Сучасні технології виробництва фармацевтичних препаратів з міцелія і стром Cordycipitaceae та Ophiocordycipitaceae

Полюх К. І.
Національний авіаційний університет, Київ

Гриби родин Cordycipitaceae та Ophiocordycipitaceae мають важливе значення для медицини, екології і навіть економіки різних країн. З огляду на загальні тенденції світового розвитку технологій фармацевтичних препаратів багато видів *Ophiocordycipitaceae*, як то *Cordyceps militaris*, *Ophiocordyceps sinensis* і *O. unilateralis*, та основні їх метаболіти, добре вивчені особливо в країнах Східної Азії. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я три чверті населення світу використовує природні засоби і препарати на їх основі для лікування хвороб, а фармацевтичні продукти Fera Genetics, Now Foods, Real Mushrooms з кордицепсових грибів присутні на ринках багатьох країн. Поглиблені наукові дослідження хімічних складових, фармакологічної дії та технологій виробництва цих природних ліків є актуальними.

Для грибів родин Cordycipitaceae та Ophiocordycipitaceae характерне утворення метаболітів широкої фармацевтичної дії. Серед них значну біологічну активність мають кордицепін, кордицепінова кислота, ряд полісахаридів, нуклеозиди (таких як уридин, аденозин, дідезоксиаденозин, гідроксіетил-аденозин, гуанідин, дезоксигуанідин), D-маннітол, мінерали та інші сполуки, для яких досліджено хімічну структуру і фармакологічну дію на організм людини. Науково доведено, що екстракти цих грибів і окремі речовини мають протипухлинну, антиметастатичну, антиоксидантну, імуномодулюючу, протизапальну, інсектицидну, антимікробну, гіполіпідемічну, гіпоглікемічну, нейропротекторну та ренопротекторну дію [1].

Через зміни кліматичних чинників і екологічне забруднення річний урожай гриба *O. sinensis* неухильно знижується, в той же час світовий попит на лікарські препарати з цього гриба збільшується. Така ситуація призвела до того, що ціни на фармацевтичні продукти на основі грибів родів *Cordyceps* і *Ophiocordyceps* постійно зростають, що є економічним чинником, який спонукає дослідників до пошуку ефективних способів їх культивування в умовах *in vitro* з метою отримання більш доступного матеріалу цих грибів для комерційної торгівлі.

За останнє десятиріччя опубліковано чимало наукових статей та патентів щодо різних аспектів досліження, промислового культивування грибів та комерційного виробництва ліків на основі цих грибів [2]. За період 2020–2023 років запатентовано 72 винаходи, що регламентують різні способи культивування цих грибів: методом твердофазної ферментації на синтетичних середовищах, що є більш простим; методом глибинного культивування, що є технічно складнішим. Останній метод потребує етапу агрегації, проте він дозволяє значно швидше накопичувати у культурі біомасу гриба, у порівнянні з іншими твердофазними і природним методами

отримання біомаси і метаболітів. Крім того, розроблено патентовані технології вирощування видів *C. militaris* та *O. unilateralis* на зернових культурах (на зернах пшениці та рису, кукурудзяних висівках і борошні), а також на штучно інокульованих міцелієм гриба видах комах-господарів. У процесі створення фармацевтичних препаратів та біологічно-активних добавок на основі цих грибів було запропоновано використовувати різні підходи до формулювання готових лікарських засобів. Наприклад, розроблена патентована технологія виробництва ліофілізованої нанопорошкової таблетки з міцелію *O. sinensis* [3], що краще засвоюється і має пришвидшену дію. Більш складна біотехнологія виробництва препарату на основі цього гриба подана в іншому патенті, який пропонує шипучий засіб *O. sinensis* [4].

Сучасний стан штучного культивування *O. sinensis* стикається з численними науковими та технічними викликами. Проблеми, такі як специфіка інокуляції та росту міцелія цього гриба у личинках виду молі *Hepialus armoricanus* Oberthur (Lepidoptera); особливі умови паразитування гриба з утворенням строми; розвиток мікроугруповань різних видів мікроскопічних грибів у стромі, що формується, та їх значення для утворення певних біологічно активних метаболітів; пошук і скринінг високо вірулентних штамів гриба до личинок *H. armoricanus*, ще потребують подальших досліджень і розв'язання. Отримання високо технологічного і біологічно активного препарату в умовах виробництва на основі різних видів грибів родини *Ophiocordycipitaceae* є досить складним процесом. Дотепер не існує розвинених технологій та певних гарантій, що штучне культивування цих грибів може досягти комерційного рівня природних фармацевтичних препаратів, виготовлених на основі зібраних у природі стром гриба, які широко пропонуються на ринку для реалізації. Дослідники і технологи використовують інший вид, *C. militaris*, як фармацевтичний аналог гриба *O. sinensis* [5]. На основі проведених досліджень отримано експериментальні докази певної аналогічної лікарської дії та користі для здоров'я препаратів на основі *C. militaris*. Однак, існують сумніви щодо того, наскільки точно та повно отримані перпарати з міцелію і стром гриба *C. militaris* можуть відтворювати весь широкий спектр корисних лікарських властивостей *O. sinensis* [6], і чи можна отримати в культурі іншого виду більшість біологічно активних метаболітів *O. sinensis*.

Узагальнюючи особливості існуючих технологій отримання фармацевтичних препаратів на основі грибів родини *Ophiocordycipitaceae*, слід зауважити, що лікарські препарати, вироблені на основі грибів культивованих на природніх середовища непевного складу, можуть мати переваги над препаратами, отриманими з грибів культивованих на штучних середовищах. За природних симбіотичних умов кордицепсові гриби співіснують з іншими мікроорганізмами (грибами та бактеріями), що сприяє синтезу різноманітних біологічно активних речовин у стромах, та значно впливає на їх лікарську цінність. Також, гриби, що розвиваються у мікроугрупованнях з іншими грибами, вступаючи у біохімічну взаємодію, утворюють специфічні регуляторні та проміжні метаболіти, які відсутні в ізольованих штучних культурах міцеліальних грибів. Такі препарати містять широкий

спектр природних корисних лікарських сполук кордицепсових грибів. Проте, культивування *in vitro* також має свої біотехнологічні та економічні переваги: забезпечуючи стабільний контроль умов вирощування і можливість стандартизації продукції.

Таким чином, метаболіти, що синтезуються лікарськими грибами *Cordyceps militaris*, *O. sinensis* і *O. unilateralis*, можуть стати ключовими факторами у розвитку фармацевтичних виробництв на основі грибів. Інноваційні підходи до використання цих міцеліальних грибів можуть не лише забезпечити ефективними лікарськими препаратами широкі верстви населення, але й сприяти збереженню природного середовища і ефективному використанню природних відходів. Один із можливих напрямків розвитку біотехнологій препаратів з грибів родин Cordycipitaceae та Ophiocordycipitaceae може бути зосередження на процесі культивування міцелія і стром цих грибів на природніх середовищах непевного складу в мікроугрупованнях. Поглиблені дослідження інших, більш складних технологічних підходів, на основі глибинного культивування на штучних середовищах, в майбутньому може сприяти створенню більш ефективних і сталих методів виробництва фармацевтичних препаратів з використанням грибів Ophiocordycipitaceae.

Список використаних джерел

1. *Kai Yue, Meng Ye, Zuji Zhou, Wen Sun, Xiao Lin* The genus Cordyceps: a chemical and pharmacological review // Journal of Pharmacy and Pharmacology. — 2013. — Vol. 65, Issue 4. — P. 474–493. https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2012.01601.x
2. https://patents.google.com/patent/CN103988712B/en?q=(Cordyceps)&oq=Cordyceps+
3. https://patents.google.com/patent/CN102631377B/en?q=(Cordyceps)&oq=Cordyceps+
4. https://patents.google.com/patent/CN101352457A/en?q=(Cordyceps)&oq=Cordyceps+
5. *Dong J. Z., Lei C., Ai X. R., Wang Y.* Selenium enrichment on Cordyceps militaris Link and analysis on its main active components // Appl Biochem Biotechnol. — 2012. — Vol. 166. — P. 1215–1224. https://doi.org/10.1007/s12010-011-9506-6
6. *Zhang G., Huang Y., Bian Y., et al.* Hypoglycemic activity of the fungi Cordyceps militaris, Cordyceps sinensis, Tricholoma mongolicum, and Omphalia lapidescens in streptozotocin-induced diabetic rats // Appl Microbiol Biotechnol. — 2006. — Vol. 72. — P. 1152–1156. https://doi.org/10.1007/s00253-006-0411-9