

Биотехнологии в функциональных продуктах питания и нутрицевтиках

Описание книги

Современные пищевые биотехнологии в настоящее время представляют собой индустрию с оборотом в миллиарды долларов, производящую функциональные продукты и нутрицевтики, которые предлагают целый ряд дополнительных преимуществ для здоровья, включая профилактику болезней, хронических и дегенеративных состояний. Книга «Биотехнология в функциональных пищевых продуктах и нутрицевтиках», написанная командой ведущих исследователей и ученых со всего мира, знакомит вас с передовыми достижениями в области исследований в этой области.

Книга начинается с обзора последних достижений в области биотехнологии и их вклада в науку о продуктах питания. Затем исследуется влияние генетической модификации на функциональные пищевые продукты и исследуются различные аспекты технологии производства пищевых продуктов. Этот единственный в своем роде ресурс также дает представление об обеспечении качества и безопасности пищевых продуктов, а также дает оценку текущего положения дел в области правовых, социальных и нормативных аспектов пищевой биотехнологии. Книга завершает свое основательное освещение взглядом на будущие направления в применении биотехнологии к функциональным продуктам питания и нутрицевтикам.

«Биотехнология в функциональных пищевых продуктах и нутрицевтиках» — это первая в своем роде книга, в которой функциональные пищевые продукты и нутрицевтики рассматриваются в более широком контексте новых технологий, что делает ее универсальным справочником для ученых в области пищевых продуктов и нутрицевтиков, а также исследователей, диетологов, и производителей пищевых добавок.

3

Фундаментальные и клинические исследования активного соединения, коррелирующего с гексозой

*Takehito Miura, Kentaro Kitadate, Hiroshi Nishioka, and Koji
Wakame*

СОДЕРЖАНИЕ

- 3.1 Введение
 - 3.2 Производственный процесс
 - 3.3 Ингредиентный состав и структура
 - 3.4 Оценка безопасности и взаимодействие с лекарственными средствами
 - 3.5 Предыдущие замечательные результаты исследований
 - 3.6 Облегчение побочных эффектов, вызванных химиотерапевтическими препаратами
 - 3.7 Иммуномодулирующее действие
 - 3.8 Защитные действия против инфекций
 - 3.9 Противовоспалительный эффект
 - 3.10 Резюме
- Используемая литература

3.1 ВВЕДЕНИЕ

Активное коррелированное с гексозой соединение (АНСС) представляет собой собирательный термин для ботанических полисахаридов, экстрагированных из жидкой культуры мицелия базидиомицета шиитакэ (*Lentinula edodes*). В опросе, проведенном исследовательской группой Министерства здравоохранения, труда и социального обеспечения, АНСС был включен в список наиболее часто используемых продуктов здорового питания среди японских больных раком, уступая только грибку агарикусу (Hyodo et al., 2005). Недавние исследования продемонстрировали эффективность АНСС при лечении инфекционных и воспалительных заболеваний, а также рака. В этой статье обобщаются недавние экспериментальные результаты, в которых АНСС использовался при лечении различных заболеваний, включая рак и гепатит, в качестве дополнительной и альтернативной медицины в крупных медицинских учреждениях.

3.2 ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ПРОЦЕСС

Ряд базидиомицетов образует половой орган или карпофор (плодовое тело), который при определенных условиях (свет, температура, влажность, изменение режима питания и др.) при

достаточном росте мицелия образует базидиоспоры. Однако, если базидиомицеты культивировать в жидкой среде, они размножаются и образуют глобулярные тела грибов, а не карпофоры (Furukawa, 1992). Считается, что эти свойства мицелия базидиомицетов создают АНСС, который содержит компоненты среды, модифицированные различными ферментами, продуцируемыми мицелием.

В реальном процессе производства АНСС мицелий съедобного шиитаке подвергается воздействию жидкой среды и, наконец, культивируется в больших 15-тонных резервуарах. В этой культуре вырабатываются сахаролитические ферменты, такие как целлюлаза и глюкозидаза, и протеолитические ферменты, такие как протеаза. После ферментации сам АНСС производится с помощью производственных процессов, включая разделение, концентрирование, стерилизация и сушка вымораживанием (Hosokawa, 2003).

3.3 ИНГРЕДИЕНТНЫЙ СОСТАВ И СТРУКТУРА

Информация о пищевой ценности АНСС и грибов представлена в Таблице 3.1 (Hosokawa, 2003). АНСС содержит много углеводов по сравнению с агарикусом (*Agaricus blazei* Murill) и сухим шиитаке (*Lentinus edodes*). Считается, что эти углеводные элементы в основном представляют собой полисахариды. В субстанциях, полученных из базидиомицетов (грибов), β -глюкан известен как физиологически активный ингредиент (Furukawa, 1992). Однако АНСС существенно отличается от других грибов и пищевых продуктов, полученных из грибов, тем, что содержит только 2% β -глюкана, но много α -глюкана. В частности, сообщается, что присутствует α -1,4-глюкан, в котором гидроксильная группа в положении С-2 и/или С-3 частично ацилирована, и который считается одним из активных ингредиентов. Делается вывод, что этот частично ацилированный α -глюкан не получают путем простой экстракции из культурального бульона базидиомицетов, а получают ферментативной модификацией нормального α -глюкана в уникальном запатентованном процессе производства АНСС (Hosokawa, 2003).

3.4 ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

АНСС считается безопасным, поскольку сырьем для АНСС является базидиомицет, полученный из съедобного шиитаке, который потреблялся в течение длительного периода времени. Различные доклинические оценки безопасности АНСС проводились в соответствии со стандартами надлежащей лабораторной практики (GLP). В тесте на пероральную токсичность однократной дозы с использованием крыс значение LD50 (50% летальная доза) превышает 12 500 мг/кг, что является максимальной дозой, которую можно вводить в виде АНСС. Более того, когда 2% или 5% АНСС, смешанные с порошковой диетой, давали крысам в ходе 4-месячного теста на пероральную токсичность повторных доз, не было никаких физиологических и биохимических изменений, что свидетельствует о высоком уровне безопасности АНСС (Hosokawa, 2003).

Спирингс и его коллеги провели клиническое испытание, соответствующее первой фазе исследования, для оценки безопасности АНСС у здоровых добровольцев. Двадцать шесть здоровых добровольцев мужского и женского пола в возрасте от 18 до 61 года получали 9 г АНСС ежедневно в течение 14 дней, что в три раза превышало рекомендуемую дозу. Нежелательных явлений не было допущено, поэтому был сделан вывод, что АНСС безопасен в качестве пищевого продукта в клинической практике (Spierings et al., 2007). Мацуи и др. (2002) также сообщили об отсутствии нежелательных явлений у 113 послеоперационных пациентов с гепатоцеллюлярным раком, получавших АНСС в течение 9 лет.

В альтернативной медицине пищевые добавки широко используются больными раком, и эти продукты принимаются вместе с химиотерапевтическими агентами при лечении рака. В данном конкретном случае есть некоторые опасения по поводу лекарственного взаимодействия между пищевыми добавками и противоопухолевыми препаратами. Мах и др. (2008) исследовали взаимодействие АНСС на СYP450 (табл. 3.2). Результаты показали, что АНСС не влияет на метаболизм лекарственного средства, за исключением возможного стимулирования метаболизма этого лекарственного средства, которое является субстратом пути 2D6, что указывает на то, что АНСС не взаимодействует с большинством химиотерапевтических агентов в метаболизме печени (Mach et al. , 2008). Это открытие предполагает, что АНСС не должен влиять на химиотерапию рака и может использоваться безопасно.

3.5 ПРЕДЫДУЩИЕ ЗАМЕЧАТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Сообщалось, что в качестве дополнительной терапии после гепатэктомии у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой АНСС способствует предотвращению рецидива рака, улучшению функции печени и увеличению послеоперационной выживаемости (Matsui et al., 2002). Более того, его безопасность была подтверждена различными оценками безопасности, упомянутыми выше (Nosokawa, 2003; Spierings et al., 2007), и нет взаимодействия с химиотерапевтическими агентами, в результате чего безопасная добавка не вызывает опасений в сочетании с обычными химиотерапевтическими средствами. (Мах и др., 2008). Таким образом, АНСС можно широко использовать в качестве пищевой добавки у пациентов не только с гепатоцеллюлярной карциномой, но и с другими видами рака. Однако, поскольку до сих пор было проведено только это ретроспективное клиническое исследование гепатоцеллюлярной карциномы, потребуются клинические отчеты и двойные слепые испытания других видов рака.

ТАБЛИЦА 3.1 Общий анализ пищевых ингредиентов и соотношение содержания β-глюкана

	АНСС Лиофилизированный порошок (%)	<i>Agaricus Agaricus blazei</i> Murill (%)	<i>Shiitake Lentinula edodes</i> (%)	Метод анализа
Белки	13.1	40-50	19.3	Метод Кьельдаля
Жиры	2.2	3-4	3.7	Кислотный метод разложения
Углеводы	71.2	38-45	59.2	Балансовый
Пищевые волокна	2.1	6-8	10.0	Ферментативно-гравиметрический метод
Минералы	8.9	5-7	3.9	Метод прямого озоления
β-глюканы	0.2	11.4	3.5	Ферментативный метод, метод ИФА

ТАБЛИЦА 3.2 СУР 450 Метаболический профиль АНСС

СУР 450 Изофермент	Субстрат	Ингибитор	Индуктор
3A4	-	-	-
2C8	-	-	-
2C9	-	-	-
2D6	+	-	+

3.6 ОБЛЕГЧЕНИЕ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ, ВЫЗВАННЫХ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Когда эти пищевые добавки используются в клинической практике, их обычно принимают в сочетании с традиционными методами лечения. В частности, их принимают внутрь вместе с химиотерапевтическими средствами при лечении рака. АНСС в основном используется для уменьшения побочных эффектов противоопухолевых препаратов. Хотя механизм его действия не ясен, он, по-видимому, уменьшает выпадение волос, анорексию, тошноту и угнетение костного мозга. Эти результаты были подтверждены в нескольких исследованиях на животных, и было сообщено, что АНСС улучшает почечную дисфункцию и подавление костного мозга, связанные с цисплатином (Hirose et al., 2007). В модели мышей с инокулированным раком толстой кишки введение АНСС предотвращало повышение концентрации азота мочевины в крови и концентрации креатинина в результате индуцированной цисплатином почечной дисфункции (таблица 3.3) и облегчало уменьшение клеток костного мозга. В то же время, что важно, АНСС не ингибировал противоопухолевое действие цисплатина (рис. 3.1).

Выпадение волос является одним из серьезных побочных эффектов, снижающих качество жизни. Известно, что химиотерапевтическое средство цитарабин иногда вызывает выпадение волос. Однако выпадение волос у крыс, получавших цитарабин (30 мг/кг, внутривентриально) в течение семи дней подряд, уменьшалось за счет добавления 500 мг/кг АНСС за 1 час до лечения цитарабином (Kitadate, 2008).

В дополнение к монотерапии противоопухолевыми препаратами облегчающие эффекты АНСС против различных побочных эффектов, вызванных полихимиотерапией, были исследованы на нормальных мышцах, получавших несколько противоопухолевых агентов, таких как паклитаксел/цисплатин, 5-флуороурацил (5-ФУ)/иринотекан и т.д. Результаты показали, что АНСС ослаблял супрессию костного мозга, а также дисфункцию печени и почек, связанную с лечением несколькими препаратами (Shigama et al., 2009).

Таким образом, в нескольких исследованиях на животных было продемонстрировано улучшение исхода АНСС в отношении побочных эффектов, вызванных противоопухолевыми препаратами. Это приводит к ожиданиям, что АНСС должен быть полезен для поддержания и улучшения качества жизни онкологических больных, а также для завершения их химиотерапии.

В клиническом исследовании 44 пациента с нерезектабельным прогрессирующим раком печени были разделены на две группы: 34 субъекта в группе АНСС, которые получали 6 г/день АНСС, и 10 в группе плацебо. При сравнении выживаемости и качества жизни в обеих

группах группа АНСС показала значительное улучшение выживаемости и качества жизни, включая психическую стабильность, общее состояние здоровья и нормальную активность (Cowawintaweewat et al., 2006).

ТАБЛИЦА 3.3

Влияние АНСС на индуцированное цисплатином повреждение почек

Группа	Азот мочевины	Креатинин
Контрольная	20.2 ± 1.5	0.88 ± 0.05
Цисплатин	34.0 ± 5.0*	1.09 ± 0.20*
Цисплатин + АНСС	26.0 ± 3.3**	0.98 ± 0.04

Источник: Hirose, A. et al., 2007. Toxicol. заявл. фарм. 222: 152–158. С разрешения.

Единица: мг/дл; *p < 0,01 по сравнению с контролем; **p < 0,01 по сравнению с цисплатином.

3.7 ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ

Многие ботанические полисахариды, полученные из грибов, проходят испытания в качестве усилителей иммунитета. Мацусита и др. (1998) сообщили, что АНСС улучшает снижение активности естественных киллеров (NK) и экспрессию мРНК IL-1β и TNF-α в обработанных UFT (урацил и тегафур в молярной концентрации 4:1) SST-3 с трансплантированным раком молочной железы. Также сообщалось, что добавление 3 г/день АНСС в течение 2 недель повышало активность NK у больных раком, ранее показавших низкую активность NK (Ghoneim et al., 1995).

Теракава и др. (2008) провели двойное слепое рандомизированное клиническое исследование для оценки количества дендритных клеток (ДК) в периферической крови. Двадцать один здоровый доброволец был разделен на две группы: 10 и 11 человек в группах АНСС и плацебо соответственно. В группе АНСС вводили 3 г/день АНСС в течение 4 недель. Кровь собирали до и после введения. Было измерено количество общих дендритных клеток (всего ДК), миелоидных дендритных клеток (ДК1) и лимфоидных дендритных клеток (ДК2), и было показано увеличение количества общих ДК и ДК1 в группе АНСС (рис. 3.2). DC находится в восходящем направлении иммунного каскада, а DC1 играет важную роль в противоопухолевом действии через наивные Т-лимфоциты, что позволяет предположить, что АНСС может улучшать иммунную способность здоровых людей. С другой стороны, ни в одной из групп не было существенной разницы в активности NK и продукции цитокинов, таких как интерферон и интерлейкин.

При пероральном введении АНСС мышам C57BL/6, инокулированным клетками меланомы B16 или клетками лимфомы EL4, наблюдалась значительная задержка роста опухоли. Кроме того, АНСС способствует пролиферации и активации антиген-специфических CD4+ и CD8+ Т-клеток, усилению продукции IFN-γ и увеличению числа NK- и γδТ-клеток (Gao et al., 2005). Эти результаты свидетельствуют о том, что АНСС не только усиливает иммунный надзор за опухолевыми клетками и проявляет защитное действие против роста рака, но также может быть эффективным при микробных инфекциях.

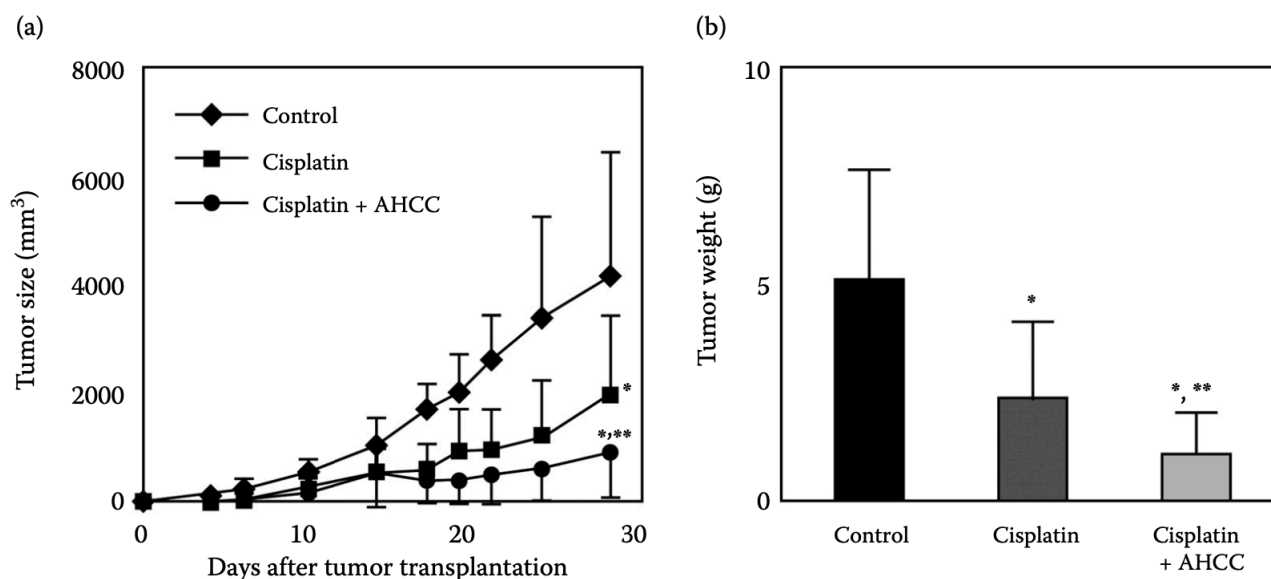


РИСУНОК 3.1. Противоопухолевый эффект цисплатина в отдельности и совместного лечения цисплатином и АНСС. (а) Кривые роста клеток опухоли толстой кишки-26 и (б) масса солидной опухоли толстой кишки-26 на 28-й день. * $p < 0,01$ по сравнению с контролем; ** $p < 0,05$ по сравнению с цисплатином. (Из Hirose, A. et al., 2007. Toxicol. Appl. Pharm. 222: 152–158. С разрешения.)

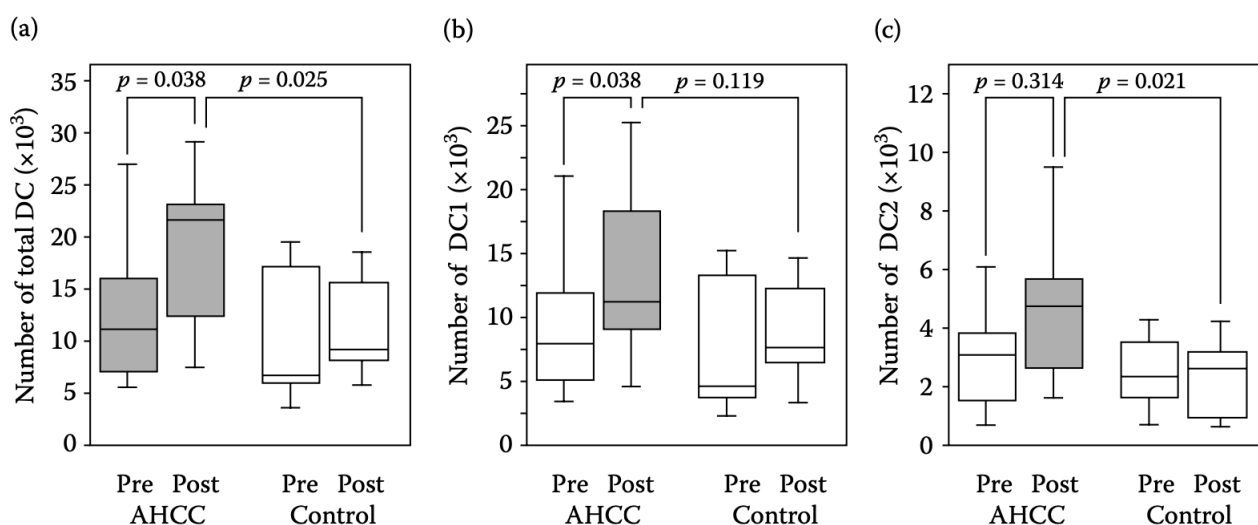


РИСУНОК 3.2 Сравнение числа DC в АНСС и контрольных группах. а) общий постоянный ток; (б) ДК1; (с) ДС2. (Из Terakawa, N. 2008, Nutr. Cancer 60(5): 643–651. С разрешения.)

3.8 ЗАЩИТНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ОТ ИНФЕКЦИЙ

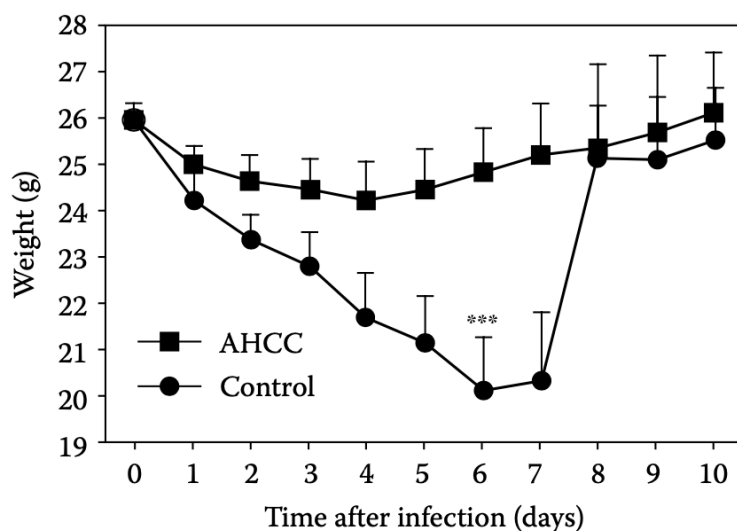
Как упоминалось выше, пероральное введение АНСС усиливает надзор за иммунитетом и модулирует как естественный, так и приобретенный иммунитет, предвосхищая защиту от внешних микробных инфекций, а также от опухолевых клеток. Имеются некоторые сообщения об эффектах АНСС в экспериментальных инфекционных моделях (Ishihashi et al., 2000; Ikeda et al., 2003; Aviles et al., 2003, 2004, 2006, 2008; Ritz et al., 2006). ; Fujii et al., 2007; Ritz, 2008; Nogusa et al., 2009). В моделях нейтропении, вызванной циклофосфамидом (CY), АНСС проявлял защитные эффекты против *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa* и

метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) (Ishihashi et al., 2000). В экспериментальной модели мышей с гранулоцитопенией, получавших СУ, 5-FU, доксорубин или преднизолон, наблюдался защитный эффект против инфекции *S. albicans* (Ikeda et al., 2003). Эти результаты показывают, что прием внутрь АНСС обеспечивает защитную функцию против условно-патогенной инфекции в иммуносупрессивном состоянии, связанном с противоопухолевыми препаратами. Авилес и его коллеги сообщили о защитном эффекте АНСС против инфекции *Klebsiella pneumoniae* в модели космических полетов на мышях с разгрузкой задних конечностей (чтобы вызвать иммуносупрессивное состояние). АНСС увеличивает выживаемость инфицированных мышей (Aviles et al., 2003), увеличивает пролиферацию клеток селезенки и продукцию цитокинов, а также повышенную продукцию цитокинов в клетках перитонеального экссудата (Aviles et al., 2004). Кроме того, Авилес и соавт. (2006, 2008) сообщили, что АНСС повышает устойчивость к инфекции *K. pneumoniae* в модели хирургической раневой инфекции у мышей, что приводит к увеличению выживаемости. Возможно, добавление АНСС улучшает иммуносупрессию из-за травмы, инфекции, голодания и других неблагоприятных воздействий на живые организмы.

ТАБЛИЦА 3.4 Активность НК-клеток (% цитотоксичности) в селезенке мышей, инфицированных гриппом

	День 0	День 1	День 2	День 3
Контрольная гр	5.6 ± 1.0	14.6 ± 3.2	10.4 ± 1.6	6.3 ± 1.2
АНСС	5.3 ± 0.7	13.6 ± 2.5	20.4 ± 3.6**	6.7 ± 0.5

Среднее значение ± SEM (n=3); **p < 0,01 по сравнению с контролем.



Фигура 3.3 Масса тела контрольных и молодых мышей, получавших АНСС, после заражения 100 НАУ вирусом гриппа А/PR8 через 10 дней после заражения. Значения представляют собой средние значения + SEM, n = 20. *** Отличается от АНСС. p < 0,001. (Из Ritz, B. et al., 2006. J. Nutr. 136: 2868–2873. С разрешения.)

Также сообщалось, что АНСС модулирует естественный и приобретенный иммунитет и эффективен против вирусных, а также грибковых и бактериальных инфекций (Ritz et al., 2006; Fujii et al., 2007; Aviles et al., 2008; Ritz, 2008; Ногуса и др., 2009). В случае гриппозной инфекции лечение АНСС увеличивало активность НК через 2 дня после заражения (таблица 3.4) и приводило к более низкому снижению и более раннему восстановлению массы тела после инфекции (рис. 3.3). Этот защитный эффект против вирусных инфекций также наблюдался при низкой дозе АНСС (Nogusa et al., 2009). Другой эксперимент был проведен для оценки влияния АНСС на вирус птичьего гриппа типа H5N1, и показатель выживаемости улучшился у мышей, инфицированных летальной дозой вируса (Fujii et al., 2007). Недавно отчет о защите от вируса Западного Нила (ВЗН) продемонстрировал, что АНСС повышает выработку антител IgG против ВЗН и воздействует на субпопуляцию $\gamma\delta$ Т-клеток, что приводит к облегчению тяжести инфекции за счет модуляции иммунитета хозяина (Ван и др., 2009). Клинические исследования инфекционных заболеваний ожидалось с нетерпением.

ТАБЛИЦА 3.5 Влияние введения АНСС на микроорганизмы на мордах модели колита TNBS у крыс

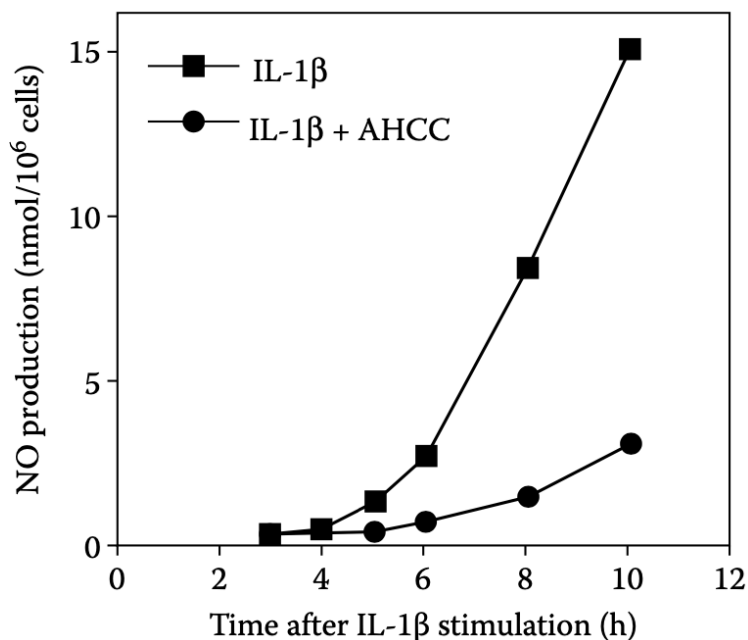
Микроорганизм	Контрольная	TNBS	Сульфасалазин	АНСС100	АНСС500
Аэробная бактерия	7.83 ± 0.21	6.36 ± 0.16	6.79 ± 0.20	8.03 ± 0.21	7.58 ± 0.31
Анаэробная бактерия.	8.34 ± 0.18.	8.76 ± 0.21	8.16 ± 0.13	9.17 ± 0.23	8.58 ± 0.26
Лактобактерия	7.46 ± 0.28	5.90 ± 0.35	5.50 ± 0.27	7.58 ± 0.37	7.00 ± 0.40
Бифидобактерия	5.99 ± 0.37	5.39 ± 0.12	8.21 ± 0.22	6.73 ± 0.48	6.48 ± 0.14
Клостридии	3.06 ± 0.26	4.52 ± 0.19	2.90 ± 0.65	3.46 ± 0.14	2.95 ± 0.14

Значения представляют собой среднее значение ± стандартная ошибка среднего (n = 6) и представляют собой колониеобразующие единицы (КОЕ).

3.9 ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ

Влияние АНСС на воспалительные заболевания было подтверждено несколькими недавними исследовательскими проектами. Daddaoua и соавт. сообщили, что в модели колита, вызванного тринитробензолсульфоновой кислотой (TNBS), у крыс показатель повреждения толстого кишечника, продукция цитокинов IL-1 β , антагониста рецептора IL-1, MCP-1 и TNF- α , а также кишечная флора улучшались путем введения 100 и 500 мг/кг/день АНСС. Хотя лечение TNBS вызывало снижение лактобактерий и бифидобактерий и увеличение количества клостридий, введение АНСС увеличивало количество лактобактерий и бифидобактерий и уменьшало количество клостридий. Эффективность АНСС была такой же, как у сульфасалазина (200 мг/кг), используемого в качестве лекарственного средства (таблица 3.5) (Daddaoua et al., 2007). Продукция оксида азота (NO) оказывает бактерицидное и противовирусное действие при бактериальных и вирусных инфекциях. При воспалении, повреждении и раке печени индуцируется индуцируемая NO-синтаза (iNOS), и образуется большое количество NO, что приводит к ухудшению симптомов. Мацуи и др. (2007) обнаружили, что обработка АНСС снижает индуцированную iNOS продукцию NO в гепатоцитах крыс, стимулированную IL-1 β (рис. 3.4), и это снижение связано с деградацией мРНК iNOS при обработке АНСС. Этот эксперимент также спровоцировал новое открытие, что не только транскрибируемая мРНК смысловой цепи гена iNOS, но и антисмысловой транскрипт iNOS одновременно синтезируются в культивируемых гепатоцитах, причем антисмысловой транскрипт способствует стабильности мРНК iNOS (Matsui et al., 2008). Механизм регуляции посттранскрипции с помощью антисмыслового транскрипта является

новым открытием в отношении функций некодирующих РНК и, как ожидается, послужит основой для новой медицины на основе нуклеиновых кислот. АНСС тесно связан с антисмысловым транскриптом, что позволяет предположить, что он может замедлять противовоспалительный эффект путем модулирования мРНК iNOS и обеспечивать защиту печени.



Фигура 3.4 Подавление синтеза NO с помощью АНСС. Количество NO (NO₂⁻) в среде первично культивируемых клеток печени крыс измеряли по методу Грисса. Квадрат и кружок представляют количество NO в среде с добавлением IL-1 β (1 нМ) и IL-1 β плюс АНСС (8 мг/мл) соответственно. (Из Matsui, K. et al., 2007. J. Parenter. Enteral. Nutr. 31: 373–381. С разрешения.)

3.10 РЕЗЮМЕ

Несмотря на то, что до сих пор существует много неясных моментов в отношении активных ингредиентов АНСС и механизма его действия, результаты исследований, обсуждаемые в этой главе, должны способствовать выявлению активных ингредиентов и объяснению частичного механизма действия.

В дополнение к иммуностимулирующей активности, которой обладают многие добавки, полученные из грибов, АНСС может нормализовать подавленный или чрезмерно стимулированный иммунитет. Таким образом, можно помочь живому организму реагировать на различные экстракорпоральные раздражители, такие как инфекции. Более того, поскольку АНСС контролирует распространение рака путем усиления наблюдения и не проявляет лекарственного взаимодействия с большинством химиотерапевтических агентов, в дальнейшем ожидается дальнейшее применение в качестве безопасной добавки или пищевого ингредиента в сочетании с традиционными методами лечения.

Используемая литература

Aviles, H., Belay, T., Fountain, K., et al., 2003. Active hexose correlated compound enhances resistance to *Klebsiella pneumoniae* infection in mice in the hindlimb-unloading model of spaceflight conditions. *J. Appl. Physiol.* 95: 491–496.

Aviles, H., Belay, T., Vance, M., et al., 2004. Active hexose correlated compound enhances the immune function of mice in the hindlimb-unloading model of spaceflight conditions. *J. Appl. Physiol.* 97: 1437–1444.

Aviles, H., O'Donnell, P., Orshal, J., et al., 2008. Active hexose correlated compound activates immune function to decrease bacterial load in a murine model of intramuscular infection. *Am. J. Surg.* 195: 537–545. Aviles, H., O'Donnell, Sun, B., et al., 2006. Active hexose correlated compound (AHCC) enhances resistance

to infection in a model of surgical wound infection. *Surg. Infect.* 7(6): 527–535.

Cowawintawewat, S., Manoromana, S., Sriplung, H., et al., 2006. Prognostic improvement of patients with advanced liver cancer after active hexose correlated compound (AHCC) treatment. *Asian Pac. J. Allergy*

Immunol. 24: 33–45.

Daddaoua, A., Martinez-Plata, E., Lopez-Posadas, R., et al., 2007. Active hexose correlated compound acts as a

prebiotic and is antiinflammatory in rats with hapten-induced colitis. *J. Nutr.* 137: 1222–1228.

Fujii, H., Nishioka, H., Wakame, K., et al., 2007. Nutritional food active hexose correlated compound (AHCC)

enhances resistance against bird flu. *JCAM* 4(1): 37–40.

Furukawa, H., 1992. *Science of Mushrooms*, 1st edition, p. 71. Tokyo: Kyoritsu publications.

Gao, Y., Zhang, D., Sun, B., et al., 2005. Active hexose correlated compound adaptive immune responses.

Cancer Immunol. Immun. 55(10): 1258–1266.

Ghoneum, M., Wimbley, M., Salem, F., et al., 1995. Immunomodulatory and anticancer effects of active hemi-

cellulose compound (AHCC). *Int. J. Immunother.* XI(1): 23–28.

Hirose, A., Sato, E., Fujii, H., et al., 2007. The influence of active hexose correlated compound (AHCC) on

cisplatin-evoked chemotherapeutic and side effects in tumor-bearing mice. *Toxicol. Appl. Pharm.* 222:

152–158.

Hyodo, I., Amano, N., Eguchi, K., et al., 2005. Nationwide survey on complementary and alternative medicine

in cancer patients in Japan. *J. Clin.* 23(12): 1–10.

Hosokawa, M. (Supervisor), Yamasaki, M., Kamiyama, Y. (Editors), 2003. *Basic and Clinical Situation of*

Active Hexose Correlated Compound, 1st Edition, pp. 7–15. Tokyo: Lifescience Co., Ltd.

Ikeda, T., Ishihashi, H., Tansei, S., et al., 2003. Preventing action of mushroom product AHCC against *Candida albicans* infection in an experimental granulocytopenia infection mouse model. *Jpn. J. Med. Mycol.* 44:

127–131.

Ishihashi, H., Ikeda, T., Tansei, S., et al., 2000. Preventing action of mushroom product AHCC in an opportu-

nistic infection mouse model. *Yakugaku Zasshi* 120(8): 715–719.

Kitadate, K., 2008. AHCC enhances anticancer activity and alleviates side effects. *Food Style* 12(5): 69–72.

Basic and Clinical Studies on Active Hexose Correlated Compound **59**

Mach, C., Fujii, H., Wakame, K., et al., 2008. Evaluation of active hexose correlated compound hepatic meta- bolism and potential for drug interactions with chemotherapy agents. *J. Soc. Integrative Oncol.* 6(3): 105–109.

Matsui, K., Kawaguchi, Y., Ozaki, T., et al., 2007. Effect of active hexose correlated compound on the produc- tion of nitric oxide in hepatocytes. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 31: 373–381.

Matsui, K., Kawaguchi, Y., Ozaki, T., et al., 2008. Natural antisense transcript stabilizes inducible nitric oxide synthase messenger RNA in rat hepatocytes. *Hepatology* 47(2): 686–697.

Matsui, Y., Uhara, J., Satoi, S., et al., 2002. Improved prognosis of postoperative hepatocellular carcinoma patients when treated with functional foods: A prospective cohort study. *J. Hepatol.* 37: 78–86.

Matsushita, K., Kuramitsu, Y., Ohiro, Y., et al., 1998. Combination therapy of active hexose correlated compound plus UFT significantly reduces the metastasis of rat mammary adenocarcinoma. *Anticancer Drugs* 9: 343–350.

Nogusa, S., Gerbion, J. and Ritz, B., 2009. Low-dose supplementation with active hexose correlated compound (AHCC) improves the immune response to acute influenza infection in C57BL/6 mice. *Nutr. Res.* 29: 139–143.

Ritz, B., 2008. Supplementation with active hexose correlated compound increases survival following infec- tious challenge in mice. *Nutrition* 66(9): 526–531.

Ritz, B., Nogusa, S., Ackerman, A., et al., 2006. Supplementation with active hexose correlated compound increases the innate immune response of young mice to primary influenza infection. *J. Nutr.* 136: 2868–2873.

Shigama, K., Nakaya, A., Wakame, K., et al., 2009. Alleviating effect of active hexose correlated compound (AHCC) for anticancer drug-induced side effects. *J. Exp. Ther. Oncol.* 8: 43–51.

Spierings, E., Fujii, H., Sun, B., et al., 2007. A phase I study of the safety of the nutritional supplement, active hexose correlated compound, AHCC, in healthy volunteers. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 53: 536–539.

Terakawa, N., Matsui, Y., Satoi, S., et al., 2008. Immunological effect of active hexose correlated compound (AHCC) in healthy volunteers: A double-blind, placebo-controlled trial. *Nutr. Cancer* 60(5): 643–651.

Wang, S., Walshe, T., Fang, H., et al., 2009. Oral administration of active hexose correlated compound enhances host resistance to west Nile Encephalitis in mice. *J. Nutr.* 139: 598–602.