

УДК 57.084.1

ВЛИЯНИЕ ВОДНО-ЭТАНОЛЬНОГО ЭКСТРАКТА *GANODERMA LUCIDUM* НА ПОКАЗАТЕЛИ МИКРО- И ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ КРЫС

Раваева М. Ю.¹, Чуян Е. Н.¹, Сидякин А. И.¹, Чертаев И. В.^{1,2}, Миронюк И. С.¹,
Лепихова Д. Ю.¹, Пыркова А. С.¹

¹Институт биохимических технологий, экологии и фармации (структурное подразделение)
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь,
Республика Крым, Россия

²Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» (структурное подразделение)
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь,
Республика Крым, Россия
E-mail: ravaeva@yandex.ru

В работе исследовали действие водно-этанольного экстракта *Ganoderma lucidum* в дозе 50 мг/кг на показатели микро- и центральной гемодинамики крыс. Показано, что экстракт *Ganoderma lucidum* оказывает кофеноподобное действие на показатели микро- и центральной гемодинамики крыс: повышает системное артериальное давление, расширяет периферическое звено микроциркуляции за счет увеличения метаболической активности эндотелия, снижения активности симпатических адренергических вазомоторов и кальций-зависимой вазоконстрикции.

Ключевые слова: водно-этанольный экстракт *Ganoderma lucidum*, вазотропные эффекты, микрогемодинамика, центральная гемодинамика, артериальное давление.

ВВЕДЕНИЕ

Ganoderma lucidum (*G. lucidum*) – это разновидность гриба, который принадлежит к семейству Ganodermataceae и известен как Линчжи в Китае и Рейши в Японии [1, 2]. *G. lucidum* включен в американскую и китайскую фармакопею лекарственных растений. Согласно китайской фармакопее, *G. Lucidum* восстанавливает Ци (“жизненную энергию” или “жизненную силу” в традиционной китайской медицине), облегчает ум, облегчает кашель и астму, поэтому его рекомендуют для лечения головокружения, бессонницы, сердцебиения и одышки [2]. В Российской Федерации данный вид находится под охраной как редкий, занесенный в региональные Красные книги, что значительно усложняет широкое его внедрение в качестве лекарственного средства в медицинскую практику.

Одним из способов получения как биомассы, так и биологически активных веществ из редких, в том числе охраняемых биологических объектов является биотехнология. В современной биотехнологии широко известны приемы и методы выращивания мицелиальных культур, и даже получения плодовых тел редких, исчезающих (*Grifola frondosa*, *Heridium flagellum*, *Clathrus ruber*, *Phallus duplicatus* и

др.) или же обычных видов грибов, для которых широкое распространение невозможно по тем (содержание токсинов и ядов, как например, *Amanita phalloides*) или иным (содержание триптаминов с галлюциногенными свойствами – *Psilocybe*, *Inocybe*, *Conocybe*) причинам.

Современные медицинские исследования показали, что *G. lucidum* обладает широким спектром биоактивности, включая противовоспалительное [3, 4], антиоксидантное [4–9], антигликемическое [10–12], гастропротекторное [12], противораковое [5, 13–17], иммуностимулирующее [18–20] и противовирусное действие [21]. Отмечается и перспектива использовался *G. lucidum* для лечения различных хронических заболеваний, таких как гепатопатия [22], нефрит [23], гипертония [24], артрит и астма [25], бессонница [26], бронхит [27]. Также он также был признан перспективной альтернативой адьювантной терапии рака [14, 28].

В основе высокой биологической активности лежит наличие у *G. lucidum* широкого спектра компонентов, таких как гликопротеины, полисахариды, тритерпеноиды, меротерпеноиды, сесквитерпеноиды, стероиды, алкалоиды, производные бензопирана и производные бензойной кислоты [29, 30]. Он также содержит некоторые минералы, например, калий, кальций, фосфор, магний, селен, железо и цинк.

Важно отметить, что химический состав продуктов *G. lucidum* зависит от способа экстракции и его приготовления, в частности от того, используются ли для экстракции полярные или неполярные растворители. Например, полисахариды и тритерпены являются основными компонентами полярных и неполярных экстрактов соответственно. Было обнаружено, что противораковые свойства *G. lucidum* в первую очередь приписывают его полисахаридам и тритерпенам [31, 32], причем противораковое действие реализуется путем ингибирования роста опухоли и метастазирования, а также повышения иммунной функции пациентов с помощью различных механизмов, таких как антипролиферативный, проапоптотический, антиметастатический, антиангиогенный, противовоспалительный, антиоксидантный и иммуномодулирующий эффекты [33–35].

При водно-этанольной экстракции *G. lucidum* содержание полисахаридов – минимально, а липополисахаридов, изопреноидов и тритерпеноидов – высокое. Вероятно, что экстракт *G. lucidum*, полученный водно-спиртовым способом экстрагирования, предложенный в настоящем исследовании, будет обладать высокой биологической активностью. Поскольку, с одной стороны, все известные терапевтические эффекты большинства лекарственных средств связаны с изменением показателей сердечно-сосудистой системы и микроциркуляции, а с другой стороны, известные эффекты *G. lucidum* в определенной степени связаны с его влиянием на показатели сердечно-сосудистой системы, то становится очевидным перспективность исследования экстракта *G. lucidum* полученного на основе протокола лабораторного культивирования мицелиальной биомассы и разработанной технологии получения плодовых тел этого редкого биологического объекта на показатели микро- и центральной гемодинамики крыс.

Цель исследования – выявление вазотропных эффектов (микро- и центральной гемодинамики) крыс под влиянием водно-этанольного экстракта *G. lucidum*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная часть работы выполнена на базе Центра коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика» кафедры физиологии человека и животных и биофизики, Институт биохимических технологий, экологии, фармации ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского».

Эксперимент проводился на 24 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 180–250 грамм, которые содержались в условиях вивария с естественным световым режимом, все животные получали сбалансированное по содержанию питательных веществ питание. Эксперимент был выполнен в согласии с методическим руководством и нормативными документами, правилами лабораторной практики при проведении доклинических исследований.

Для эксперимента были отобраны животные одинакового возраста, характеризующиеся средней двигательной активностью и низкой эмоциональностью в тесте открытого поля, которые составляют большинство в популяции. Такой отбор позволил сформировать однородные группы животных с одинаковыми конституционными особенностями, одинаково реагирующих на действие различных факторов.

После предварительного отбора животных разделили на 2 группы по 12 крыс в каждой. Животные, находящиеся в первой группе, являлись биологическим контролем и находились в обычных условиях вивария, животные второй группы подвергались однократному внутрибрюшинному введению водного экстракта *G. lucidum* в дозе 50 мг/кг.

Биоскрининг тестируемого вещества проводился через 20 минут после внутрибрюшинного введения соединения в указанной концентрации.

Экстракт из плодовых тел *G. lucidum* (плодовые тела получены по разработанной нами технологии) получали следующим образом: плодовые тела высушивали на воздухе; измельчали и заливали 80 % этанолом (на 1,0 грамм воздушно-сухого материала приливали 10 мл растворителя) и в течение 7 дней настаивали при комнатной температуре. Водно-этанольный экстракт освобождали от этанола в токе воздуха при 60°C; в водную фазу вносили хлорид натрия (USP-grade) до конечной концентрации 0,85 % по хлориду натрия (m/v) и стерилизовали при помощи PVDF-мембранных фильтров MillexGV, с диаметром пор 0,22 мкм). Содержание сухих веществ *G. lucidum* в полученном экстракте составило 0,05 % от биомассы используемых для экстракции плодовых тел.

У животных для регистрации показателей центральной гемодинамики: частоты сердечных сокращений (ЧСС, ударов в минуту); систолического артериального давления (САД, мм рт. ст.); диастолического артериального давления (ДАД, мм рт. ст.), использовали систему NIBP200A («Biorac Systems, Inc.», США), (рис. 1). Следует отметить, что САД, ДАД, ЧСС служат важными показателями функционального состояния всей сердечно-сосудистой системы (ССС) и деятельности сердца в определенный период времени и являются одними из основных биомаркеров состояния организма в целом.

АД и ЧСС регистрировали с хвостовой артерии путём наложения манжеты на основание хвоста животного. Для этого необходимо было установить датчик IRCUFFSENSOR на хвост крысы, убедившись, что он плотно облегает хвост. Датчик должен находиться между серединой и концом хвоста (рис. 1). Запись показателей проводилась в течение 5 минут от момента стабилизации сигналов от датчиков. Этого времени достаточно для 5-тикратного измерения АД, при этом ЧСС регистрировалась непрерывно. Запись и обработка данных производилась на компьютере с помощью программы «Acq Knowledge 4.2 for MP150».

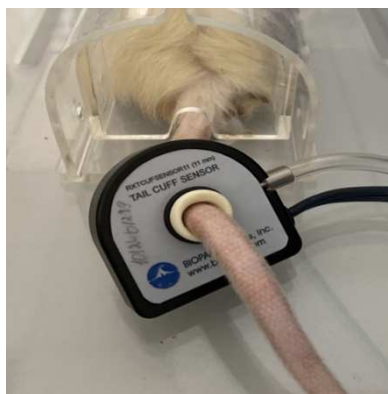


Рис. 1. Внешний вид установленной хвостовой манжеты системы неинвазивного измерения кровяного давления NIBP200A («Biopac Systems, Inc.», США).

ЛДФ-метрию проводили при помощи лазерного анализатора кровотока «Лазма-МЦ-1» (производство НПП «Лазма», Россия) с использованием программы LDF 2.20.0.507WL. Поскольку метод ЛДФ-метрии является высокочувствительным, то, для сведения к минимуму внешних помех, крысу на время записи помещали в прозрачный пенал из оргстекла, ограничивающий подвижность животного. Размер пенала был подобран так, чтобы животное могло свободно дышать, и ни одна часть тела не была плотно зажата. Хвост крысы фиксировался на ровной поверхности на одной линии с телом в горизонтальном положении тканевым пластырем. Оптоволоконный зонд прибора «Лазма-МЦ-1» также фиксировался тканевым пластырем перпендикулярно у основания хвоста. Запись сигнала велась в тот момент, когда животное находилось в спокойном состоянии.

В качестве параметров, анализируемых методом ЛДФ, регистрировались неосцилляторные показатели базального кровотока: показатель перфузии (ПМ, перф. ед.), среднее квадратичное отклонение (флакс, СКО, перф. ед.), коэффициент вариации (Кв, %).

С помощью вейвлет-анализа ЛДФ-сигнала определялись амплитуды колебаний кровотока разных частотных диапазонов. Наиболее низкая частота (0,0095–0,02 Гц) характерна для эндотелиальных колебаний, обусловленных периодическими сокращениями цитоскелета эндотелиоцитов. Эндотелиальные колебания отражают воздействие гуморально-метаболических факторов на микрососудистое русло и характеризуют состояние нутритивного кровотока [36]. Колебания в частотах 0,07–

0,15 Гц, или миогенные колебания, обусловлены периодической активностью гладкомышечных волокон артериол, приводящих к изменению диаметра их просвета (вазомоции). На такую периодичность констрикции и дилатации микрососудов накладываются нейрогенные колебания (0,02–0,046 Гц), отражающие симпатическую регуляторную активность. К высокочастотным колебаниям относятся дыхательные (0,15–0,4 Гц) и пульсовые (0,8–0,16 Гц). Дыхательные волны представлены периодическими изменениями давления в венозном отделе сосудистого русла, вызываемыми дыхательными экскурсиями грудной клетки. Пульсовые колебания кровотока обусловлены перепадами внутрисосудистого давления, которые в большей или меньшей степени синхронизированы с ритмом [36].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета STATISTICA-8.0. Так как распределение значений переменных отличалось от нормального, то оценка достоверности межгрупповых различий проводилась с помощью непараметрического U-теста Манна-Уитни. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изменение показателей центральной гемодинамики у животных под действием водно-этанольного экстракта гриба *Ganoderma lucidum*.

У животных контрольной группы при введении физиологического раствора исследуемые показатели находились в пределах физиологической нормы: САД – $115,07 \pm 4,29$ мм. рт. ст., ДАД – $80,47 \pm 3,51$ мм. рт. ст. и ЧСС – $402,13 \pm 13,59$ ударов в минуту (табл. 1).

Введение животным водного экстракта гриба *Ganoderma lucidum* привело к достоверному увеличению САД на 12,05 % ($p \leq 0,05$) и ДАД на 17,23 % ($p \leq 0,05$) по отношению к контрольной группе животных (см. рис. 2).

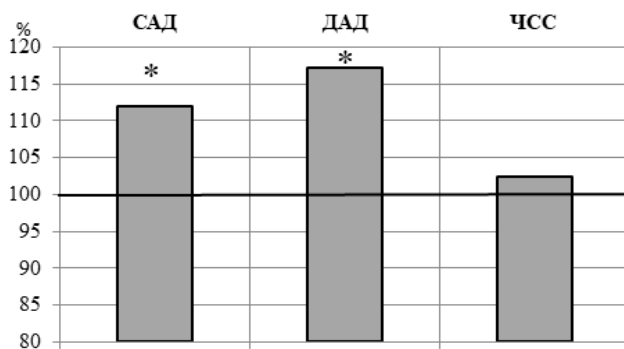


Рис. 2. Изменения систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) у крыс при введении водного экстракта гриба *Ganoderma lucidum* относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100 %.

Примечания: * – уровень достоверности различий по критерию Манна-Уитни относительно значений показателей в контрольной группе животных.

Таблица 1
Показатели центральной гемодинамики животных при действии водного
экстракта гриба *Ganoderma lucidum*.

Группа	Показатели	САД мм рт. ст.	ДАД мм рт. ст.	ЧСС уд./мин
Контрольная группа	Среднее±стандартная ошибка	115,06±4,28	80,46±3,51	402,13±14,58
	Медиана	118	83	403
	Мода	127	83	423
	Стандартное отклонение	16,60	13,61	56,50
	Дисперсия выборки	275,78	185,26	3192,41
Экспериментальная группа	Среднее±стандартная ошибка	128,93±2,17 $p \leq 0,001$	94,33±1,83 $p_1 \leq 0,001$	412,13±9,95
	Медиана	127	93	411
	Мода	127	101	413
	Стандартное отклонение	8,40	7,08	38,55
	Дисперсия выборки	70,63	50,23	1486,83

Примечание: p – уровень достоверности различий по критерию Манна-Уитни между контрольной и экспериментальной группами животных; САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Результаты анализа изменения ЧСС свидетельствуют о том, что при введение животным водного экстракта гриба *G. lucidum* не было отмечено статистически значимых ($p > 0,05$) изменений данного показателя относительно контроля (см. рис. 2).

Изменение показателей микроциркуляции у животных под действием вытяжки гриба *Ganoderma lucidum*.

Как показали результаты проведенного исследования, у животных контрольной группы достоверных изменений неосцилляторных и осцилляторных показателей микроциркуляции не происходило (см. табл. 2 и рис. 3, 4).

Показатель перфузии у животных после введения *G. lucidum* достоверно увеличивался на 29,76 % ($p \leq 0,05$) по отношению к значениям этого показателя в контрольной группе (см. рис. 3).

Известно, что ПМ связан с концентрацией эритроцитов в зондируемом объеме в единице времени и поэтому указывает лишь на уровень перфузии, поэтому, для более полной оценки состояния микроциркуляции необходим анализ флкса (СКО), коэффициента вариации (Кв) и амплитудно-частотного спектра.

Выявлено, что уровень флкса, который отражает среднюю модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах, был статистически не значим относительно к значениям у животных контрольной группы. Вместе с тем, наблюдалось статистически значимое уменьшение Кв на 35,24 % ($p \leq 0,05$) относительно значений этого показателя у животных контрольной группы (см. рис. 3).

Наиболее полное представление о функционировании механизмов контроля

микроциркуляторного русла дает анализ ритмических составляющих амплитудно-частотного спектра ЛДФ-граммы.

Таблица 2.

Неосцилляторные показатели кожной микрогемодинамики животных при действии водного экстракта гриба *Ganoderma lucidum*.

Группа	Показатели	Неосцилляторные показатели		
		ПМ, перф.ед.	СКО	Кв
Контрольная группа	Среднее±стандартная ошибка	6,03±0,54	2,16±0,36	38,25±6,61
	Медиана	6,6	2	30,8
	Мода	6,8	2,4	-
	Стандартное отклонение	1,62	1,08	19,85
	Дисперсия выборки	2,63	1,17	394,25
Экспериментальная группа	Среднее±стандартная ошибка	7,82±0,29 p<0,05	1,86±0,19	24,77±2,88 p<0,05
	Медиана	7,62	1,6	21,70
	Мода	7,3	1,6	-
	Стандартное отклонение	0,96	0,65	9,55
	Дисперсия выборки	0,93	0,43	91,38

Примечания: p – уровень достоверности различий по критерию Манна-Уитни между контрольной и экспериментальной группами животных; ПМ – показатель перфузии, СКО – среднее квадратичное отклонение (флакс, СКО, перф. ед.), Кв – коэффициент вариации (Кв, %).

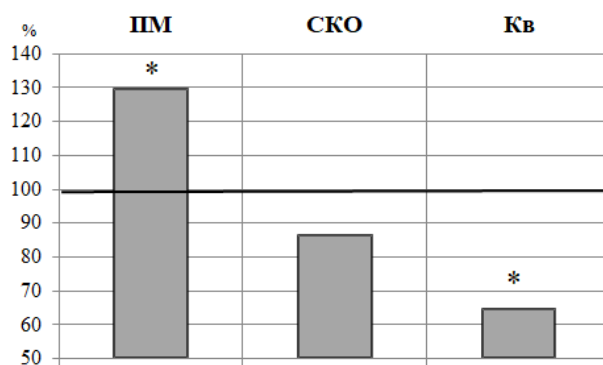


Рис. 3. Изменения амплитуд неосцилляторных показателей микроциркуляции у животных при введении водного экстракта гриба *Ganoderma lucidum* относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100 %.

Примечания: ПМ – показатель перфузии, СКО – среднее квадратичное отклонение, Кв – коэффициент вариации, остальные те же, что на рис. 2.

Результаты исследований показали, что у животных экспериментальной группы, получавших водный экстракт гриба *G. lucidum* происходило достоверное увеличение амплитуды эндотелиальных (Аэ) колебаний на 37,20 % ($p \leq 0,05$) относительно Аэ у животных контрольной группы (рис. 4).

Повышение амплитуды колебаний Аэ под влиянием водного экстракта гриба *G. lucidum* свидетельствует о модуляции мышечного тонуса сосудов увеличением секреции в кровь вазоактивных субстанций, что способствует увеличению транспортной функции крови и обменных процессов.

Таблица 3

Осцилляторные показатели кожной микрогемодинамики животных при действии водного экстракта гриба *Ganoderma lucidum*.

Группа	Показатели	Осцилляторные показатели				
		Аэ, усл.ед	Ан, усл.ед	Ам, усл.ед	Ад, усл.ед	Ас, усл. ед
Контрольная группа	Среднее± стандартная ошибка	4,20±0,47	4,44±0,35	4,93±0,47	5,11±1,13	4,70±0,81
	Медиана	4,4	4,7	5,3	3,7	4,4
	Мода	-	3,2	6	3,7	-
	Стандартное отклонение	1,41	1,07	1,41	3,41	2,45
	Дисперсия выборки	1,99	1,14	2	11,67	6,03
Экспериментальная группа	Среднее± стандартная ошибка	5,76±0,39 $p \leq 0,05$	5,42±0,17 $p \leq 0,05$	5,78±0,19 $p \leq 0,05$	4,72±0,74	4,10±0,59
	Медиана	5,4	5,5	5,9	4,7	3,9
	Мода	7,9	5,5	5,9	-	-
	Стандартное отклонение	1,30	0,57	0,64	2,48	1,98
	Дисперсия выборки	1,71	0,32	0,41	6,16	3,95

Примечания: p– уровень достоверности различий по критерию Манна-Уитни между контрольной и экспериментальной группами животных; Аэ – амплитуды эндотелиального генеза, Ан – амплитуды нейрогенных колебаний, Ам – амплитуды миогенных колебаний, Ад – амплитуды дыхательных колебаний, Ас – амплитуды пульсовых колебаний.

Наряду с увеличением Аэ, под влиянием водного экстракта гриба *G. lucidum* наблюдалось достоверное увеличение амплитуд осцилляций в миогенном диапазоне (Ам) на 17,23 % ($p \leq 0,05$) относительно значений у животных контрольной группы, что связано с периодической активностью гладкомышечных волокон артериол, приводящих к вазомоции и тесно коррелируют с числом функционирующих капилляров [37] (см. рис. 4).

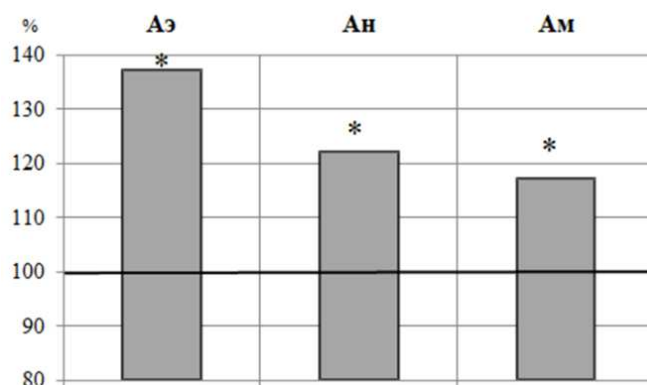


Рис. 4. Изменения амплитуд осцилляторных показателей микроциркуляции у животных при введении водного экстракта гриба *Ganoderma lucidum* относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100 %.

Примечания: Аэ – амплитуды эндотелиальных колебаний, Ан – амплитуды нейрогенных колебаний, Ам – амплитуды миогенных колебаний, остальные те же, что на рис. 2.

По мнению А. И. Крупаткина: «появление последних, особенно высокоамплитудных осцилляций на уровне не только сфинктеров, но и более проксимальных артериол, служит приспособительным нейротрофическим механизмом, достоверно увеличивающим число функционирующих капилляров и направленность потока крови из артериол в капиллярное русло» [37].

Изменения показателей МЦ животных под влиянием водного экстракта гриба *G. lucidum* характеризовались вовлечением еще одного регуляторного компонента – нейрогенного (Ан), активность которого свидетельствует об уровне нутритивного кровотока. Так, в ответ на введение животным водного экстракта гриба *G. lucidum* произошло увеличение Ан на 22,03 % ($p \leq 0,05$) относительно значений в контроле (см. рис. 4).

На фоне повышения функционирования активных механизмов контроля перфузии (Аэ, Ан, Ам), происходило снижение пассивных механизмов, создающих продольные колебания кровотока, выражающиеся в изменении объема крови в сосуде. Было показано, что введение водного экстракта гриба *G. lucidum* приводило к снижению амплитуды, как дыхательных, так и пульсовых ритмов по отношению к этим данным у животных контрольной группы ($p > 0,05$).

Следует отметить, что тенденция к уменьшению амплитуды Ад и Ас под влиянием вытяжки гриба *G. lucidum* способствует улучшению венозного оттока, а, следовательно, уменьшению застойных явлений в микроциркуляторном русле, а также свидетельствует об увеличении эластичности стенки периферических сосудов, и, как следствие, уменьшении притока крови в микроциркуляторное русло.

Как показал анализ результатов исследования, введение животным водного экстракта гриба *G. lucidum* вызвало изменение кожной микроциркуляции, что выражалось в достоверном изменении параметров ЛДФ-граммы, а именно в повышении амплитуд колебаний эндотелиального (Аэ), нейрогенного (Ан),

миогенного (Ам) ритмов относительно этих показателей в контроле. На фоне увеличения осцилляторных, выявлено снижение неосцилляторных показателей базального кровотока. В частности, снижение СКО указывает на уменьшение перфузии и модуляции кровотока во всех частотных диапазонах, а уменьшение Кв – о снижении вазомоторного контроля тонуса микроциркуляторного русла [37, 38]

Экспериментальные данные, полученные в данном исследовании, подтверждает литературные, в которых показано, что экстракт *G. lucidum* оказывает значительный дозозависимый гипотензивный эффект, поскольку он снижает САД и ДАД у кошек с нормальным артериальным давлением. Также имеются сведения о влиянии порошка, приготовленного из плодового тела культуры *G. lucidum*, на кровяное давление крыс со спонтанной гипертензией: после 4-недельного периода кормления САД у крыс оказалось значительно ниже, чем в контрольной группе, что указывает на то, что порошок содержал вещество, подавляющее повышение артериального давления. Ранее неконтролируемое исследование показало, что добавление экстракта *G. lucidum* (240 мг ежедневно) в течение 6 месяцев снижал кровяное давление у пациентов с артериальной гипертензией, но не у пациентов с пограничной гипертензией или нормотензией [39].

Таким образом, действие экстракта *G. lucidum* повышает системное артериальное давление, расширяет периферическое звено микроциркуляции за счет увеличения метаболической активности эндотелия, снижения активности симпатических адренергических вазомоторов и кальций-зависимой вазоконстрикции.

Данный эффект можно сравнить с действием кофеина. Кофеин – природный алкалоид со стимулирующим эффектом, который при поступлении в организм устраняет усталость и сонливость, повышает физическую и умственную работоспособность, усиливает кровообращение и функции сердечной мышцы [40]. Кофеин одновременно расширяет некоторые сосуды и сужает другие. Так, сосудорасширяющее действие кофеин оказывает на вены, артерии, сосуды сердца и почек. Сердечная деятельность под влиянием кофеина усиливается, сокращения миокарда становятся более интенсивными и учащаются [40]. Вероятно, что разнонаправленное кофеиноподобное действие экстракта *G. lucidum* обусловлено наличием в его составе алкалоидов с подобным биологическим эффектом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Водно-этанольный экстракт гриба *Ganoderma lucidum* в дозе 50 мг/кг оказывал кофеиноподобное действие на показатели гемодинамики крыс:

1. Экстракт *G. lucidum* вызывал изменения показателей центральной гемодинамики, достоверно увеличивая относительно контроля САД на 12,05 % ($p \leq 0,05$) и ДАД на 17,23 % ($p \leq 0,05$).
2. Экстракт *G. lucidum* изменял некоторые показатели кожной микроциркуляции, достоверно увеличивая относительно контроля показатель перфузии на 29,76 % ($p \leq 0,05$) и уменьшая коэффициент вариации на 35,24 % ($p \leq 0,05$); достоверно увеличивал амплитуды эндотелиальных (Аэ) на 37,20 % ($p \leq 0,05$), миогенных (Ам) – на 17,23 % ($p \leq 0,05$) и нейрогенных колебаний (Ан) – на 22,03 % ($p \leq 0,05$). Это свидетельствует о расширении периферического звена микроциркуляции за

счет увеличения метаболической активности эндотелия, снижения активности симпатических адренергических вазомоторов и кальций-зависимой вазоконстрикции.

Исследование выполнено при финансовой поддержке программы «Приоритет 2030» в рамках проекта «Новые синтетические препараты и физические факторы в медицине, ветеринарии и растениеводстве: синтез, биологическое действие и доклинические исследования». Работа выполнена на оборудовании ЦКП научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского».

Список литературы

1. Yang Y. Advances in research on the active constituents and physiological effects of *Ganoderma lucidum* / Y. Yang, H. Zhang, J. Zuo [et al.]. // *Biomed. Dermatol.* – 2019. – №3. – Article 6. doi: 10.1186/s41702-019-0044-0
2. El Sheikha A. F. Nutritional Profile and Health Benefits of *Ganoderma lucidum* "Lingzhi, Reishi, or Mannentake" as Functional Foods: Current Scenario and Future Perspectives / El Sheikha A. F. // *Foods.* – 2022. – Vol. 11 (7). – Article 1030. doi: 10.3390/foods11071030
3. Wen L. Structure of water-soluble polysaccharides in spore of *Ganoderma lucidum* and their anti-inflammatory activity / L. Wen, Z. Sheng, J. Wang [et al.]. // *Food Chem.* – 2022. – Vol. 373 (Pt A). – Article 131374. doi:10.1016/j.foodchem.2021.131374
4. Ding W. *Ganoderma lucidum* aqueous extract inducing PHGPx to inhibit membrane lipid hydroperoxides and regulate oxidative stress based on single-cell animal transcriptome / W. Ding, X. Zhang, X. Yin [et al.]. // *Sci Rep.* – 2022. – Vol. 12, № 1. – Article 3139. doi: 10.1038/s41598-022-06985-z
5. Kolniak-Ostek J. Anticancer and Antioxidant Activities in *Ganoderma lucidum* Wild Mushrooms in Poland, as Well as Their Phenolic and Triterpenoid Compounds / J. Kolniak-Ostek, J. Oszmiański, A. Szyjka [et al.]. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol 23, № 16. – Article 9359. doi: 10.3390/ijms23169359
6. Pan Y. Antioxidation of a proteoglycan from *Ganoderma lucidum* protects pancreatic β -cells against oxidative stress-induced apoptosis in vitro and in vivo / Y. Pan, S. Yuan, Y. Teng [et al.]. // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2022. – Vol. 200. – P. 470–486. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.01.044
7. Veena R. K. Polysaccharide-Protein Complex Isolated from Fruiting Bodies and Cultured Mycelia of Lingzhi or Reishi Medicinal Mushroom, *Ganoderma lucidum* (Agaricomycetes), Attenuates Doxorubicin-Induced Oxidative Stress and Myocardial Injury in Rats / R. K. Veena, K. K. Janardhanan // *Int. J. Med. Mushrooms.* – 2022. – Vol. 24, № 2. – P. 31–40. doi: 10.1615/IntJMedMushrooms.2022042125
8. Yuan H. Ganoderic acid D prevents oxidative stress-induced senescence by targeting 14-3-3 ϵ to activate CaM/CaMKII/NRF2 signaling pathway in mesenchymal stem cells / H. Yuan, Y. Xu, Y. Luo [et al.]. // *Aging Cell.* – 2022. – Vol. 21, № 9. – e13686. doi: 10.1111/acer.13686
9. Zhang J. Comparison of the Anti-Inflammatory and Antioxidant Activities of Mycelial Polysaccharides from Different Strains of Lingzhi or Reishi Medicinal Mushroom, *Ganoderma lucidum* (Agaricomycetes) / Zhang J., Shi X., Cheng W. [et al.]. // *Int. J. Med. Mushrooms.* – 2022. – Vol. 24, №7. – P. 77–90. doi: 10.1615/IntJMedMushrooms.2022044274
10. Abdullah N. R. Bioreactor-grown exo- and endo- β -glucan from Malaysian *Ganoderma lucidum*: An in vitro and in vivo study for potential antidiabetic treatment / Abdullah N. R., Mohd Nasir M. H., Azizan N. H. [et al.]. // *Front Bioeng. Biotechnol.* – 2022. – Vol. 10. – Article 960320. doi: 10.3389/fbioe.2022.960320
11. Viroel F. J. *Ganoderma lucidum* Modulates Glucose, Lipid Peroxidation and Hepatic Metabolism in Streptozotocin-Induced Diabetic Pregnant Rats / F. J. M. Viroel, L. F. Laurino, E. L. Caetano [et al.]. // *Antioxidants (Basel).* – 2022. – Vol. 11, № 6. – 1035. DOI: 10.3390/antiox11061035

12. Zhang J. J. Spiroganodermaines A-G from Ganoderma species and their activities against insulin resistance and renal fibrosis / J. J. Zhang, D. W. Wang, Y. L. Peng [et al.]. // *Phytochemistry*. – 2022. – Vol. 202. – Article 113324. doi: 10.1016/j.phytochem.2022.113324
13. Tian B. Gastroprotective Effects of Ganoderma lucidum Polysaccharides with Different Molecular Weights on Ethanol-Induced Acute Gastric Injury in Rats / B. Tian, Q. Zhao, H. Xing [et al.]. // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, № 7. – 1476. doi: 10.3390/nu14071476
14. Sohretoglu D. Ganoderma lucidum Polysaccharides as An Anti-cancer Agent. *Anticancer Agents / Sohretoglu D., Huang S.* // *Med. Chem.* – 2018. – Vol. 18, № 5. – P. 667–674. doi: 10.2174/1871520617666171113121246
15. Ahmad M. F. Ganoderma lucidum: A rational pharmacological approach to surmount cancer / Ahmad M. F. // *J. Ethnopharmacol.* – 2020. – Vol. 260. – Article 113047. doi: 10.1016/j.jep.2020.113047
16. Aslaminabad R. Regulation of Nrf2 and Nrf2-related proteins by Ganoderma lucidum in hepatocellular carcinoma / R. Aslaminabad, N. Rahimianshahreza, S. A. Hosseini [et al.]. // *Mol. Biol. Rep.* – 2022. – Vol. 49 (10). – P. 9605–9612. doi: 10.1007/s11033-022-07862-8
17. da Silva Milhorini S. Antimelanoma effect of a fucoxylomannan isolated from Ganoderma lucidum fruiting bodies / S. da Silva Milhorini, D. de Lima Bellan, M. Zavadinack [et al.]. // *Carbohydr. Polym.* – 2022. – Vol. 294. – Article 119823. doi: 10.1016/j.carbpol.2022.119823
18. Lin J. Ganoderma immunomodulatory proteins: mushrooming functional FIPs / J. Lin, H. Chen, Y. Bai // *Appl Microbiol Biotechnol.* – 2022. – Vol. 106, № 7. – P. 2367–2380. doi: 10.1007/s00253-022-11839-9
19. Nedeljkovic B. B. Immunomodulatory Effects of Extract of Lingzhi or Reishi Medicinal Mushroom Ganoderma lucidum (Agaricomycetes) Basidiocarps Cultivated on Alternative Substrate / B. B. Nedeljkovic, J. Čilerdžić, D. Zmijanac [et al.]. // *Int. J. Med. Mushrooms.* – 2022. – Vol. 24(8). – P. 45–59. doi: 10.1615/IntJMedMushrooms.2022044452
20. Qin X. Microwave-assisted degradation of β -D-glucan from Ganoderma lucidum and the structural and immunoregulatory properties of oligosaccharide fractions / X. Qin, G. Ma, L. Liu [et al.]. // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2022. – Vol. 220. – P. 1197–1211. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.08.128
21. Cheng P. G. Chemical compounds and computational prediction of their inhibitory effects on the HIV-1 gp120 receptor by lingzhi or reishi medicinal mushroom, Ganoderma lucidum (Agaricomycetes), with antler-like morphology of fruiting bodies / P. G. Cheng, T. C. Teoh, M. Rizman-Idid // *Int. J. Med. Mushrooms.* – 2021. – Vol. 23. – P. 63–77. doi: 10.1615/IntJMedMushrooms.2021038682
22. Chiu H. F. Triterpenoids and polysaccharide peptides-enriched Ganoderma lucidum: a randomized, double-blind placebo-controlled crossover study of its antioxidation and hepatoprotective efficacy in healthy volunteers / Chiu H. F., Fu H. Y., Lu Y. Y. [et al.]. // *Pharm Biol.* – 2017. – Vol. 55, № 1. – P. 1041–1046. doi: 10.1080/13880209.2017.1288750
23. Geng X. Preventive and therapeutic effect of Ganoderma lucidum on kidney injuries and diseases / X. Geng, D. Zhong, L. Su [et al.]. // *Adv Pharmacol.* – 2020. – Vol. 87. – P. 257–276. doi: 10.1016/bs.apha.2019.10.003
24. Chan S. W. The beneficial effects of Ganoderma lucidum on cardiovascular and metabolic disease risk / S. W. Chan, B. Tomlinson, P. Chan // *Pharm. Biol.* – 2021. – Vol. 59, № 1. – P. 1161–1171. doi: 10.1080/13880209.2021.1969413
25. Bhardwaj N. Suppression of inflammatory and allergic responses by pharmacologically potent fungus Ganoderma lucidum / N. Bhardwaj, P. Katyaj, A. K. Sharma // *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* – 2014. – Vol 8, №2. – P. 104–117. doi: 10.2174/1872213x08666140619110657
26. Feng X. Anti-inflammatory, anti-nociceptive and sedative-hypnotic activities of lucidone D extracted from Ganoderma lucidum / X. Feng, Y. Wang // *Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*. – 2019. – Vol. 65, № 4. – P. 37–42.
27. Tasaka K. Anti-allergic constituents in the culture medium of Ganoderma lucidum. (II). The inhibitory effect of cyclooctasulfur on histamine release / K. Tasaka, M. Mio, K. Izushi // *Agents Actions*. – 1988. – Vol. 23(3-4). – P. 157–160. doi: 10.1007/BF02142527
28. Kladar N. V. Ganoderma: insights into anticancer effects / N. V. Kladar, N. S. Gavarić, N. B. Božin // *Eur. J. Cancer Prev.* – 2016. – Vol. 25. – P. 462–471.
29. Baby S. Secondary metabolites from Ganoderma / S. Baby, A. J. Johnson, B. Govindan // *Phytochemistry*. – 2015. – Vol. 114. – P. 66–101. doi: 10.1016/j.phytochem.2015.03.010

30. Nie S. Current development of polysaccharides from Ganoderma: isolation, structure and bioactivities / S. Nie, H. Zhang, W. Li [et al.]. // *Bioact. Carbohydr. Dietary Fibre.* – 2013. – Vol. 1. – P. 10–20.
31. Chen H. S. Studies on the immuno-modulating and anti-tumor activities of Ganoderma lucidum (Reishi) polysaccharides / H. S. Chen, Y. F. Tsai, S. Lin [et al.]. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 12. – P. 5595–5601.
32. Wu G. S. Anti-cancer properties of triterpenoids isolated from Ganoderma lucidum - a review. / G. S. Wu, J. J. Guo, J. L. Bao [et al.]. // *Expert Opin. Investig. Drugs.* – 2013. – Vol. 22. – P. 981–992.
33. Gao Y. Antitumor activity and underlying mechanisms of ganopoly, the refined polysaccharides extracted from Ganoderma lucidum, in mice / Y. Gao, W. Tang, X. Dai [et al.]. // *Immunol. Invest.* – 2005. – Vol. 34. – P. 171–198.
34. Lin Z. B. Anti-tumor and immunoregulatory activities of Ganoderma lucidum and its possible mechanisms / Z. B. Lin, H. N. Zhang // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2004. – Vol. 25(11). – P. 1387–1395.
35. Weng C.-J. The in vitro and in vivo experimental evidences disclose the chemopreventive effects of Ganoderma lucidum on cancer invasion and metastasis / C.-J. Weng, G.-C. Yen // *Clin. Exp. Metastasis.* – 2010. – Vol. 27. – P. 361–369.
36. Крупаткин А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров. – М.: Медицина. – 2005. – 254 с.
37. Крупаткин А. И. Колебательный контур регуляции линейной скорости капиллярного кровотока / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров, В. В. Баранов // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2007. – Т. 6, № 3 (23). – С. 52–58.
38. Крупаткин А. И. Влияние однократного сеанса ударно-волновой терапии на микрогемодиализацию и температуру кожи при эпикондилите плечевой кости / А. И. Крупаткин, Г. М. Бурмакова, С. А. Ефимочкин, В. В. Сидоров // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2007. – Т. 6, № 1 (21). – С. 92–93.
39. Kanmatsuse K. Studies on Ganoderma lucidum. I. Efficacy against hypertension and side effects / K. Kanmatsuse, N. Kajiwara, K. Hayashi [et al.]. // *Yakugaku Zasshi.* – 1985. – Vol. 105, № 10. – P. 942–947.
40. De Giuseppe R. Caffeine and blood pressure: a critical review perspective / R. De Giuseppe, I. Di Napoli, F. Granata [et al.]. // *Nutr. Res. Rev.* – 2019. – Vol. 32, № 2. – P. 169–175. doi: 10.1017/S0954422419000015

IMPACT OF GANODERMA LUCIDUM WATER-ETHANOL EXTRACT ON MICRO- AND CENTRAL HEMODYNAMICS PARAMETRES OF RATS

Ravaeva M. Yu.¹, Chuyan E. N.¹, Sidyakin A. I.¹, Cheretaev I. V.^{1,2}, Mironyuk I. S.¹, Lipihina D. Yu.¹, Pyrkova A. S.¹

¹*Institute of Biochemical Technologies, Ecology and Pharmacy (structural division) V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea, Russia;*

²*Medical Academy named after S. I. Georgievsky (structural division) V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea, Russia*

E-mail: ravaeva@yandex.ru

The effect of *Ganoderma lucidum* water-ethanol extract at dose of 50 mg/kg on micro- and central hemodynamics indicators of rats was studied.

The study was carried out on the basis of the Center for collective use of scientific equipment "Experimental Physiology and Biophysics" of the Department of Human and Animal Physiology and Biophysics of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University.

The research of *Ganoderma lucidum* water-ethanol extract was carried out during their intraperitoneal injection into rats in dose of 50 mg/kg. Simultaneously the following characteristics of control and experimental group of animals were registered: heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), microhemodynamics parameters (non-oscillatory indicators of blood circulation – perfusion index (PI), mean square deviation (MSD)); oscillatory indicators – amplitudes of endothelial genesis (Ae), neurogenic oscillations (An), myogenic oscillations (Am), respiratory oscillations (Ad), pulse oscillations (Ac). SBP, DBP and HR of rats were registered using the system NIBP200A «Biopac Systems, Inc.», USA) Changes in the parameters of skin microcirculation were studied using the laser Doppler flowmetry method on the Lazma-MC device (manufactured by RPE Lazma, Russia).

It is shown that *Ganoderma lucidum* extract has a caffeine-like effect on the indicators of micro- and central hemodynamics of rats:

1. *G. lucidum* extract caused changes in central hemodynamic parameters, significantly increasing relative to the control of SBP by 12.05 % ($p < 0.05$) and DBP by 17.23 % ($p < 0.05$).

2. *G. lucidum* extract changed some indicators of skin microcirculation, significantly increasing the perfusion index by 29.76 % ($p < 0.05$) relative to the control and reducing the coefficient of variation by 35.24 % ($p < 0.05$); significantly increased the amplitudes of endothelial (Ae) by 37.20 % ($p < 0.05$), myogenic (Am) – by 17.23 % ($p \leq 0.05$) and neurogenic oscillations (An) – by 22.03 % ($p \leq 0.05$). This indicates the expansion of the peripheral link of microcirculation due to an increase in the metabolic activity of the endothelium, a decrease in the activity of sympathetic adrenergic vasomotors and calcium-dependent vasoconstriction.

Keywords: water-ethanol extract of *Ganoderma lucidum*, vasotropic effects, microhemodynamics, central hemodynamics, blood pressure.

References

1. Yang Y., Zhang H., Zuo J., Gong X., Yi F., Zhu W., Li L. Advances in research on the active constituents and physiological effects of *Ganoderma lucidum*, *Biomed. Dermatol.*, **3**, 6 (2019).
2. El Sheikha A. F. Nutritional Profile and Health Benefits of *Ganoderma lucidum* "Lingzhi, Reishi, or Mannentake" as Functional Foods: Current Scenario and Future Perspectives, *Foods*, **11** (7), 1030 (2022).
3. Wen L., Sheng Z., Wang J., Jiang Y., Yang B. Structure of water-soluble polysaccharides in spore of *Ganoderma lucidum* and their anti-inflammatory activity, *Food Chem.*, **373**(Pt A), 131374 (2022).
4. Ding W., Zhang X., Yin X., Zhang Q., Wang Y., Guo C., Chen Y. *Ganoderma lucidum* aqueous extract inducing PHGPx to inhibit membrane lipid hydroperoxides and regulate oxidative stress based on single-cell animal transcriptome, *Sci Rep.*, **12**(1), 3139 (2022).
5. Kolniak-Ostek J., Oszmiański J., Szyjka A., Moreira H., Barg E. Anticancer and Antioxidant Activities in *Ganoderma lucidum* Wild Mushrooms in Poland, as Well as Their Phenolic and Triterpenoid Compounds, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**(16), 9359 (2022).
6. Pan Y., Yuan S., Teng Y., Zhang Z., He Y., Zhang Y., Liang H., Wu X., Li J., Yang H., Zhou P. Antioxidation of a proteoglycan from *Ganoderma lucidum* protects pancreatic β -cells against oxidative stress-induced apoptosis in vitro and in vivo, *Int. J. Biol. Macromol.*, **200**, 470 (2022).
7. Veena R. K., Janardhanan K. K. Polysaccharide-Protein Complex Isolated from Fruiting Bodies and Cultured Mycelia of Lingzhi or Reishi Medicinal Mushroom, *Ganoderma lucidum* (Agaricomycetes),

- Attenuates Doxorubicin-Induced Oxidative Stress and Myocardial Injury in Rats, *Int. J. Med. Mushrooms*, **24**(2), 31 (2022).
8. Yuan H., Xu Y., Luo Y., Zhang J. R., Zhu X. X., Xiao J. H. Ganoderic acid D prevents oxidative stress-induced senescence by targeting 14-3-3 ϵ to activate CaM/CaMKII/NRF2 signaling pathway in mesenchymal stem cells, *Aging Cell*, **21**(9), e13686 (2022).
 9. Zhang J., Shi X., Cheng W., Wang Q., Wang C., Li M., Zhao D., An Q. Comparison of the Anti-Inflammatory and Antioxidant Activities of Mycelial Polysaccharides from Different Strains of Lingzhi or Reishi Medicinal Mushroom, *Ganoderma lucidum* (Agaricomycetes), *Int. J. Med. Mushrooms*, **24**(7), 77 (2022).
 10. Abdullah N. R., Mohd Nasir M. H., Azizan N. H., Wan-Mohtar WAAQI, Sharif F. Bioreactor-grown exo- and endo- β -glucan from Malaysian *Ganoderma lucidum*: An in vitro and in vivo study for potential antidiabetic treatment, *Front Bioeng. Biotechnol.*, **10**, 960320 (2022).
 11. Viroel F. J. M., Laurino L. F., Caetano ÉLA, Jozala A. F., Spim S. R. V., Pickler T. B., Sercundes M. K., Gomes M. C., Hataka A., Grotto D., Gerenutti M. *Ganoderma lucidum* Modulates Glucose, Lipid Peroxidation and Hepatic Metabolism in Streptozotocin-Induced Diabetic Pregnant Rats, *Antioxidants (Basel)*, **11**(6), 1035 (2022).
 12. Zhang J. J., Wang D. W., Peng Y. L., Cai D., Cheng Y. X. Spiroganodermaines A-G from *Ganoderma* species and their activities against insulin resistance and renal fibrosis, *Phytochemistry*, **202**, 113324 (2022).
 13. Tian B., Zhao Q., Xing H., Xu J., Li Z., Zhu H., Yang K., Sun P., Cai M. Gastroprotective Effects of *Ganoderma lucidum* Polysaccharides with Different Molecular Weights on Ethanol-Induced Acute Gastric Injury in Rats, *Nutrients*, **4**(7), 1476 (2022).
 14. Sohretoglu D., Huang S. *Ganoderma lucidum* Polysaccharides as An Anti-cancer Agent, *Anticancer Agents Med. Chem.*, **18**(5), 667 (2018).
 15. Ahmad M. F. *Ganoderma lucidum*: A rational pharmacological approach to surmount cancer, *J. Ethnopharmacol.*, **260**, 113047 (2020).
 16. Aslaminabad R., Rahimianshahreza N., Hosseini S.A., Armagan G., Khan A. K., Özbolat G., Ahmed O. S., Mardi Azar A., Adili A., Dağcı T., Konyalıoğlu S., Özgönül A. M. Regulation of Nrf2 and Nrf2-related proteins by *Ganoderma lucidum* in hepatocellular carcinoma, *Mol. Biol. Rep.*; **49**(10), 9605 (2022).
 17. da Silva Milhorini S., de Lima Bellan D., Zavadinack M., Simas F. F., Smiderle F. R., de Santana-Filho A. P., Sasaki G. L., Iacomini M. Antimelanoma effect of a fucoxylomannan isolated from *Ganoderma lucidum* fruiting bodies, *Carbohydr. Polym.*, **294**, 119823 (2022).
 18. Lin J., Chen H., Bai Y., Li S., Liang G., Fan T., Gao N., Wu X., Li H., Chen G., Gao Y., Fan J. *Ganoderma* immunomodulatory proteins: mushrooming functional FIPs, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **106**(7), 2367 (2022).
 19. Nedeljkovic B. B., Čilerdžić J., Zmijanac D., Marković M., Džopalić T., Vasilijić S., Stajic M., Vučević D. Immunomodulatory Effects of Extract of Lingzhi or Reishi Medicinal Mushroom *Ganoderma lucidum* (Agaricomycetes) Basidiocarps Cultivated on Alternative Substrate, *Int. J. Med. Mushrooms*, **24**(8), 45 (2022).
 20. Qin X., Ma G., Liu L., Feng J., Zhou S., Han W., Zhou J., Liu Y., Zhang J. Microwave-assisted degradation of β -D-glucan from *Ganoderma lucidum* and the structural and immunoregulatory properties of oligosaccharide fractions, *Int. J. Biol. Macromol.*, **220**, 1197. (2022).
 21. Cheng P. G., Teoh T. C., Rizman-Idid M. Chemical compounds and computational prediction of their inhibitory effects on the HIV-1 gp120 receptor by lingzhi or reishi medicinal mushroom, *ganoderma lucidum* (agaricomycetes), with antler-like morphology of fruiting bodies, *Int. J. Med. Mushrooms*, **23**, 63 (2021).
 22. Chiu H. F., Fu H. Y., Lu Y. Y., Han Y. C., Shen Y. C., Venkatakrishnan K., Golovinskaia O., Wang C. K. Triterpenoids and polysaccharide peptides-enriched *Ganoderma lucidum*: a randomized, double-blind placebo-controlled crossover study of its antioxidation and hepatoprotective efficacy in healthy volunteers, *Pharm. Biol.*, **55**(1), 1041 (2017).
 23. Geng X., Zhong D., Su L., Lin Z., Yang B. Preventive and therapeutic effect of *Ganoderma lucidum* on kidney injuries and diseases, *Adv. Pharmacol.*, **87**, 257 (2020).
 24. Chan S. W., Tomlinson B., Chan P., Lam C. W. K. The beneficial effects of *Ganoderma lucidum* on cardiovascular and metabolic disease risk, *Pharm Biol.*, **59**(1), 1161 (2021).

25. Bhardwaj N., Katyal P., Sharma A. K. Suppression of inflammatory and allergic responses by pharmacologically potent fungus *Ganoderma lucidum*, *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.*, **8(2)**, 104 (2014).
26. Feng X., Wang Y. Anti-inflammatory, anti-nociceptive and sedative-hypnotic activities of lucidone D extracted from *Ganoderma lucidum*, *Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*, **65(4)**, 37 (2019).
27. Tasaka K., Mio M., Izushi K., Akagi M., Makino T. Anti-allergic constituents in the culture medium of *Ganoderma lucidum*. (II). The inhibitory effect of cyclooctasulfur on histamine release, *Agents Actions*, **23(3-4)**, 157 (1988).
28. Kladar N. V., Gavarić N. S., Božin N. B. *Ganoderma*: insights into anticancer effects, *Eur. J. Cancer Prev.*, **25**, 462 (2016).
29. Baby S., Johnson A. J., Govindan B. Secondary metabolites from *Ganoderma*, *Phytochemistry*, **114**, 66 (2015).
30. Nie S., Zhang H., Li W., Xie M. Current development of polysaccharides from *Ganoderma*: isolation, structure and bioactivities, *Bioact. Carbohydr. Dietary Fibre*, **1**, 10 (2013).
31. Chen H. S., Tsai Y. F., Lin S., Lin C. C., Khoo K. H., Lin C. H., Wong C. H. Studies on the immunomodulating and anti-tumor activities of *Ganoderma lucidum* (Reishi) polysaccharides, *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 5595 (2004).
32. Wu G. S., Guo J. J., Bao J. L., Li X. W., Chen X. P., Lu J. J., Wang Y. T. Anti-cancer properties of triterpenoids isolated from *Ganoderma lucidum* – a review, *Expert Opin. Investig. Drugs*, **22**, 981. (2013).
33. Gao Y., Tang W., Dai X., Gao H., Chen G., Ye J., Chan E., Koh H. L., Li X. W., Zhou S. Antitumor activity and underlying mechanisms of ganopoly, the refined polysaccharides extracted from *Ganoderma lucidum*, in mice, *Immunol. Invest.*, **34**, 171 (2005).
34. Lin Z. B., Zhang H. N. Anti-tumor and immunoregulatory activities of *Ganoderma lucidum* and its possible mechanisms, *Acta Pharmacol. Sin.*, **25(11)**, 1387 (2004).
35. Weng C.-J., Yen G.-C. The in vitro and in vivo experimental evidences disclose the chemopreventive effects of *Ganoderma lucidum* on cancer invasion and metastasis, *Clin. Exp. Metastasis*, **27**, 361 (2010).
36. Krupatkin A. I., Sidorov V. V. Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation, M.: Medicine, p. 254, (2005).
37. Krupatkin A. I., Sidorov V. V., Baranov V. V. The oscillatory circuit for the control of velocity indices of capillary blood flow and tone organization of precapillary distributive microvessels, *Regional blood circulation and microcirculation*, **6**, 3(23), 52 (2007).
38. Krupatkin A. I., Burmakova G. M., Efimochkin S. A., Sidorov V. V. Vliyanie odnokratnogo seansa udarno-volnovoj terapii na mikrogemocirkulyaciyu i temperaturu kozhi pri epikondilite plechevoj kosti, *Regional blood circulation and microcirculation*, **6**, 1(21), 92 (2007).
39. Kanmatsuse K., Kajiwara N., Hayashi K., Shimogaichi S., Fukinbara I., Ishikawa H., Tamura T., Studies on *Ganoderma lucidum*. I. Efficacy against hypertension and side effects, *Yakugaku Zasshi.*, **105(10)**, 942 (1985).
40. De Giuseppe R., Di Napoli I., Granata F., Mottolese A., Cena H. Caffeine and blood pressure: a critical review perspective, *Nutr. Res. Rev.*, **32(2)**: 169 (2019).