8 °С, влажность 50-70%, а 140-286 дней в году идет снег; за короткое лето выпадает 73-93% дождей). Чтобы выжить в таких условиях, необходимо аккумулировать все возможные жизненно активные вещества. Но еще более невероятным является то, что споры гриба кордицепса могут выжить только, если попадут на гусеницу или личинку лишь одного рода насекомых - цикад. В симбиозе с гусеницей споры выжидают, питаются полезными веществами, а зимой, когда гусеница становится куколкой, спора прорастает и образует мицелий. Весной появляется плодовое тело гриба с корзиной аско-спор, и ветер начинает новый жизненный цикл этих удивительных грибов. В таких условиях каждый мизерный шанс встречи споры с гусеницей (именно нужного рода цикад) должен быть использован грибом для продолжения рода.

Поэтому нужны мощные резервы для жизнеобеспечения каждой споры - каждого будущего гриба кордицепса. За период длинной зимы гриб использует питательные вещества погибшей куколки для образования мицелия, а с приходом лета пробивает оболочку хозяина и за 1-2 месяца выращивает плодовое тело величиной от несколько миллиметров до 10 см, на вершине которого расположена головка разной формы (круг, палица, «коралловый риф», «макаронина»). Цвет плодовых тел различный: желтый, белый, красный, оранжевый, оливковый, черный. Некоторые виды гриба мягкие и ломкие, другие - жесткие и прочно вырастают в почву.

Может сложиться мнение, что этот род грибов очень экзотичный, присущий только высокогорным районам гималайских областей Китая. В мире существует более 250 видов гриба *Cordyceps*, из которых 65 видов обнаружено в Китае, 100 в Японии, 70 в Корее, а еще - в Африке, Европе, России и Южной Америке. Наибольшее распространение этот вид гриба получил в тропическом климате вдоль экватора, однако растет и в Англии, и в Словакии. *Cordyceps militaris* применяется в Китае для лечения туберкулеза легких, анемии, старческой слабости, однако распространен он также в Европе, Канаде, Мексике. В отличие от *Cordyceps sinensis* - наиболее ценного в традиционной китайской медицине, этот вид живет на личинках бабочек. Другие виды *Cordyceps* облюбовали других хозяев - пауков, жуков, пчел, мух и даже грибы трюфеля. Такая тесная связь гриба и хозяина дала повод в древности считать их одним организмом. Отсюда и значение традиционно китайского названия кордицепса - «зимой - насекомое, летом - растение». *Cordyceps sinensis* также можно встретить в Японии, Новой Зеландии, Африке, США, Мексике, Канаде, России, Норвегии, Нидерландах, Италии.

Условия роста гриба - тень, опавшие листья, влага и шар

гумуса, что соответствует среде даже нашего лиственного леса. Не удивляйтесь, увидев грибы *Cordyceps* возле сельских поселений или в парке. Так, в Англии эти грибы часто встречаются на востоке страны, недавно в Словакии обнаружен и описан вид *Cordyceps tuberositas*. В общем, эти грибы вокруг нас, однако мы о них ничего не знаем. Это призвало несколько компаний и Академию Наук Китая культивировать грибы этого рода (в Китае нашел применение именно самый ценный представитель этого вида - *Cordyceps sinensis*). С этого момента древнекитайский эликсир силы, молодости и здоровья перестал быть императорской привилегией и стал доступен людям во всем мире (еще недавно стоимость естественного кордицепса с Гималаев достигала 1000 долларов США за 100 г гриба).

Действующие вещества

В составе гриба исследователи обнаружили полисахариды с мощными свойствами, аденозин, стеролы, d-маннитол (до 7% веса), микроэлементы, витамины, которые в комплексе активизируют жизнеобеспечивающие системы организма.

В продуктах из мицелия кордицепса белки составляют около 35 %. Важные незаменимые аминокислоты в составе этих белков (тирозин и глутамин) оказывают на мозг человека седативное и регулирующее влияние. Жиры составляют примерно 12% и включают эргостерол, другие стеролы, которые активизируют гормональный обмен в организме, помогают переносить стрессовые нагрузки и усиливают половое желание у мужчин и женщин. Углеводы составляют 43% сухого веса гриба и представлены d-маннитолом и полисахаридами, которые мощно влияют на иммунитет, обмен веществ, являются естественными протекторами от стрессов и антиканцерогенами.

Выделены, очищены и активно изучаются такие

углеводные компоненты кордицепса (из его мицелия, штамма Cs-4, активно продающегося в США):

- полисахарид F30 с гиполипидемическими и гипогликемическими свойствами

- полисахарид Cs-81002 с иммуностимулирующими свойствами

- полисахарид I - радиопротектор и онкопротектор

- средняя фракция полисахаридов с антилейкемическими свойствами.

Ценными составляющими кордицепса являются нуклеозиды и не только потому, что усиливают регенерацию клеток (входят в состав ДНК и РНК), высокая концентрация аденозина делает кордицепс сильным сосудистым релаксантом. Поэтому его издавна применяли при недостаточном питании кровью сердца, мозга, нижних конечностей. Относительно недавно ученые выяснили влияние аденозина на образование тромбов. Это открытие делает кордицепс безопасной альтернативой аспирина для снижения риска инфарктов и инсультов у больных сердечно-сосудистой патологией.

Кордицепс содержит многочисленные компоненты со свойствами биологически активных веществ: многие полиамины, витамины (B1, B2, B12, E, K), ненасыщенные жирные кислоты, минералы (макро- и микроэлементы) и др.

Научно-практическое сотрудничество в использовании кордицепса

В США и Европе успешные исследования детально проверяются и лучшие защищаются патентами на изобретения. За данными U.S. Patent & Trademark Office (USPTO) на начало 2002 года в США были выданы 11 патентов на применение кордицепса с целью оздоровления, 4 изобретения касались способов культивирования мицелия этого гриба, 1 патент - по применению кордицепса как биопестицида

(средства защиты растений от вредителей). Вот этот список (для убедительности загляните сами в первоисточник - <http://www.uspto.gov/patft/index.html>):

Culture/Production

5,939,310 Cultivation of *Paecilomyces* sp. using silkworms

6,271,003 Method for identifying *Cordyceps sinensis*

6,251,606 Gene sequence and method for distinguishing

Cordyceps sinensis

5,962,765 Molecular cloning of a complimentary DNA sequence

encoding a cuticle degrading protease produced by entomopathogenic fungi

Dietary Supplements

6,277,396 Dietary supplement containing a thermogenic substance and an adrenal support substance

6,123,947 Herbal composition and treatment methods

6,024,984 Composition containing an extract from

muirapuama

root and plant worm extract

6,007,813 Method and composition for treating ulcers and secretion of gastric acid

5,997,875 Herbal composition and treatment methods

5,939,072 Herbal composition and method of treating viral infection of the liver

5,916,555 Pharmaceutical composition for treatment of diabetes

5,744,187 Nutritional powder composition

5,603,937 Immune-enhancing food comprising *isaria* type insect raised fungus (*Cordyceps japonensis*) as a main ingredient

5,585,101 Method to improve performance during exercise using the *ciwujia* plant

5,582,828 Active fractions of *Cordyceps sinensis* and method of isolation thereof

Bio-pesticide

6,280,723 Methods and materials for control of termites

Согласно данных Европейского патентного бюро было выдано 34 патента на применение кордицепса для оздоровления и 36 по способам культивации (Data from the European Patent Office (EPO). Можете также обратиться по электронному адресу [the esp@cenet database](mailto:esp@cenet.database) за более полной информацией):

Culture/Production

WO9921961 Process for making and uses of Cordyceps fermentation products

WO0166692 The device for cultivating Cordyceps sinensis and method for cultivating it and the uses thereof

US6271003 Method for identifying Cordyceps sinensis

US6251606 Gene sequence and method for distinguishing Cordyceps sinensis

KR270504 A vessel for culturing Cordyceps militaris and cultivation method of thereof

KR232710 A cultivation method for Cordyceps militaris

KR199970Y Cordyceps growing board

JP9047149 Artificial cultivation of fruitbody of Cordyceps sinensis (Berk) Sacc.

JP63209579 Cultivation of Cordyceps sinensis Sacc.

JP6233627 Method for artificial mass cultivation of Cordyceps sinensis Sacc. of imperfect and perfect stage

JP55026808 Artificial cultivation of Cordyceps

JP2001069850 Cultivaton of Cordyceps sinensis Sacc.

JP11103666 Culture of Cordyceps sinensis Sacc.

CN1316509 Industrial cultivation of Cordyceps sinensis sprocarp

CN 1298941 Process for culturing sporophores of cordyceps and its application

CN1298742 Process for purifying cordyceps extract

CN1298024 Method of identifying gene sequence of

cordyceps

CN1297997 Culture process of Northern cordyceps

sporophore

CN1297995 Production process of chromium-rich cordyceps

mycelium

CN1297774 Extraction of effective component in Northern cordyceps producing matrix

CN1294133 Process for extracting cordycepin and its preparation

CN 1288054 Commercial production method for producing silkworm.chrysalis Chinese caterpillar fungus

CN1274751 Artificial culture of Jiuzhou caterpillar fungus and the application of its sporophore

CN 1274006 Method for artificially cultivating cordyceps

CN1176107 Inoculum for cordyceps

CN1167825 Method for artificial culture of cordyceps,e.g.

Cordyceps mititaris

CN 1094091 Breeding method for pupa cordyceps

CN 1092105 Method for artificial culture of cordyceps

KR201052 The method for culturing Cordyceps

KR201051 The method for culturing Cordyceps

KR199920 The method of culturing Cordyceps

KR239211 A Cultivation of Cordyceps militaris using silkworms

CN1256859 Method for cultivating Cordyceps sinensis

CN1274010 Characteristic nucleotide sequence and method for discriminating cordyceps

CN1271776 Process for identifying cordyceps Dietary

Supplements

CN1315138 Cordyceps coffee and its preparing process

CN1313118 Hypoglycemic capsule

CN1309999 Yiyuansan powder as one orally taken medicine for treating liver cancer and its preparation

CN1308878 Instant compound cordyceps tea and its

preparing process

CN1307892 Malignant tumor treating medicine

CN1307882 Hemopathy treating medicine

CN1306082 Process for preparing drinking wine from cordyceps mycelium filtrate by deep fermentation

CN1305823 Immunoregulator for preventing and treating AIDS

CN1304995 Process for culturing cordyceps with domestic silkworm

CN1304696 Se-enriched C. militaris dumpling & preparation

CN1304695 Se-enriched C. militaris soup & its preparation

CN1304693 Se-enriched C. militaris fish & its preparation

CN1304692 Se-enriched C. militaris fowl & its preparation

CN1304690 Se-enriched C. militaris meat & its preparation

CN1304688 Se-enriched C. militaris powder & its preparation

CN1304687 Se-enriched C. militaris tea & its preparation

CN1304681 Se-enriched C. militaris juice & its preparation

CN1304677 Se-enriched C. militaris gruel & its preparation

CN1304676 Se-enriched C. militaris noodles & its preparation

CN1304663 Canned Se-enriched C. militaris and its preparing process

CN 1302902 Process for preparing activated polyose by biologic technique and its product

CN1301564 Cordyceps medicinal composition and its preparing method

CN1293967 Medicine for treating chronic nephrosis and renal failure and its preparing process

CN1293054 Medicine for treating hepatism and its preparing process

CN1287803 Nutrient health-care food with function of slowdown senility

CN1286923 Health tea and its production process
CN1286051 Cordyceps-lucid ganoderma tea
CN1285400 White cordycepin and productive technology thereof

CN1283690 Variant cordyceps strain and process for preparing its health-care medicines

CN1275403 Method for preparation of fungus powder medicine of artificial cultivated cordyceps

CN1274747 Method of making Cordyceps sinensis wine with filtrate of Cordyceps sinensis mycelium

CN1271603 Health-care cordyceps-pollen food and its preparing process

CN1243678 Technology for producing instant food by fungus cultivation

CN1116061 Making method for medicated food of Chinese caterpillar fungus chicken.

Медицинское применение кордицепса Тонизирующие и сердечно-сосудистые эффекты

Еще в китайских манускриптах сообщалось о превосходстве кордицепса над женьшенем в тонизирующем воздействии. Яркий пример легкоатлетов показал увеличение выносливости, силы и эффективности энергообмена. В экспериментах установлено активация синтеза АТФ в клетках мускулов и печени, увеличение эффективности использования кислорода, улучшение циркуляции, доставки кислорода и питательных веществ к тканям. Многие эффекты кордицепса обязаны аденозину. Этот ингредиент давно известен как регулятор тонуса сосудов, гладкой мускулатуры, роста нервных клеток. Действительно, при использовании кордицепса возрастает приток крови по коронарным сосудам к сердцу (чем уменьшается риск

развития ишемической болезни сердца и острого инфаркта), по сосудам мозга (улучшается память, мышление, уменьшается риск ишемического инсульта), по периферическим сосудам (лечение атеросклероза, васкулитов, диабетических осложнений). В опытах на животных достоверно установлено дилатация (расслабление) аорты и бедренной артерии на фоне применения экстракта кордицепса - вот где потенциал в лечении ишемии конечностей, которые сегодня являются основной причиной инвалидизации мужчин (высока частота ампутаций). Кто не помнит неприятного чувства холодных стоп и кистей рук. У некоторых это чувство почти постоянно, а с возрастом становятся обязательной характерной чертой. Врачи даже не берут во внимание таких «обычных» жалоб, а молодым пациентам помочь ничем не могут. Именно в таких случаях на Востоке применяют кордицепс.

Релаксацию аорты *in vitro* наблюдал Tsunoо в 1995г., значительное снижение кровяного давления в конечностях собак - даже до 45%, Feng доказал в 1987 г.

Особенно заинтересовывают результаты экспериментом этого ученого по снижению резистентности коронарных сосудов на 49% и давления в их просвете на 116% после внутривенного введения экстракта мицелия кордицепса, что привело к усилению кровотока в этих сосудах на 35% за 1 минуту (максимум увеличения - на 100%). Резистентность церебральных сосудов снижалась в основном на 75%, (Feng et al., 1987).

Врачам известно, что нарушение микроциркуляции связано со слабостью сердечной деятельности и увеличением свертывания крови в просвете сосудов. Используя больше здоровую логику, чем научный подход врачи интуитивно назначали раствор АТФ при сердечной недостаточности (кратковременное действия, которое они получали, объяснялось быстрым распадом молекул АТФ - на протяжении

десятков секунд, а сам эффект - наличием аденозина в составе АТФ).

Chen в 1995 году исследовал экстракт кордицепса на 34 больных с хронической сердечной недостаточностью, сравнивая с помощью эхо-кардиографии их сердечный выброс с контрольной группой (30 пациентов, что получали обычное лечение). Оказалось, что у получающих кордицепс сердечный выброс увеличился на 60%, а в контроле - только на 25%.

Экстракт кордицепса превосходит и современные антиагреганты, которые считаются перспективными и патогенетически обусловленными средствами лечения «убийцы №1» - ишемической болезни сердца (ИБС).

Che and Lin в 1996г. провели 2-месячное контролируемое клиническое исследование на 20 пациентах с ИБС, сравнивая действие экстракта кордицепса (3 г в сутки) и Персантина (дипиридамола, 150 мг в сутки, Boehringer Ingelheim, Германия). Кроме значительного снижения общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП, у 87-90% пациентов с кордицепсом в листке назначений установили клиническое улучшение - уменьшение боли в грудной клетке и сердцебиения. У большинства (65%) пациентов улучшение задокументировано на ЭКГ (в контроле - у 55%). Более того, значительно снизилась вязкость крови и уровень фибриногена, что уменьшало угрозу инфаркта миокарда. Последнее очень важно, чтобы просто принимать на веру, поэтому демонстрируем еще 3 исследования прямого влияния кордицепса на свертывание крови и защиту миокарда от ишемии. Lou (1986) установил угнетение агрегации тромбоцитов на коллагене и АДФ при добавлении экстракта кордицепса.

Zhao (1991) доказал снижение агрегации тромбоцитов на 51-71% на оголенной стенке аорты кроликов при внутривенном введении экстракта кордицепса.

Ферментированный экстракт кордицепса проявлял за-

щитный эффект при ишемии миокарда, вызванной в/в введением питуитрина, тироксина и норадреналина. На ЭКГ зафиксированы значительно меньшие изменения зубца Q, ниже были подъемы зубца T и сегмента S-T (Lou, 1986).

Таким образом, по инструментальным данным кордицепс может защищать сердце от острого инфаркта миокарда, вызванного стрессом.

Это подтверждает опубликованное в 1998 г. исследование Zhu, в котором установлено значительное снижение потребности миокарда в кислороде под влиянием кордицепса и общее антиишемическое действие последнего.

Гепатопротектор

Улучшение энергетических запасов в печени частично объясняется усилением кровотока, что имеет чрезвычайно важное значение при хронических гепатитах и их следствиях - циррозах печени. Именно нарушения сосудистой сети в печени провоцирует образования рубцовой ткани в цирротических узлах.

Другим полезным компонентом действия кордицепса является нормализация печеночных функций при такой тяжелой патологии как хронический вирусный гепатит.

В исследовании 33 пациентов (у 8 из них установлен цирроз печени) после 3-месячного лечения кордицепсом констатировано следующее:

- достоверное восстановление белок-синтезирующей функции (возрастание альбумина на 20% и снижение гамма-глобулинов на 29%, у трети пациентов нормализовалась тимоловая проба),

- возвращение к норме активности печеночных ферментов - трансаминаз, которые возрастают при повреждении клеток печени, инфицированных вирусом (Zhou et al., 1990).

В другом открытом клиническом исследовании приняло участие 70 больных с диагнозом «цирроз печени вследствие хронического гепатита В». У 68% пациентов улучшилась тимоловая проба, глобулин/альбуминовый коэффициент и уровень сывороточной глутамат-пируват-трансаминазы (Yang, 1994).

Давно известное тонизирующее влияние кордицепса наконец смогли объяснить с биохимической точки зрения после изучения эффекта кордицепса на состояние клеток печени. Оказалось, что внутриклеточные запасы АТФ в гепатоцитах через 3 недели приема кордицепса значительно превышают неорганический фосфат. Благодаря этому возрос энергетический потенциал клеток, увеличилась стойкость к стрессам, повысилась выносливость и работоспособность. При этом не было обнаружено никаких признаков внутриклеточного ацидоза, воспаления, жирового перерождения, фиброза или некроза печеночных клеток (Manabe 1996). Именно эти свойства убеждают тысячи спортсменов применять сегодня безопасный «допинг» - кордицепс. Без влияния на вирус и коррекции иммунитета невозможно достичь успеха в лечении вирусного гепатита В.

Противомикробные свойства

Полисахариды кордицепса активируют макрофаги, увеличивая их активность, синтез ИЛ-1, ФНО и ИФН-гамма. Эти сигнальные молекулы увеличивают количество лимфоцитов крови, их активность, стимулируют НК-клетки (естественные киллеры), которые самостоятельно уничтожают инфицированные и онкологические клетки. Интересно, что в такой ситуации не наблюдается «войны» иммунных клеток против собственной печени, инфицированной вирусом гепатита В. Ученые объясняют это не бездумным стимулирующим действием, а скорее

модулирующим воздействием кордицепса на иммунную систему. Там, где необходима активация (уничтожение вируса), некоторые звенья стимулируются, а где следует ограничить разрушение собственных клеток, включаются предохраняющие механизмы.

В книге «Кордицепс. Китайский целебный гриб» "(Georges Halpern, MD, PH.D in "Cordyceps, China's Healing Mushroom" 1999, Avery Publishing Group, New York) приведены многочисленные иммуностимулирующие свойства этого средства: увеличение числа лейкоцитов, Т-хелперов, НК-клеток, макрофагов, что проявляется усилением клеточного иммунитета против инфекций, особенно вирусных и грибковых (еще в 1977 году в журнале «Архив микробиологии» была опубликована статья о противогрибковой антибиотике офиикордине, выделенном из кордицепса (Kneifel H., Arch Microbiol 1977 May 13; 113(1-2): 121-30). Сегодня проходит испытание соединения кордицепсин-холестерин, которое в 1000 раз сильнее за сам кордицепс уменьшает способность вируса ВИЧ образовывать синцитии между множеством (до 500 клеток) Т-хелперов в организме человека. Такие структуры выборочно нейтрализуют самое ценное - регуляторные клетки иммунной системы, что провоцирует хаос, неконтрольную активацию и истощение иммунитета - СПИД (<http://www.planetherbs.com/discus/messages/59/274.html>).

В 2001 году появилось 2 сообщения об обнаружении противомаларийных веществ в кордицепсе. Выделенные биоксантрацены и кордипиридоны обладали не только противомаларийными, но и цитотоксическими свойствами, что возможно имеет значение в противоопухолевом применении кордицепса (Jaturapat A., 2001, Isaka M, 2001).

Протектор системы крови и кроветворения

Тормозящее влияние кордицепса на развитие злокачественных заболеваний крови (лейкозов), защитное воздействие на здоровые клетки крови, усиление иммунной борьбы с болезнью было пристально исследовано и детально проверено на мышах. Важно при лечении болезней крови сохранить жизнеспособность и усилить размножение стволовых клеток красного костного мозга при максимальном уничтожении злокачественных клеток, расположенных там же. Все известные на сегодня химиопрепараты повреждают оба типа клеток, лишь с различной силой. Оказалось, что кордицепс стимулирует эритроидный и фибробластный ростки в красном костном мозге, защищает естественные киллеры (которые как раз уничтожают злокачественные клетки крови) от химиопрепарата циклофосфида, во время химиотерапии в 4 раза усиливает активность макрофагов по сравнению с контролем (без кордицепса)(Yamaguchi, 1990).

При кормлении мышей кордицепсом на протяжении 1 недели исследователи из Кореи отметили стимуляцию клеток красного костного мозга в 1,9 раза и увеличение факторов роста гранулоцитов и моноцитов в 1,8 раза, а также ИЛ-6 в 2,2 раза в лимфатической системе кишечника и Пейеровых бляшках (Koh JH., 2002).

Таким образом, с применением кордицепса достигается почти удвоение продукции нормальных клеток крови в красном костном мозге и Пейеровых бляшках кишечника. Как работают эти клетки в тканях на фоне приема кордицепса? В печени крыс после 25 дней кормления этим грибом японские ученые установили значительную активацию макрофагов - клеток Купфера, которые владеют способностью захватывать из крови иммунные комплексы и метастазы опухолей (Nakamura K., 1999).

Иммуномодулятор

«Умное» влияние кордицепса на иммунную систему наблюдали ученые из Шанхая еще в 1992 году. Они применяли мицелий кордицепса у 65 больных с циррозом печени вследствие гепатита В и отметили снижение киллерной активности и чрезмерной стимуляции гуморального иммунитета (уменьшилось количество Т8, уровни Ig G, А и ЦИК), восстановился до нормы уровень комплемента - комплекса из 18 защитных белков крови, которые участвуют в защите от микробов, аллергических реакциях, воспалении. Они исчерпываются при хроническом вирусном воспалении в печени, ибо циркулируют в крови в составе ЦИК - комплексе вирус-антитело-комплемент (Zhong, 1992).

Благодаря модуляции иммунного ответа кордицепс активно применяется при иммунном повреждении почек. Трудное для лечения заболевание СКВ (системная красная волчанка) проявляется не только повреждениями кожи, сердца, легких, но и почек - иммунные комплексы (ЦИК), несущие антитела к собственной ДНК, оседают на сосудистых клубочках почек, нарушая фильтрацию. Заблокированные большими белковыми молекулами, клубочковые капилляры разрушаются, в капсулах клубочков накапливаются иммунные комплексы, чувствительные мезангиальные клетки стараются поглотить их - размножаются и склерозируются, этим довершая картину тяжелого волчаночного нефрита - сморщенная почка. До сегодня традиционная западная медицина могла помочь, лишь парализовав иммунную систему гормональными средствами с целью приостановить синтез антител к собственной ДНК.

Из китайской медицины пришел кордицепс, который через иммуномодуляцию угнетает аутоиммунные процессы и размножение мезангиальных клеток, чем защищает почечные фильтры.

Снижение аутоантител к ДНК зафиксировано в 3 экспе-

риментальных исследованиях на животных (Chen JR, 1993, Fu T, 2001, Zhao-Long W, 2000) и на культуре почечных клеток человека (Yang LY, 1999). Кроме снижения аутоиммунного повреждения тканей доказано улучшение функций почек (уменьшение потери белка с мочой) за счет эффекта, который дает шанс многим больным с коллагенозами: мезангиальные клетки под влиянием кордицепса прекращали размножение, оставляя капсулу клубочка свободной для процесса фильтрации. До этого времени такие больные гибли от почечной недостаточности, или искали спасения с помощью пересадки почек. Однако пока в организме происходит разрушительная борьба против собственных тканей, никто и не подумает про пересадку еще и чужеродного органа. Если кордицепс угнетает аутоиммунный процесс, модулирует иммунный ответ, то как бы он влиял на трансплантированную почку, ведь традиционно реципиенты почки пожизненно принимают лекарства для угнетения иммунной системы? Насколько большим был восторг ученых, когда они установили, что липидная составляющая кордицепса (эрголовые производные) тормозит активность НК-клеток и образование ФНО, чем значительно удлиняет жизнь трансплантата (Ку, 1996), даже эффективнее, чем стандартные средства - кортикостероидные гормоны и циклоспорин. Причем не наблюдалось никаких инфекционных осложнений, которые часто сопровождают применение двух последних средства. Не наблюдалось никаких органических повреждений тимуса, почек, печени и селезенки (Zhang, 1990).

Нефропротектор

Кордицепс издавна считался нефропротектором - средством, защищающим и восстанавливающим почки, которого в западной медицине до сегодняшнего дня не изобретено. У пациентов с почечной недостаточностью на фоне приема

кордицепса установлено резкое улучшение функции почек (снижался азот и креатинин крови, возрастал уровень гемоглобина) и общего состояния (уменьшались отеки и повышенное артериальное давление). Ученые подтвердили, что кордицепс увеличивал синтез ДНК в клетках почечных канальцев, стимулируя их регенерацию, что проявлялось уменьшением потери белка с мочой. Кордицепс защищал почки от острого некроза канальцев, увеличивая стойкость к гипоксии (при стрессе почечные артерии спазмируют, уменьшая приток кислорода к почкам, при затяжном стрессе, травме, кровотечении почечные канальцы могут омертветь - один из механизмов острой почечной недостаточности).

Степень тяжести многих коллагенозов определяется именно поражением почек. Для некоторых аутоиммунных процессов почечные проявления - единственные. Так, нефропатия Бергера характеризуется отложением иммунных депозитов, состоящих из антител класса Ig A в почечных клубочках. До нынешнего дня лечения ее не разработано. В исследовании влияния кордицепса установлено его защитную роль для почек при данном заболевании(Lin, 1996).

Китайцы издавна применяли кордицепс при тяжелых заболеваниях почек: хронических нефритах, почечных дисфункциях и недостаточности, хроническом пиелонефрите и нефротическом синдроме. Современная доказательная медицина убеждается в целесообразности такого лечения. Cheng (1992) на модели крыс с ХПН после 4 месяцев кормления кордицепсом установил значительное уменьшение смертности подопытных животных, связывая это с улучшением почечных показателей(снижение остаточного азота крови на 25%, креатинина на 56%, увеличение уровня гемоглобина на 13%). Параллельно улучшались показатели клеточного иммунитета (уровень трансформации селезеночных лимфоцитов, возрастание ИЛ-2 на 78%, и экспрес-

сии его рецепторов на лимфоцитах на 21%). Еще раньше (Chen, 1986) на 30 пациентах были получены позитивные результаты при ХПН и приеме кордицепса в дозе 6 г в сутки на протяжении 1 месяца, а потом Jiang and Gao (1995) подтвердили не только позитивные изменения лабораторных показателей (уменьшение протеинурии, усиление активности СОД, которая мощно ингибирует перекисное окисление липидов), но и клиническое улучшение - снижение артериального давления на 15%, которое является интегральным клиническим показателем состояния почек. Guan (1992) и Chen (1984) тесно привязывали улучшение почечных функций к позитивным влияниям кордицепса на субпопуляции Т-лимфоцитов. Это свойство кордицепса имеет бесценное значение для реципиентов почек, которые обязаны пожизненно принимать химиопрепараты-иммунодепрессанты. Но что делать, когда сами эти препараты вызывают токсические реакции? У 7 пациентов после трансплантации почки на фоне азатиоприна развилась лейкопения, в связи с чем, препарат был заменен преднизолоном с циклоспорином и одновременно был назначен мицелий кордицепса. Число лейкоцитов у этих пациентов быстро восстановилось (Yu, 1994). Циклоспорин - один из лучших иммунодепрессантов, применяемых после трансплантации почек, но он же способен повреждать почечную ткань. Логически было бы исследовать возможность его применения одновременно с нефропротектором. В плацебо-контроллированное исследование включили 69 реципиентов почек, которые принимали циклоспорин в дозе 5 мг/кг/сут. Через 3 мес. после операции им был назначен экстракт кордицепса в дозе 3 г/сут на протяжении 15 дней (Xu, 1995), по истечению которых оказалось, что все почечные показатели (остаточный азот, креатинин, N -ацетил-глюкоз-аминидаза) в группе, принимавшей кордицепс, значительно улучшились по сравнению с контрольной группой. Это свидетельствует о защите почек

кордицепсом от повреждающего влияния циклоспорина при сохранении его иммунокорректирующего действия у реципиентов донорской почки.

Смоделированное на крысах поражение почек циклоспорином (30 мг/кг на протяжении 30 дней) удавалось нивелировать (значительно уменьшить) добавлением естественного кордицепса (0,5 г/кг на протяжении 8-10 недель). Это проявлялось снижением уровня остаточного азота на 19-39%, редукцией картины хронического нефрита (уменьшением интерстициального отека, кровоизлияний, фиброза, денатурации и некроза канальцев по результатам патогистологического исследования) (Zhao and Li, 1993). Эти экспериментальные данные полностью совпадали с клиническими результатами у 30 реципиентов почки, получавших циклоспорин в дозе 5 мг/кг/сут. Добавление к нему кордицепса приводило к улучшению функций почек по сравнению с применением самого циклоспорина (Xu, 1995).

Наиболее демонстративными и достоверными были исследования, которые подтвердили почетное название нефропротектора для кордицепса при повреждении аминокликозидами. Каждому врачу известна токсичность на почки антибиотиков этого класса (гентамицина, канамицина, стрептомицина, амикацина), однако при некоторых заболеваниях (туберкулез, легочные и кишечные инфекции) их применять необходимо, контролируя наносимый почкам урон. Параллельное применение кордицепса почти полностью предохраняло почки от токсичности этих антибиотиков. При этом установили, что кордицепс защищал основной насосный механизм, поддерживающий ионный потенциал клеток в почках - Na-K-АТФ-азу. Известно, что нарушение целостности клеточной стенки ведет к выравниванию концентраций ионов Na и K внутри клетки и снаружи, что приводит к ее гибели.

В исследованиях на крысах установлено, что

гентамицин токсически влияет на клетки канальцев, задерживающих в организме полезные вещества. Повреждающее действие на эти клетки оценивают по уровню Na в моче, который не смог ими всосаться, и ферментом NAG (N-ацетил-глюкоз-аминидазой), что попадает в мочу при разрушении канальцевых клеток. Так вот, на фоне применения кордицепса уровень NAG в моче был значительно меньше, чем в контрольной группе - на 61%, а Na - в 2,7 раза(!) (Zheng, 1994). Кордицепс не только предупреждает разрушение почечных клеток, но и усиливает их регенерацию (по данным микроскопического исследования) и пролиферацию (по накоплению радиоактивной метки). На фоне кормления крыс кордицепсом (в дозе 1 г в сутки на протяжении 7 дней) отмечено значительно меньшую повреждающую способность гентамицина (лучшие биохимические и гистологические данные, почти удвоенная активность Na-K-АТФ-азы, что свидетельствует об эффективной работе почечных клеток). Аналогичные результаты получены от применения кордицепса параллельно с канамицином (Zheng, 1992) и амикацином (Bao et al., 1991). Блестящие успехи кордицепса сравнивали с последними достижениями фармакологического обеспечения (Vi, 1994): 28 пациентов с гентамициновой нефропатией получали на протяжении 6 дней комплекс медикаментов - АТФ, коэнзим А, цитохром С, а другие 29 пациентов с такой же патологией - кордицепс (в дозе 4,5 г в сутки 6 дней). Среди принимающих кордицепс значительно чаще наблюдалось клиническое улучшение (89% против 45%). В этой группе для нормализации анализов мочи нужно было значительно меньше времени (в среднем 3,8 дня), чем в группе леченных медикаментами (в среднем 6,9 дней).

Кордицепс против аритмий

Стабилизация клеток, их ионных насосов объясняет эффективность кордицепса при аритмиях - хаотических нарушениях регулярности сердечных сокращений. Добавим уже известное влияние аденозина, уменьшающего выделение медиаторов (сигнальных веществ) через рецепторы, что расслабляет гладкомышечные стенки артерий и дыхательных путей, увеличивая доступ кислорода.

Достаточно высокая эффективность лечения аритмий кордицепсом (в пределах от 75% до 88%, Tang and Jiang, 1994; Li, 1985; Liu, 1990; Xu and Zheng, 1994; Yan, 1992) вызывала сомнения у некоторых ученых, поэтому нужны были клинические исследования. В 1994 году в открытое клиническое исследование были включены 38 пациентов преклонного возраста с неподдающимися лечению аритмиями на почве различных сердечных заболеваний (Tang and Jiang, 1994). После 3 месяцев приема кордицепса (по 3 г в сутки) с помощью ЭКГ оценивали процент эффективности лечения: при наджелудочковой аритмии успех лечения наблюдался у 83% (среди 24 пациентов), при желудочковой аритмии - у 80% (из 10), при полной блокаде правой ножки пучка Гисса - у 75% (из 4 больных). Таким образом, общий показатель эффективности составил 81,6% (у 31 из 34 пациентов достигнуто полное или частичное восстановление нормальной картины при ЭКГ-обследовании). Важным итогом исследования явилась констатация того факта, что кордицепс был эффективен не только при тахиаритмиях, но и при брадиаритмиях (замедлении ритма и выпадении целых электрических циклов сердца). Выраженность лечебного воздействия прямо зависела от длительности применения кордицепса.

Чтобы отсеять неточности, субъективную оценку результатов исследований, согласно последним научным принципам выполнено рандомизированное, двойное слепое,

плацебо контролируемое исследование с участием 20 пациентов с преждевременным сокращением предсердий и желудочков (Xu and Zheng, 1994). При патологии предсердий кордицепс (в дозе 3 г в сутки на протяжении 8 недель) проявил эффективность у 82,4% больных, а желудочков - у 84,6%, тогда как при традиционном лечении эффект, соответственно, составлял 22,2% и 10%.

Средство против бронхиальной астмы и болезней легких

Снижение тонуса бронхов кордицепсом дает поразительный эффект при бронхиальной астме и хроническом бронхите. Следует добавить, что этот гриб усиливает образование жидкой мокроты в бронхах и уменьшает кашлевой рефлекс наравне с кодеином. Эффективность лечения обострений бронхиальной астмы с применением кордицепса возрастает в 2 раза по сравнению с контролем (на протяжении 5 дней против 9 при традиционном лечении).

В экспериментальных исследованиях удалось установить механизмы, на которые влияет кордицепс при лечении различных заболеваний легких. Одноразовая высокая доза экстракта мицелия кордицепса вызывала у подопытных крыс усиление секреции мокроты на 114%-197% с пиковой секрецией через 2 часа после введения кордицепса. Экстракт естественного кордицепса оказывал еще больший эффект- 141-251%. Возможность проникновения антибиотика в ткань легких оценивали по попаданию красителя фенолового красного в мокроту. Даже значительно меньшие дозы кордицепса вызывали мощное (на 61-66%) усиление проникновения красителя в просвет трахеи. Это чрезвычайно важно для совместного применения кордицепса и антибиотиков при лечении легочных инфекций (Wang and Zhao, 1987). Кроме того, у 2/3 животных кордицепс продолжал

латентный период возникновения кашля в 5 раз, уменьшая непродуктивный истощающий кашель равно как кодеин в дозе 60 мг/кг.

В лечении аллергической БА очень важно снять приступ спазма гладкой мускулатуры бронхов и уменьшить влияние главного аллергического медиатора - гистамина. Wan F. в опытах на изолированной трахее морской свинки продемонстрировал увеличение в 7,5 раза длины трахеи обработанной гистамином и экстрактом кордицепса по сравнению с самим гистамином. Было установлено (Wang and Zhao, 1987), что кордицепс увеличивает в 5 раз время до начала приступа БА после введения ацетилхолина.

Целый ряд клинических исследований подтвердили высокую эффективность кордицепса в лечении заболеваний человека (таб. 1) (Han, 1995).

Таб.1

	Суточная доза кордицепса, г	Время лечения, нед	Количество включенных пациентов	Количество эффективно леченных пациентов	% эффективности лечения
Han (1995)	3	12	100	92	92%
Qu. (1995)	3	4	30	26	87%
Zheng and Deng(1995)	3	4	20	17	85%
Yang (1985)	4,5	4	27	21	78%
Zheng (1985)	4,5	4	20	18	90%

Тут следует указать, при каких видах легочных заболеваний эти исследователи добились таких чудесных результатов. Нап набрал самую многочисленную группу больных с диагнозом хронический бронхит, БА и

хроническое легочное сердце. QU занимался лечением различных респираторных заболеваний, Zheng i Deng, Yang, Zheng лечили бронхит и БА.

Очень тяжело поддается лечению хроническое легочное сердце. Это состояние перегрузки правых отделов сердца, возникающее при тяжелых нарушениях в легких, уже не способных пропускать надлежащего объема крови, и эта кровь создает повышенное давление в сердце. У таких людей нарушена переносимость обычных физических нагрузок, появляется удушье, кашель и потом - сердечная недостаточность с асцитом и отеками. Традиционная западная медицина может помочь, только сгущая кровь мочегонными средствами. Применяя 4,5 г кордицепса в сутки, за 1 месяц удалось добиться значительного улучшения состояния здоровья 80 пациентов (таб. 2) (Lei and Wang, 1995) по следующим показателям:

Таб.2

	% эффективности среди 50 пациентов, получавших кордицепс	% эффективности среди 30 пациентов, получавших обычное лечение
Укорочение время выдоха	90	67
Кашель и отхождение мокроты	92	60
Сон	96	70
Эмоционально-психическое состояние	92	60
Функции легких	96	53
Функции сердца	92	60
Суммарная эффективность	92	61,5

Афродизиак

Одним из объяснений чудо-эффекта гриба при БА является его влияние на синтез стероидов. В случае с легкоатлетами было доказано, что эффект кордицепса равный анаболикам - аналогам мужских половых гормонов. Действительно синтез этих гормонов с приемом кордицепса значительно возрастает, и одновременно стимулируется синтез кортикостероидов - гормонов адаптации и стресса. Последние владеют мощным противовоспалительным действием и быстро приостанавливают приступы БА и других аллергических состояний (лечебная роль кордицепса при аллергиях). Мощный всплеск анаболических гормонов, особенно тестостерона - мужского полового гормона, издавна использовался для усиления полового влечения с помощью кордицепса. При его применении возрастала масса мужских половых органов, улучшалось качество сперматозоидов (имеет большое значение в лечении мужского бесплодия). Действие аденозина кордицепса проявляется в расширении пещеристых тел пениса, улучшении их кровенаполнения, что усиливает эрекцию (кордицепс - «восточная виагра»). Приток крови к половым органам наблюдается и у женщин, увеличивая половое желание, интенсивность ощущений и удовлетворение от полового акта. Кордицепс - афродизиак для обоих полов.

Чуть ли не наибольший интерес вызывают лечебные свойства кордицепса при половых расстройствах у мужчин и женщин. Было проведено 8 клинических исследований у больных с импотенцией, снижением либидо, преждевременной эякуляцией у мужчин, гипоменореях у женщин, а также при снижении количества сперматозоидов и патологических изменениях их. Кстати, 3 исследования были двойными слепыми плацебо контролируемыми и рандомизированными, то есть организованными по последнему слову доказательной медицины. Участие в исследованиях

приняли 1 078 пациентов, которые получали одинаковую терапию - кордицепс в дозе 1 г в сутки на протяжении 40 дней. Приятно удивило, что во всех исследованиях были получены практически одинаковые результаты - улучшение наступало у 64-66% больных, тогда как в группе с обычным, традиционным лечением - у 23-25%. У трети пациентов, даже в пожилом возрасте, возобновлялась половая жизнь. Лабораторные анализы показали повышение уровня половых гормонов, увеличение числа сперматозоидов на 33-53% и снижение количества деформированных мужских половых клеток на 50-70%. Поразительными оказались результаты среди женщин: в контрольной группе с обычным лечением врачи не отметили ни одного позитивного результата, тогда как на фоне применения кордицепса либидо возрастало у 86%, а эффект при гипоплейкорее и меноксии наблюдался у 100% женщин.

Средство против старения и болезней XXI века

Каждое увеличение активности организма - физическое, сексуальное или психо-эмоциональное - сопровождается взрывом биохимических процессов с образованием высоко активных свободных кислородных радикалов. Молодой и здоровый организм использует их для борьбы с инфекцией, обновления клеток и для кислородного дыхания. Для этого постоянно накапливаются витамины С, Е, селен, синтезируется СОД (супероксиддисмутаза), каталаза, которые «ловят и гасят» искры биохимических реакций. При недостаточном питании или длительном стрессе эти защитные механизмы истощаются. Особенно драматически падает активность этих веществ с возрастом, когда усвоение и синтез их в организме несколько замедляется. Тогда и возникают серьезные заболевания, одним из компонентов которых является перекисное окисление липидов (ПОЛ): старение,

атеросклероз, рак. В западной медицине в таком случае применяют вышеперечисленные витамины, которые еще называют «ловушками радикалов». На Востоке же восстанавливают мощные ферментативные системы, которые работают на несколько порядков эффективнее: кордицепс достоверно увеличивает активность СОД - «фабрики по переработке» радикалов, снимающей нагрузку с витаминов С, Е, селена и восстанавливающей их активность.

Заметное увеличение активности СОД и как результат - снижение ПОЛ установили ученые при хронических обструктивных заболеваниях легких (Wang, 1995) и хронической почечной недостаточности (Jiang, Gao, 1995). Поразительных результатов достигли в лечении группы пациентов пожилого возраста (59 больных в возрасте 60-84 года) с помощью кордицепса в дозе 3 г в сутки на протяжении 3 месяцев. У них СОД эритроцитов восстановилась до нормы, характерной юношам 17-20 лет(!), аналогично изменился уровень малонового диальдегида (МДА) - показатель активности перекисных реакций в липидах. Клинические проявления старения у них тоже поразительно уменьшились: быстрая утомляемость - у 92% пациентов, постоянное ощущение мерзнущих конечностей - у 89%, головокружение - у 83%, амнезия (забывчивость) - у 26%, пониженное сексуальное влечение - у 14%, частое мочеиспускание ночью - у 59% пациентов. Эти данные были получены в четко организованном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании (Zhang, 1995; Zhu, 1998).

Борьба с атеросклерозом и сахарным диабетом

Повышение энергетических запасов клеток, ускорение процессов их построения и обновления, улучшение межклеточного взаимодействия и гормональных сигналов, приостановление старения и дегенерации - это механизмы

действия кордицепса. Не удивительно, что ему находится активное применение в лечении заболеваний, которые уносят наибольшее число жизней и тяжело поддаются лечению - атеросклероз (первое место в мире по смертности), рак (второе место) и сахарный диабет (третье место). При этих тяжелых процессах нарушается обмен жизненно важных веществ (жиров при атеросклерозе, сахаров при диабете, сигнальных молекул и генетического материала при раке) и повышается перекисное окисление липидов. Кордицепс может помочь остановить прогрессирование этих болезней века.

Возрастание уровня липидов, а особенно холестерина в крови, значительно повышает шансы заболеть атеросклерозом, поэтому было проведено мультицентрическое (принимали участие 9 больниц) плацебо контролируемое исследование по лечению 273 больных гиперлипидемией. Мицелий кордицепса применялся по 333 мг трижды в сутки на протяжении 4-8 недель. После окончания лечения уровень общего холестерина упал на 17%, триглицеридов - на 9%, а уровень «защитных» ЛПВП увеличился на 27% (Shao, 1990). В другом двойном слепом плацебо контролируемом исследовании, опубликованном в книге Georges Halpern, MD, Ph.D «Кордицепс: китайский целебный гриб» (Avery Publishing Group, New York, 1999) сообщается о 245 пациентах, у которых после 2 месяцев приема кордицепса в дозе 1 г в сутки общий холестерин снизился в среднем на 17,5% среди 61% больных (в контрольной группе снижение составило только 1,17%, и лишь среди 28,8% больных), «полезные» ЛПВП повысились на 27,19% у 76,2% пациентов.

При сахарном диабете кордицепс снижает уровень гликемии, повышает чувствительность тканей к инсулину, активизирует клетки печени для захвата избыточной глюкозы крови и накопления ее в виде гликогена (Kiho, 1996; Kiho, 1999; Balon, 2002). Выраженность действия кордицепса

сравнима с эффектом современного противодиабетического средства - метформина. Среди 29 диабетиков позитивный результат получен в 86,9% случаев после 2 месяцев приема кордицепса (<http://www.svmmcorp.com/info/cordyceps.htm>).

Рак и кордицепс

Проблема рака беспокоит человечество издавна, попытки лечения предпринимались еще древними врачами. Современная онкология предпочитает разрушение раковых клеток или задержку их роста различными средствами и на этом пути достигла значительных успехов - виртуозной хирургической техники, высокоточной лучевой терапии (иногда ее даже называют «лучевой хирургией»), более щадящей для здоровых тканей и эффективной химиотерапии, новых технических решений - лазеро- и криохирургии. Однако практически не разработанными остались методы восстановления противоопухолевого механизмом организма (успехи современной иммунотерапии и вакцин в онкологии все еще неубедительны). Видимо, в этой области можно многому поучиться у древневосточных эскулапов.

Влияние кордицепса при онкологических заболеваниях сложное, комплексное и поэтому чрезвычайно перспективное, ведь в современной онкологии доминирует принцип комбинированного и комплексного лечения (параллельного или поочередного применения различных методов). Кордицепс очень ценен и в профилактике рака, ведь он имеет следующие эффекты:

-тормозит ПОЛ (вначале онкозаболевания чаще всего именно активные радикалы повреждают клеточные мембраны и генетический материал),

-восстанавливает энергетический потенциал клеток за счет лучшего усвоения кислорода и синтеза АТФ (в злокачественных клетках используется простой бескислородный способ питания - гликолиз),

-усиливает клеточный иммунитет (макрофаги и естественные киллеры играют первую скрипку в противоопухолевой защите организма),

-обнаружены прямые противораковые вещества в кордицепсе, самостоятельно останавливающие рост онкоклеток.

В исследовании на мышах установлено достоверное угнетение роста опухоли - саркомы-180 и увеличение выживания мышей, а также угнетение роста и метастазирования рака легких Lewis. У подопытных животных удалось остановить истощение организма опухолью и достичь анаболического эффекта (Zhongguo, 1997). Японские ученые (Nakamura, 1999) изучали метастазирование в печень опухоли Lewis и меланомы B 16. На фоне приема кордицепса масса печени у крыс за счет отсутствия метастазов была значительно ниже, чем в контроле. Экстракт кордицепса оказывал сильное цитотоксическое действие против обоих видов исследуемых опухолей. Эти свойства некоторые авторы объясняют активацией клеточного иммунитета, макрофагов и НК-клеток. Еще в 1989 году ученые достигли 312%-го увеличения выживания мышей с асцитной карциномой Эрлиха при введении экстракта кордицепса. Эффект значительно уменьшался если у мышей предварительно уничтожали иммунные клетки путем облучения всего тела (Yoshida, 1989). Таким образом, действие кордицепса частично опосредуется иммунными клетками. Nakamura доказал увеличение скорости элиминации из крови коллоидного углерода печеночными макрофагами крыс, получавших кордицепс. По такому же принципу происходит элиминация и метастатических клеток активированными макрофагами печени на фоне приема кордицепса (Nakamura, 1999). Редукцию метастазов меланомы B 16 в легкие мышей и значительную активацию НК-клеток отметил китайский исследователь Хи. Кордицепс защищал НК-клетки от

повреждающего воздействия химиопрепарата циклофосфамида (Хи, 1992).

Опухоль вызывает нарушения иммунного ответа в организме и этим защищает себя от уничтожения. Так, сообщалось о драматическом угнетении хемотаксиса перитонеальных макрофагов у мышей с лимфомой. Введение же экстракта кордицепса повышало хемотаксис в 4 раза. Лечение лимфом циклофосфамидом также угнетало фагоцитарные свойства макрофагов, а на фоне приема экстракта кордицепса фагоцитоз восстанавливался до уровня выше, чем в норме (Yamaguchi, 1990). Очень интересным и перспективным свойством противоопухолевых веществ является способность не только останавливать рост раковых клеток, но и вызывать их созревание, дифференциацию и превращение в нормальные клетки с нормальными функциями. В культуре лейкозных клеток U 937 полисахаридная фракция экстракта кордицепса останавливала пролиферацию злокачественных клеток на 78-83%, эффект дифференциации в нормальные моноциты со свойственными им поверхностными антигенами достигался у 50% лейкемических клеток (Chen, 1997).

Существует много доказательств прямого противоопухолевого действия кордицепса. Еще в 1986 году, когда японские ученые изучали возможность с помощью кордицепса добиться угнетения роста саркомы-180 у мышей и продолжения выживания мышей с карциномой Эрлиха, они установили прямой цитотоксический эффект полисахаридов кордицепса на злокачественные клетки в пробирке (Ohmori, 1986). Прояснили механизм такого действия канадские ученые, обнаружившие в спиртовой вытяжке из кордицепса гликозилированные перекиси эргостерола, угнетавшие рост злокачественных клеток на 10-40% сильнее, чем негликозилированные (без углеводного компонента) (Vok, 1999).

Влияние кордицепса изучалось в опытах на различных

злокачественных клетках (K562, Jurkat, WM-1341, HL-60 and RPMI-8226) и эффект действительно достигался благодаря уникальному сочетанию углеводного компонента кордицепса с его гормоно-подобными стероловыми производными.

Очень важными в онкологии эффектами кордицепса являются его способности:

- восстанавливать количество эритроцитов и лейкоцитов после химиотерапии (Li, 1993),

- защищать клетки красного костного мозга (Koh, 2002), макрофаги и НК-клетки (Yamaguchi, 1990) от токсичного действия химиотерапии,

- восстанавливать клеточный и гуморальный иммунитет у онкологических больных (Ohmori, 1986; Xu, 1992; Zhu, 1998),

- активизировать функции печеночных клеток (Nakamura, 1999), выполняющих детоксикацию организма,

- улучшать функции почек и легких.

Это дает возможность полноценно применять весь арсенал противоопухолевых методов лечения, обосновано надеясь на активное участие в борьбе с раком защитных сил организма. Действительно, в открытых клинических исследованиях пациенты с различными видами раковых заболеваний отмечали субъективное улучшение после 2-месячного приема кордицепса в дозе 6 г в сутки. У них не наблюдалось падения числа лейкоцитов крови, а среди 50 больных раком легких уменьшение размеров опухоли после комбинации химиотерапии с экстрактом кордицепса наблюдалось у 46% больных, причем без падения уровня иммунных клеток крови (Zhu, 1998).

Даже в далеко зашедших стадиях рака кордицепс улучшает функции иммунных клеток (Zhou, Lin, 1995).

Среди 59 пациентов с запущенным раком легких эффект химио- и лучевого лечения на фоне применения кордицепса

(2-3 г в сутки) наблюдался у 95% пациентов, тогда как в контроле - у 65%. У большинства пациентов (85%) при этом были нормальными уровни лейкоцитов крови, а в контроле - только у 59% больных (Zhu, 1998).

В завершение следует сказать, что для широкого медицинского сообщества целебный гриб кордицепс только приоткрывает свои тайны. Но мощные профилактические, оздоровительные и тонизирующие свойства этого средства бесспорны, что дает возможность более широкого его применения уже в настоящее время.

Список использованной литературы

1. Bao, Z.D., Wu, Z.G. and Zheng, F. (1994). [Amelioration of aminoglycoside nephrotoxicity by *Cordyceps sinensis* in old patients]. Chinese Journal of Integrated Medicine 14: 259, 271-273.

2. Chamberlain, M. (1996). Ethnomycological experiences in South West china, Mycologist 10 (4): 173-176.

3. Chang, H.M. and But, P.P.H. (eds.) (1986). Pharmacology and Applications of Chinese Materia Medica, 1., Philadelphia, PA:World Scientific, pp. 410-413.

4. Chen, G. (1995). [Effects of JinShuiBao capsule on quality of life of patients with heart failure]. Journal of Administration of Traditional Chinese Medicine 5 (Suppl.): 40-43.

5. Chen, J.R., Yen, J.H., Lin, C.C. et-al. (1993). The effects of Chinese herbs on improving survival and inhibiting anti-ds DANN antibody production in lupus mice. American Journal of Chinese Medicine 21: 257-262.

6. Chen, S.Z. and Chu, J.Z. (1996). [NMR and IR studies on the characteriazation of cordycepin and 2'deoxyadenosine]. Zhongguo Kangshengsu Zaxhi 21:9-12.

7. Chen, Y.J., Shiao, M.S., Lee, S.S. et al. (1997). Effect of *Cordyceps sinensis* on the proliferation and differentiation of

human leukemic U937 cells. *Life Sciences* 60: 2349-2359.

8. Creadon, M. and Dam, J. (1996). Drink up. *Time* (August 19):55.

9. Furuya, T., Hirotani, M. and Matsuzawa, M. (1983). N⁶-(2-hydroxyethyl)adenosine, a biologically active compound from cultured mycelia of *Cordyceps* and *Isaria* species. *Phytochemistry* 22: 2509-2512.

10. Gong, M., Zhu, Q., Wang, T. et al. (1990). Molecular structure and immunoactivity of the polysaccharide from *Cordyceps sinensis*. *Shengwu Huaxue Zazhi* 6: 486-492, in: *Chemical Abstracts* CA114: 94819w.

11. Grey, P. and Barker, R. (1993). *Cordyceps* or plant eats animal! *The Victorian Naturalist* 110: 98-107.

12. Guan, Y.J., Hu, G., Hou, M. et al. (1992) [Effect of *Cordyceps sinensis* on T-lymphocyte subsets in chronic renal failure]. *Chinese Journal of Integrated Medicine* 12: 323, 338-339.

13. Guo, Y.Z. (1986). [Medicinal chemistry, pharmacology, and clinical applications of fermented mycelia of *Cordyceps sinensis* and JinShuBao capsule]. *Journal of Modern Diagnostics and Therapeutics* (1): 60-65.

14. Hammerschmidt, D.E. (1980). Szewan purpura. *New England Journal of Medicine* 302: 1191-1193.

15. Han, S.R. (1995). [Experiences in treating patients with chronic bronchitis and pulmonary diseases with Cs-4 capsules]. *Journal of Administration of Traditional Chinese Medicine* 5(Suppl.): 29-30.

16. Hollobaugh, J. (1993). A giant awakens. *Track and Field News* December: 4, 6, 24, 25, 53.

17. Huang, Q., Li, D., Liang, J. et al. (1991). [Weak polar chemical components in *Cordyceps*]. *Journal of Chinese Medical Materials* 14:33-34.

18. Huang, Y.M., Lu, J.B., Zhu, B.C. et al. (1987). [Toxicity study of *Cordyceps* mycelial fermentation B414]

Zhongchengyao (10): 24-25.

19. Ikumoto, T., Sasaki, S., Namba, H. et al. (1991). [Physiologically active compounds in the extracts from Tochukaso and cultured mycelial of *Cordyceps* and *Isaria*]. *Yakugaku Zasshi* 111:504-509.

20. Jiang, J.C. and Gao, Y.F. (1995). [Summary of treatment of 37 chronic renal dysfunction patients with JinShuiBao (Cs-4)]. *Journal of Administration of Traditional Chinese Medicine* 5(Suppl.): 23-24.

21. Jing, A.H., Tao, Q.P. and Zhang, Y.G. (1987). [Studies on Teratogenicity of mycelial powder of *Cephalosporium sinensis* and *Cordyceps*]. *Traditional Chinese Materia Medica* 18: 45.

22. Jones, K. (1997). *Cordyceps: Tonic Food of Ancient China*. Seattle, WA: Sylvan Press, Inc. Note: the mistake dosage cited (p.22) for a placebo-controlled clinical trial of *Cordyceps* in sexually hypofunctional patients in this publication is one-third the actual dosage.

23. Kadota, S., Shima, T. and Kikuchi, T. (1986). [Steroidal components of „I-Tiam-Hong" and *Cordyceps sinensis*. Separation and identification by high-performance liquid chromatography]. *Yakugaku Zasshi* 106: 1092-1097.

24. Kiho, T. and Ukai, S. (1995). Tochukaso (semotate and others). *Cordyceps* species. *Food Reviews International* 11: 231-234.

25. Kiho, T., Hui, J., Yamane, A. et al. (1993). Polysaccharides in fungi. XXXII Hypoglycemic activity and chemical properties of a polysaccharide from the cultural mycelium of *Cordyceps sinensis*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 16: 1291-1293.

26. Kiho, T., Tabata, H., Ukai, S. et al. (1986). A minor protein-containing galactomannan from a sodium carbonate extract of *Cordyceps sinensis*. *Carbohydrate Research* 156: 189-197.

27. Kiho, T., Yamane, A., Hui, J. et al. (1996). Polysaccharides in fungi. XXXVI. Hypoglycemic activity of a polysaccharide (CS-F30) from the cultural mycelium of *Cordyceps sinensis* and its effect on glucose metabolism in mouse liver. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 19: 294-296.
28. Kuo, Y.C., Tsai, W.J., Shiao, M.S. et al. (1996). *Cordyceps sinensis* as an immunomodulatory agent. *American Journal of Chinese Medicine* 24: 111-125.
29. Li, L.S. and Zheng, F. (1992). Clinical protection of aminoglycoside nephrotoxicity by *Cordyceps sinensis* (CS). *Journal of the American Society of Nephrology* 3: 726, abstract 24P.
30. Li, Y., Chen, G.Z. and Jiang, D.Z. (1993). Combined traditional Chinese and Western medicine: effect of *Cordyceps sinensis* on erythropoiesis in mouse bone marrow. *Chinese Medical Journal* 106:313-316.
31. Lin, C.Y., Shiao, M.S. and Whang, Z.N. (1996). Active fractions of *Cordyceps sinensis* and method of isolation thereof. United States Patent 5, 582, 828, December 10.
32. Liu, B. and Bau, Y.S. (1980). *Fungi Pharmacopoeia* (Sinica). Oakland, CA: The Kinoko Co. Pp. 14-21.
33. Lloyd, C.G. (1918). *Cordyceps sinensis*, from N- Gist Gee, China. *Mycological Notes* 54: 766-768.
34. Manabe, N., Sugimoto, M., Azuma, Y. et al. (1996). Effects of the mycelial extract of cultured *Cordyceps sinensis* on in vivo hepatic energy metabolism in the mouse. *Japanese Journal of Pharmacology* 70: 85-88.
35. Miyazaki, T., Oikawa, N. and Yamada, H. (1977). Studies on fungal polysaccharides XX. Galactomannan of *Cordyceps sinensis*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 25: 3324-3328.
36. Pegler, D.N., Yao, Y.J. and Li, Y. (1994). The Chinese „Caterpillar Fungus". *Mycologist* 8 (part 1): 3-5.

37. Qu, Z.Y., Song, K., Cai, W.L. et al. (1995). [Evaluation of therapeutic effect of JinShuiBao capsule for treatment of respiratory disease]. *Journal of Administration of Traditional Chinese Medicine (Special Issue)*: 29-30.

38. Shao, G., You, Z.H., Cu., X.C. et al. (1990). Treatment of hyperlipidemia with *Cordyceps sinensis*. A double-blind placebo control trial. *International Journal of Oriental Medicine* 15: 77-80.

39. Shiao, M.S., Lin, L.J., Lien, C.Y. et al., (1989). Natural products in *Cordyceps*. *Proceedings of the National Science Council, Republic of China* 13 (Part A): 382-387.

40. Shiao, M.S., Wang, Z.N., Lin, L.J. et al (1994). Profiles of Nucleosides and nitrogen bases in Chinese medicinal fungus *Cordyceps sinensis* and related species. *Botanical Bulletin of Academia Sinica* 35: 261-267.

41. Tao, Z.H. (1995). [From *Cordyceps sinensis*, better than *Cordyceps sinensis*]. *Journal of Administration of Traditional Chinese Medicine* 5 (Suppl.): 20-21.

42. Tian, J., Chen, X.M. and Li, L.S. (1991). Effects of *Cordyceps sinensis* on renal cortical Na-K. ATPase activity and calcium content in gentamicin nephrotoxic rats. *Journal of the American Society of Nephrology* 2: 670, abstract.

43. Tian, J., Chen, X.M. and Li, L.S. (1991a). Use of *Cordyceps sinensis* in gentamicin induced ARF: a preliminary animal experimentation and observation of cell culture. *Journal of the American Society of Nephrology* 2: 670, abstract 83P.

44. Tian, J., Yang, J.Y. and Li, L.S. (1991b). Observation of effects of *Cordyceps sinensis* in isolated perfused kidney of gentamicin nephrotoxic rats. *Journal of the American Society of Nephrology* 2: 671, abstract.

45. Tsunoo, A., Taketomo, N., Kamijo, M. et al. (1995a). Pharmacological effects of the mycelial extract of cultured *Cordyceps sinensis* on airways and aortae of the rat, in: *Proceedings of the 14 th International Congress on the Science*

and Cultivation of Edible Fungi, Oxford, England, September 17-22, 1995. T.J.Elliot (ed.), Science and Cultivation of Edible Fungi. Rotterdam, Holland: A.A. Balkema, pp. 425-431.

46. Tsunoo, A., Taketomo, N., Tsuboi, H. et al. (1995). *Cordyceps sinensis*: its diverse effects on mammals in vitro and in vivo, in: New Initiatives in Mycological Research, Proceedings of the Third International Symposium of the Mycological Society of Japan, November 30-December 1, 1995. Chiba, Japan: National History Museum.

47. Wan, F., Guo. Y. and Deng. X. (1988). [Sex hormone-like effects of JinShuiBao [Cs-4] capsule: pharmacological and clinical studies.]. Chinese Traditional Patent Medicine 9: 29-31.

48. Wang, W.Q. (1995). [Observation of effects of JinShuiBao (Cs-4) on superoxide dismutase activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Journal of Administration of Traditional Chinese Medicine 5 (Suppl.): 24.

49. Wu, T.N., Yang, K.C., Wang, CM. et al., (1996). Lead poisoning caused by contaminated *Cordyceps*, a Chinese herbal medicine: two case reports. The Science of the Total Environment 182: 193-195.

50. Xia, Y.C., Yang, M. and Chen, S.M. (1985). [Measurement of trace elements in *Cordyceps sinensis* and its mycelia]. Research for Patent Traditional Chinese Medicine 10: 29-30.

51. Xia, F. (1992). [Pharmaceutical studies of submerged culture of *Cordyceps sinensis* mycelia in China]. Chinese Pharmaceutical Journal 27: 195-197.

52. Xu, F., Huang, J.B., Jiang, L. et al. (1995). Amelioration of cyclosporin nephrotoxicity by *Cordyceps sinensis* in kidney-transplanted recipients. Nephrology, Dialysis. Transplantation 10: 142-143, letter.

53. Xu, R.H., Peng, X.E., Chen, G.Z. et al. (1992). Effects of *Cordyceps sinensis* on natural killer activity and colony formation of B16 melanoma. Chinese Medical Journal 105: 97-101.

54. Xu, W.Z., Li, L.F., Shi, K.L. et al. (1988). [Effects of *Cordyceps mycelia* on monoamine oxidase and immunity]. *Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine* 1: 48-49.

55. Xu. Y. (1994). [Drug allergy occurred in a patient after orally taken JinShuBao capsule]. *China Journal of Chinese Materia Medica* 19: 503.

56. Yamaguchi, N., Yoshida, J., Ren, L.J. et al. (1990). Augmentation of various immune reactivities of tumor-bearing hosts with an extract of *Cordyceps sinensis*. *Biotherapy* 2: 199-205.

57. Yang, Y.Z., Wang, L.S., Deng, H.Y. et al. (1994). [Short-term observation of treating chronic hepatitis B and post-hepatitis cirrhosis with XinGanBao]. *Research of Chinese Materia Medica* 1: 19-20.

58. Yen, K.Y. (1992). *The Illustrated Chinese Materia Medica Crude and Prepared*. Taipei, Taiwan: SMC Publishing Inc., p.223.

59. Yin, D.H. and Tang, X.M. (1995). [Progress of cultivation research of *Cordyceps sinensis*]. *China Journal of Chinese Materia Medica* 20: 707-709.

60. Ying, J., Mao, X., Ma, Q. et al. (1987). *Icones of medicinal Fungi from China*. Beijing: Science Press.

61. Yu, J., Liu, J.W., Wu, Y. et al. (1994). The application of cultivated *Cordyceps sinensis* in renal transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology* 5: 1016, abstract.

62. Yue, D., Feng, X., Liu, H. et al. (1995). [*Cordyceps sinensis*, Chapter 4, in *Advanced Study for Traditional Chinese Herbal Medicine*, 1], Institute of Materia Medica (ed.), Beijing: Medical University and China Peking Union Medical University Press, pp. 91-113.

63. Zang, M., Yang, D.R. and Li, CD. (1990). A new taxon in the genus *Cordyceps* from China. *Mycotaxon* 37: 57-62.

64. Zang, Q., He, G., Zheng, Z. et al. (1985). Pharmacological action of the polysaccharide from *Cordyceps*

(*Cordyceps sinensis*). *Zhongcaoyao* 16: 306-311, in: *Chemical Abstracts* 103:205581g.

65. Zhang, S.S., Zhang, D.S., Zhu, T.L. et al. (1991). A pharmacological analysis of the amino acid components of *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc. *Acta Pharmaceutica Sinica* 26: 326-330.

66. Zhang, Z. and Xia, S.S. (1990). *Cordyceps sinensis*-I as an immunosuppressant in heterotopic heart allograft model in rats. *Journal of Tongji Medical University* 10: 100-103.

67. Zhang, Z., Huang, W, Liao. S. et al. (1995). [Clinical and laboratory studies of JinShuiBao (Cs-4) in scavenging oxygen free radicals in elderly senescent XuZheng patients]. *Journal of Administration of Traditional Chinese Medicine* 5 (Suppl.): 14-18.

68. Zhou, D.H. and Lin, L.Z. (1995). [Effect of JinShuiBao capsule on the immunological function of 36 patients with advanced cancer]. *Chung-kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih* 15: 476-478.

69. Zhou, L.T., Yang, Y.Z., Xu, M.Y. et al. (1990). [Short-term curative effect of cultured *Cordyceps sinensis* (Berk.). Sacc. Mycelia in chronic hepatitis B]. *China Journal of Chinese Materia Medica* 5: 53-55.

70. Zhu, C.L. and Masaru, A. (1993). [Analysis of polyamines in Chinese caterpillar fungus]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs* 24: 71-72, 110.

71. Zhu, J.S., Halpern, G.M. and Jones, K. (1998). *Cordyceps sinensis*: the scientific rediscovery of an ancient Chinese herbal medicine. Part I. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 4: 287-301 (in press).

72. Zhu, J.S., Halpern, G.M. and Jones, K. (1998a). *Cordyceps sinensis*: the scientific rediscovery of an ancient Chinese herbal medicine. Part II. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 4: (in press).